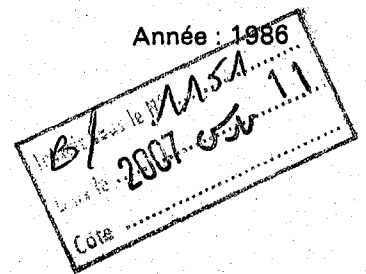


N° d'ordre :

Année : 1986



# THESE

présentée à

0566

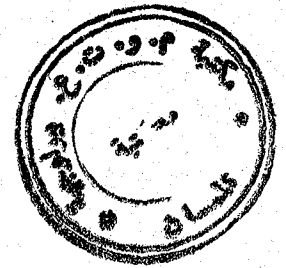
L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE

pour obtenir

le GRADE de DOCTEUR de 3<sup>ème</sup> CYCLE

Spécialité : Anatomie pathologique

Mention : Sciences et techniques en productions animales



par

**Abdelmadjid MADOU**

*Veau, prostate, modification, anabolisants*

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MODIFICATIONS DE LA PROSTATE PROVOQUEES PAR CERTAINS ANABOLISANTS (ACETATE DE TRENBOLENE, ZERANOL, 17 $\beta$ OESTRADIOL) CHEZ LE VEAU

Soutenu le 24 janvier 1986 devant le jury composé de :

MM. le Professeur M. CANDAU (I.N.P.T.) .....	Président
le Professeur R. MONCOULON (I.N.P.T.) .....	Membre
le Professeur G. VAN HAVERBEKE (E.N.V.T.) .....	Membre
le Docteur J. MORÉ (I.N.R.A.) .....	Membre

**PRESIDENT D'HONNEUR**

M. le professeur MONTEL

**PRESIDENT**

M. le professeur NOUGARO

**VICE-PRESIDENT**

M. ALBERTINI      Professeur  
 M. BUGAREL        Professeur  
 M. DABOSI         Professeur  
 M. MARTY          Professeur

Directeur de l'E.N.S.A.T.	M. le professeur CANDAU
Directeur de l'E.N.S.C.T.	M. le professeur LATTES
Directeur de l'E.N.S.E.E.I.H.T.	M. le professeur CRESTIN
Directeur de l'I.G.C.	M. le professeur ANGELINO

**SECRETAIRE GENERAL**

M. CROS

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Melle BERDUCOU  
 M. BIREBENT  
 M. DIEHL  
 M. HAMANT  
 M. VOIGT

**PROFESSEURS**

M. ALBERTINI	Zootecnies et agronomie
M. ALQUIER	Mécanique fondamentale et appliquée
M. AMALRIC	Composants électroniques et optiques
M. ANDRE	Zootecnies et agronomie
M. ANGELINO	Génie des procédés et des réactions chimiques
M. BAJON	Automatique, informatique industrielle, signaux, robotique
M. BAUDRAND	Composants électroniques et optiques
M. BELLET	Mécanique fondamentale et appliquée
M. BEN AIM	Génie des procédés et des réactions chimiques
M. BONEL	Métallurgie chimique, solides ionocovalents et moléculaires
M. BOUCHER	Composants électroniques et optiques
M. BOURGEAT	Zootecnies et agronomie
M. BRUEL	Informatique théorique, informatique des systèmes matériels et logiciels
M. BUGAREL	Génie des procédés et des réactions chimiques
M. BUIS	Biologie et physiologie végétales
M. CABANEL	Informatique théorique, informatique des systèmes matériels et logiciels
M. CALMON	Biochimie et biologie appliquées
M. CANDAU	Zootecnies et agronomie
M. CASTANIE	Automatique, informatique industrielle, signaux, robotique
M. CONSTANT	Métallurgie chimique, solides ionocovalents et moléculaires
M. COSTES	Automatique, informatique industrielle, signaux, robotique
M. COUDERC	Génie des procédés et des réactions chimiques
M. CRESTIN	Informatique théorique, informatique des systèmes matériels et logiciels
M. DABOSI	Métallurgie chimique, solides ionocovalents et moléculaires

A MON PERE,

*A qui je dois tout.*

A MA MERE,

*Pour son affection, bonté et générosité.*

A MON FRERE et MA SOEUR,

*En gage d'union.*

A MA FEMME,

*Dont l'affection et le soutien moral m'ont  
beaucoup aidé.*

A MA FILLE,

*Pour sa gentillesse.*

A MON ONCLE,

*Pour la bienveillance qu'il nous a toujours  
accordée.*

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur M. CANDAU,  
Directeur de l'E.N.S.A.T.

*Qui a bien voulu accepter la présidence  
de notre Jury pour l'obtention du titre de  
Docteur de 3e cycle.*

*Hommage respectueux.*

A NOTRE JURY DE THESE,

Monsieur le Professeur G. Van HAVERBEKE,  
Chef de Service de la Chaire d'Anatomie Pathologique  
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

*Qui nous a accueilli, nous a proposé le  
sujet et nous a dirigé pour mener à bien la  
réalisation de ce travail.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre  
profond respect.*

Monsieur le Professeur R. MONCOULON,  
Professeur de Zootechnie et Agronomie à l'E.N.S.A.T.

*En témoignage de reconnaissance pour avoir  
accepté d'être membre de notre Jury de Thèse.*

A Monsieur le Docteur MORE  
(Station de Pharmacologie-Toxicologie, I.N.R.A. Toulouse)

*Que nous remercions pour ses précieux conseils techniques et pour avoir accepté d'être membre de notre Jury de Thèse.*

A Messieurs les Professeurs  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Monsieur le Prof. P. CABANIER  
(Service d'Anatomie Pathologique)

*En remerciement pour l'aide apportée dans l'élaboration de ce travail.*

Monsieur le Prof. J.P. MAGNOL  
(Service d'Anatomie Pathologique)

*Gratitude pour son soutien amical et sa disponibilité à notre égard.*

Au Personnel du Service d'Anatomie Pathologique  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*En remerciement pour l'amitié et la confiance que nous avons retrouvées grâce à lui.*

*Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.*

AUX AUTORITES ALGERIENNES

*A qui nous devons notre séjour en France et  
l'élaboration de ce travail.*

*Sincères reconnaissances.*

AU CORPS DIPLOMATIQUE ET PERSONNEL  
DU CONSULAT D'ALGERIE EN FRANCE

*Pour toute l'aide et la compréhension qu'ils  
nous ont accordées pendant notre séjour.*

*Profonds respects.*

## P L A N

	Pages
INTRODUCTION.....	1
Chapitre I : GENERALITES SUR LES ANABOLISANTS.....	2
<hr/>	
I. - <u>MECANISMES D'ACTION DES ANABOLISANTS</u> <u>CHEZ LES ANIMAUX</u> .....	3
1. - <u>Action directe des anabolisants</u> .....	3
2. - <u>Schéma récapitulatif du mode d'action des</u> <u>androgènes sur les cellules cibles</u> .....	4
3. - <u>Action indirecte des anabolisants</u> .....	5
3.1. - L'antéhypophyse	
3.2. - Autres glandes endocrines	
4. - <u>Conclusion</u> .....	6
II. - <u>CONSEQUENCES ET RISQUES DE RESIDUS D'ANABOLISANTS</u> <u>DANS LA VIANDE D'ANIMAUX DESTINEE A LA</u> <u>CONSOMMATION DE L'HOMME</u> .....	7
1. - <u>Chez l'homme</u> .....	7
2. - <u>Chez le bovin</u> .....	8
3. - <u>Conséquences des résidus dans la viande</u> .....	8
4. - <u>Pathologie relative à l'emploi des anabolisants</u> <u>chez le bovin</u> .....	10
Chapitre II : METHODE DE DETECTION DES ANABOLISANTS.....	11
<hr/>	
I. - <u>METHODES BIOLOGIQUES</u> .....	12
1. - <u>Test d'Allen et Doisy</u> .....	12
2. - <u>Test du poids utérin</u> .....	12
II. - <u>METHODES PHYSICO-CHIMIQUES ET IMMUNOLOGIQUES</u> .....	14
1. - <u>Méthodes physico-chimiques</u> .....	14
2. - <u>La radioimmunologie</u> .....	14
III. - <u>METHODES HISTOLOGIQUES</u> .....	16
1. - <u>Schéma général des principales glandes accessoires</u> <u>sensibles aux oestrogènes anabolisants</u> .....	17
2. - <u>La prostate</u> .....	18



2.1.	- Rappels embryologiques	
2.2.	- Rappels anatomo-physiologiques	
2.3.	- Rappels histologiques et histo-enzymologiques de la prostate normale du veau	
	a) Histologie de la prostate	
	b) Histoenzymologie de la prostate normale	
3.	- <u>Modifications histologiques et histoenzymologiques de la prostate chez le bovin.....</u>	21
	3.1. - Modifications morphologiques	
	3.1.1. - Chez le taureau	
	3.1.2. - Chez le veau	
	a) Modifications histologiques à court terme	
	b) Modifications histologiques à long terme	
	3.2. - Modifications dues aux anabolisants chez les différentes espèces	
	3.3. - Modifications histoenzymologiques	
4.	- <u>Les glandes bulbo-urétrales (glandes de Cowper).....</u>	26
	4.1. - Rappels embryologiques	
	4.2. - Rappels anatomo-physiologiques	
	4.3. - Rappels histologiques de la glande de Cowper	
5.	- <u>Modifications de la glande de Cowper induites par les anabolisants chez le bovin.....</u>	28
6.	- <u>Modifications de la glande de Cowper chez différentes espèces.....</u>	29
7.	- <u>Les vésicules séminales.....</u>	30
	7.1. - Rappels embryologiques du développement des vésicules séminales	
	7.2. - Rappels anatomo-physiologiques	
	7.3. - Rappels histologiques	
8.	- <u>Modifications morphologiques des vésicules séminales induites par les oestrogènes de synthèse chez le bovin.....</u>	32
	8.1. - Chez le taurillon	
	8.2. - Chez le veau	
9.	- <u>Modifications morphologiques de la vésicule séminale induites par les oestrogènes de synthèse chez différentes espèces.....</u>	33
10.	- <u>Les testicules.....</u>	34
	10.1. - Rappels embryologiques	
	10.2. - Rappels anatomo-physiologiques	
	10.3. - Rappels histologiques de la glande testiculaire	
11.	- <u>Modifications morphologiques du testicule chez les bovins après traitement oestrogénique.....</u>	35
	11.1. - Chez le jeune bovin	
	11.2. - Chez le veau	

12. - <u>Etude histoenzymologique du testicule chez l'espèce bovine et ses modifications.....</u>	35
13. - <u>Modifications morphologiques du testicule chez différentes espèces traitées par des anabolisants de synthèse à effet oestrogène.....</u>	36
14. - <u>L'urètre intrapelvien.....</u>	37
14.1. - Histologie du muscle urétral et sa muqueuse	
14.2. - Modifications de l'urètre intrapelvien induites par des anabolisants synthétiques chez le bovin	
<u>Tableau récapitulatif des lésions glandulaires chez différentes espèces.....</u>	38
<u>Chapitre III : CONTRIBUTION PERSONNELLE.....</u>	39
<u>A. - MATERIEL ET METHODES.....</u>	40
I. - <u>LES ANIMAUX.....</u>	40
II. - <u>LES TRAITEMENTS RECUS.....</u>	40
1. - <u>L'acétate de trenbolone.....</u>	40
2. - <u>Le zéranol.....</u>	40
3. - <u>L'oestradiol.....</u>	41
III. - <u>LES PRELEVEMENTS.....</u>	42
1. - <u>A l'abattoir.....</u>	42
2. - <u>Au laboratoire.....</u>	44
2.1. - Prostates fixées au Gendre	
2.1.1. - Déshydratation	
2.1.2. - L'inclusion	
2.1.3. - Réalisation des coupes	
2.2. - Colorations et réactions réalisées	
2.2.1. - L'hémalun éosine	
2.2.2. - Acide périodique de Schiff	
2.3. - Etude histochimique	
2.3.1. - Histochimie des glucides (mucopolysaccharides)	
a) Méthode de Mowry	
b) Le bleu de toluidine	
c) Le bleu Alcian	
d) La fuchsine paraldéhyde	
e) L'acétylation réversible	
f) Méthylation-saponification par l'action des alcalis	
g) Le trichrome de Masson	

- 2.3.2. - Histoenzymologie de la prostate
  - a) Les phosphatases alcalines
  - b) Les phosphatases acides
  - c) La succinodéshydrogénase
  - d) La glucose-6-phosphate déshydrogénase

IV. - <u>APPAREILLAGE ET METHODOLOGIE DE TRAVAIL</u> .....	55
1. - <u>Etude morphométrique</u> .....	55
2. - <u>Méthode statistique</u> .....	56
B. - <u>RESULTATS</u> .....	57
I. - <u>MORPHOLOGIE ET MORPHOMETRIE DE LA PROSTATE</u> .....	57
II. - <u>ETUDE HISTOCHIMIQUE</u> .....	74
1. - <u>Histochimie des glucides</u> .....	74
2. - <u>Résultat de l'étude histoenzymologique de la glande prostatique</u> .....	80
C. - <u>DISCUSSION</u> .....	88
I. - <u>ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE ET HISTOLOGIE</u> .....	88
II. - <u>MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES ET MORPHOMETRIQUES</u> .....	90
III. - <u>HISTOCHIMIE DES GLUCIDES</u> .....	93
IV. - <u>MODIFICATIONS HISTOENZYMOLOGIQUES</u> .....	96
V. - <u>CONCLUSION</u> .....	98
<u>CONCLUSIONS</u> .....	99
<u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....	101

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

---

L'élevage du veau connaît ces dernières années un développement très prometteur ; parallèlement à cette réussite, une certaine polémique règne sur l'utilisation des hormones ou autres produits hormonomimétiques à effets oestrogènes anabolisants usités à des fins purement zootechniques.

Les risques éventuellement encourus par le consommateur de viande de veaux traités évoqués par les organisations compétentes d'une part et le manque à gagner des éleveurs dans le cas d'une interdiction de ces anabolisants d'autre part, font de ce problème un affrontement perpétuel ; quelle que soit la solution proposée, un contrôle sera nécessaire. Il reposera sur des méthodes spécifiques de dosages des résidus et il pourra s'appuyer sur l'examen histologique de la prostate ou d'autres glandes accessoires du tractus génital du veau.

La méthode histologique, jusque là traditionnelle, repose sur une détection globale de certaines lésions caractéristiques pouvant persister six à huit mois ; cependant, elle reste incapable de déterminer la nature et la dose du produit.

Notre travail se propose d'analyser toutes les modifications morphologiques, morphométriques et histochimiques susceptibles d'être spécifiques d'un ou de plusieurs produits autorisés ou non par la législation en vigueur. Dans la revue bibliographique, nous avons jugé utile de faire certains rappels sur les anabolisants et leurs méthodes de détection.

- CHAPITRE I -

GENERALITES SUR LES ANABOLISANTS

## I. - MÉCANISMES D'ACTION DES ANABOLISANTS CHEZ LES ANIMAUX

L'utilisation des anabolisants chez les bovins et les ovins a suscité ces dernières années beaucoup d'expériences pour tenter d'expliquer le phénomène intime à l'échelle moléculaire de la rétention protéique.

Tous les anabolisants actuellement usités ont des propriétés biologiques plus ou moins semblables aux hormones stéroïdiennes sexuelles ; ils améliorent la vitesse de croissance, augmentent la masse musculaire, tout en réduisant l'accumulation graisseuse.

### 1. - ACTION DIRECTE DES ANABOLISANTS

Depuis la mise en évidence d'un récepteur intracellulaire spécifique aux androgènes dans le muscle releveur de l'anus du rat, les recherches dans ce domaine se sont orientées vers l'étude des récepteurs. C'est en 1974 qu'une de ces entités sensibles aux androgènes a également été découverte dans d'autres muscles squelettiques du rat et d'autres animaux (40, 56, 74, 80, 95).

La mise en évidence des récepteurs au niveau du muscle strié n'est qu'un argument en faveur de l'action directe des anabolisants. Cependant, il existe d'autres substances anabolisantes non androgènes ne réagissant pas avec les récepteurs du muscle strié (92).

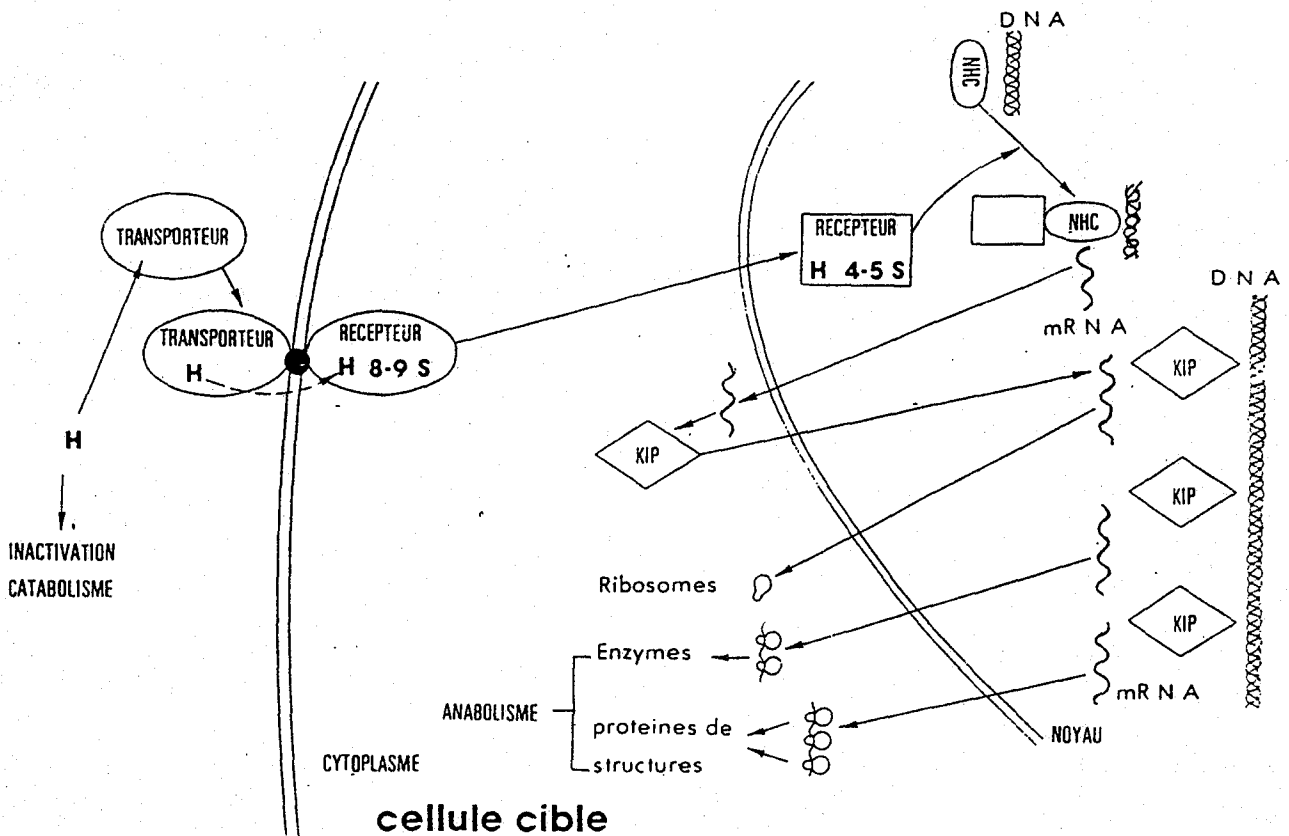
Cette action directe des anabolisants n'a pu être démontrée que pour les androgènes (94).

Certains auteurs (138) suggèrent que l'effet des anabolisants sur le muscle strié se produirait par déplacement ou freinage des récepteurs des glucocorticoïdes, d'où résulterait une diminution de l'action catabolique des protéines musculaires.

Il existe aussi une autre explication avancée par les mêmes chercheurs (138) : chez les animaux traités par l'acétate de trenbolone, le taux de dégradation et de synthèse protéique diminuent ; cette diminution s'avère plus importante pour la dégradation des protéines, entraînant une augmentation de la rétention protéique.

Dans ce mode d'action directe, ne figurent que les androgènes. Actuellement, les autres anabolisants à effets oestrogènes sont exclus puisqu'aucun récepteur de ces substances n'a été mis en évidence.

2. - SCHEMA RECAPITULATIF DU MODE D'ACTION DES ANDROGENES SUR LES CELLULES CIBLES (99)





### 3. - ACTION INDIRECTE DES ANABOLISANTS

Dans ce mode d'action, les études menées ont porté sur le poids, l'histologie et le contenu des différentes glandes endocrines impliquées dans le processus de la croissance.

#### 3.1. - L'antéhypophyse

Chez les bovins et les ovins traités à l'oestradiol, la modification la plus constante enregistrée a été une augmentation du poids de l'antéhypophyse (32), qui devrait contenir plus d'hormone de croissance (144, 145), étant donné son augmentation de volume, mais cette hypothèse n'a pu être vérifiée. Certains auteurs rapportent une augmentation du nombre de cellules éosinophiles de l'hypophyse du mouton traité par le zéranol (119, 130).

D'autres auteurs confirment l'augmentation de l'hormone de croissance dans le plasma des animaux traités par les oestrogènes. Dans une étude semblable chez les bovins, l'implantation d'oestradiol entraîne une augmentation des concentrations basales et totales de l'hormone de croissance (55).

Ces résultats préliminaires suggèrent que les substances à action oestrogénique n'agissent pas directement sur l'hypophyse à la manière des releasing factors puisque l'addition d'oestradiol à une culture d'hypophyse ne provoque pas une augmentation de l'hormone de croissance dans le milieu (55).

#### 3.2. - Autres glandes endocrines

Il existe aussi d'autres glandes que l'on suppose être impliquées dans l'action indirecte des anabolisants à effet oestrogénique.

La thyroïde, longtemps incriminée, n'a pas fait l'objet de découvertes concluantes ; son poids reste inchangé (112), ainsi que les concentrations d'hormones thyroïdiennes qui ne diminuent pas lors d'un traitement par l'oestradiol (55).

Une augmentation de la sécrétion des androgènes ou une diminution de sécrétion des glucocorticoïdes par les surrénales pourrait se traduire par un effet anabolisant sur le métabolisme protéique. Cependant, aucune étude concluante dans ce domaine n'est venue confirmer cette hypothèse puisque les teneurs en cortisol n'ont pas varié significativement chez les ovins ou les bovins (35, 55).

#### 4. - CONCLUSION

Le mécanisme expliquant la croissance et la rétention protéique provoquées par les anabolisants ne semble pas simple.

Les données actuelles paraissent unanimes sur le fait que les androgènes agissent directement sur le muscle en y induisant une rétention protéique plus importante, alors que le lieu d'action des oestrogènes est principalement l'hypothalamus et l'antéhypophyse.

Il est vraisemblable que l'action de l'hormone de croissance sur le muscle strié s'exerce par l'intermédiaire des somatomédines, mais le mécanisme doit être plus complexe. Il ferait intervenir d'autres substances inconnues qui agiraient en synergie avec la S.T.H., puisque la croissance dans ce cas n'est pas seulement l'expression d'un anabolisme protéique, mais aussi le résultat d'un développement harmonieux de tous les systèmes organiques (49).

## II. - CONSÉQUENCES ET RISQUES DES RÉSIDUS D'ANABOLISANTS DANS

### LA VIANDE D'ANIMAUX DESTINÉE À LA CONSOMMATION DE L'HOMME

Avant d'entreprendre l'étude des risques et les conséquences liées à la consommation de viandes provenant d'animaux traités par des anabolisants, nous avons jugé utile de faire un rappel de la production endogène des stéroïdes chez l'homme et chez les bovins.

#### 1. - CHEZ L'HOMME

Les précurseurs biochimiques des oestrogènes sont les androgènes. L'oestrogène le plus actif est le 17  $\beta$  oestradiol puis l'oestrone qui, elle, peut être transformée en 17  $\beta$  oestradiol dans les tissus, tandis que l'oestriol est considéré généralement comme un simple métabolite (79). L'oestrone provient en grande partie de l'androstènedione (93) ; cependant, elle a un effet marqué sur la prolifération vaginale. Il est maintenant établi qu'elle a des effets oestrogéniques quand elle est administrée pendant de longues périodes (30).

Le testicule de l'homme sécrète normalement un quart de la production totale du 17  $\beta$  oestradiol (151). Le reste résulterait de la transformation périphérique des androgènes.

L'administration de testostérone ou d'autres androgènes qui en dérivent ferait augmenter le taux d'oestradiol (10).

Chez le nouveau-né, des taux très élevés d'oestrone et d'oestradiol sont observés dans le sang artériel et ombilical ; ils diminuent après 96 heures (5).

Chez la fillette nouveau-née, le taux d'oestrogènes est très élevé (9) ; ce taux diminue au-delà du quatrième jour, mais reste supérieur à 1,5 ng/dl pendant 2 ans. Ce n'est que vers l'âge de 8 ans que le taux commence à augmenter consécutivement à la puberté.

Chez la femme, il existe un certain seuil de sécrétion d'oestrogène constant qui augmente lors de l'oestrus. A la ménopause, l'activité de l'ovaire cesse puisqu'aucune quantité d'oestrogène significative n'est enregistrée (89).

## 2. - CHEZ LE BOVIN

En règle générale, les hormones stéroïdes sont pratiquement produites dans les deux sexes comme chez l'homme. Une attention particulière sera portée sur la testostérone et le 17  $\beta$  oestradiol.

Notons que des taux plasmatiques peu importants de 17  $\beta$  oestradiol ont été mis en évidence chez le veau mâle, alors que les concentrations tissulaires se sont avérées beaucoup plus importantes.

Il ressort de ces études que chez le veau non traité, la testostérone est de l'ordre de 16 pg/g dans le muscle, alors que chez l'animal traité par l'association testostérone - oestradiol, le taux est de 70 pg/g. Pour les oestrogènes plasmatiques, le taux est de 2 pg/g pour les veaux non traités et de 7 pg/g pour ceux qui le sont. Chez le bouvillon non traité, on enregistre 12.500 pg/g dans le muscle et 21.800 pg/g chez le traité (66).

## 3. - CONSEQUENCES DES RESIDUS DANS LA VIANDE

La viande des animaux non traités que nous consommons n'est pas indemne d'hormones stéroïdes. Il est vrai que chez les veaux traités, le taux de stéroïdes endogènes augmente modérément, alors qu'il est plus important chez le bouvillon.

La question que l'on pourrait se poser est : la quantité d'hormones consommée quotidiennement ajoutée à celle produite naturellement ne représente-t-elle pas un danger potentiel pour l'homme ?

A cette question, certains auteurs répondent que le type et la nature des cancers hormonodépendants posent des difficultés pour établir une cause solide entre une forme particulière de cancer et une hormone stéroïdienne donnée.

Si les oestrogènes et les androgènes étaient de véritables agents cancérigènes aux concentrations physiologiques, tous les hommes développeraient des cancers de la prostate et toutes les femmes des cancers du sein ou de l'endomètre. "Aussi semble-t-il raisonnable de conclure que les très petites quantités d'agents anabolisants que constituent les stéroïdes naturels n'ont pas d'effets sur l'induction ou l'évolution ultérieure des cancers hormonodépendants" (132).

C'est aussi le point de vue d'autres auteurs ((140), qui rapportent que les hormones sexuelles, sont sans danger pour le consommateur, puisque les taux résiduels chez les animaux traités sont en effet inférieurs aux taux à partir desquels peuvent apparaître des risques cancérigènes.

Dans le cas bien précis des hormones sexuelles, les résidus ne devraient pas poser de risques pour le consommateur puisque d'une part ils sont reconnus par notre organisme et bien métabolisés, et que d'autre part la quantité de viande provenant d'un animal traité et absorbée quotidiennement, contient 15.000 fois moins que la quantité moyenne produite en un jour par l'homme (46).

Mis à part les anabolisants stéroïdiques sexuels naturels, il existe d'autres anabolisants ayant des effets oestrogènes ou androgènes que l'on dénomme xénobiotiques. Certaines de ces substances sont autorisées en élevage ; il s'agit notamment de la trenbolone. Cependant, le zéranol ne l'est pas.

Ces deux anabolisants, étudiés en élevage, ont fait l'objet de recherches du point de vue résiduel et génotoxique. Il apparaît que le zéranol est la substance qui a le C.B.I. ou indice de liaison covalente (combinaison du produit avec l'ADN) le plus bas, la trenbolone l'ayant un peu plus élevé et égal à celui de la progestérone.

Le risque cancérigène de ces deux xénobiotiques est négligeable pour le veau et il devrait être nul pour l'homme (8). C'est aussi l'avis d'autres auteurs affirmant que les résultats récents concernant l'affinité de la trenbolone et du zéranol pour l'ADN les font apparaître comme des produits non génotoxiques (114).

#### 4. - PATHOLOGIE RELATIVE A L'EMPLOI DES ANABOLISANTS CHEZ LE BOVIN

L'emploi des anabolisants chez cette espèce est devenu presque systématique. On pourrait le comparer aux traitements préventifs que subissent ces animaux pendant leur vie économique.

A cette utilisation de rentabilité non négligeable, s'associe une certaine pathologie dite de modernisation.

Il existe un syndrome de blocage se manifestant par un arrêt brusque de croissance. Il est dû généralement aux surcharges hépatiques par erreur de rationnement surtout chez le veau de boucherie et aux carences en oligo-éléments, qui s'extériorisent à la suite de l'accélération du métabolisme consécutif à l'augmentation de la synthèse protidique. Cette carence est provoquée principalement par le fer et le zinc. Elle se traduit respectivement par une anémie et des troubles cutanés.

A côté de cette pathologie d'ordre métabolique, il existe aussi une pathologie comportementale par déséquilibre endocrinien. La maladie est appelée syndrome d'excitation sexuelle et se traduit généralement chez le boeuf par un comportement de femelle en oestrus sollicitant la saillie. Cette catégorie de bovin libère des phéromones de type femelle qui engendrent un désordre social très important au sein du troupeau. Ce trouble est aussi connu chez les vaches et les génisses qui, à l'inverse, présentent un comportement de mâle, surtout par certaines manies d'agressivité et de chevauchement (118).

- CHAPITRE II -

METHODES DE DETECTION  
DES ANABOLISANTS

## I. - MÉTHODES BIOLOGIQUES

Ces méthodes font appel aux modifications anatomiques et histologiques de l'utérus et du vagin de souris impubères recevant une alimentation carnée provenant d'animaux (généralement bovins) implantés par des oestrogènes.

### 1. - TEST D'ALLEN ET DOISY

L'injection d'oestrogènes fait disparaître complètement les leucocytes de l'exsudat vaginal ; par contre, elle fait apparaître de grandes cellules kératinisées polygonales sans noyaux, réunies en placards.

L'emploi d'un grand nombre d'animaux permet une appréciation quantitative d'après le pourcentage de résultats positifs. Des résultats identiques sont obtenus en faisant absorber aux animaux (souris) une ration alimentaire à base de viande renfermant le principe actif (129).

### 2. - TEST DU POIDS UTERIN

Celui-ci utilise l'administration du produit à tester à des rates ou des souris impubères ou castrées. La présence d'oestrogènes est appréciée par l'augmentation du poids utérin, principe même du test d'Astwood retenu comme méthode officielle (115).

Une autre méthode, où le principe d'Astwood a été conservée, est la suivante : la viande, provenant d'animaux implantés ou douteux, sera distribuée aux souris. L'échantillon de viande doit être prélevé dans les muscles du collet. Cette technique dure au moins trois jours et, le matin du quatrième jour, les souris sont sacrifiées et leur utérus est soigneusement prélevé et pesé dans un premier temps.



Dans un deuxième temps, le calcul du rapport poids utérin/poids de la souris est réalisé. Enfin, dans un troisième temps, l'analyse statistique utilise le test de Wilcoxon (48). Le test du poids utérin est vingt fois plus sensible avec le stilboestrol qu'avec le  $17 \beta$  oestradiol et vingt cinq fois plus sensible avec l'oestrone (137).

## II. - MÉTHODES PHYSICO-CHIMIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

### 1. - METHODES PHYSICO-CHIMIQUES

Il existe dans le domaine de la physico-chimie plusieurs techniques employées pour la détection de certaines substances anabolisantes. Le schéma protocolaire de ces méthodes est très classique, puisqu'il consiste à extraire à partir d'échantillons certaines substances, recherchées par le principe de dissolution (procédé de Karg et la méthode de Kober) ; depuis, ces méthodes devenues désuètes du fait de la diminution des résidus dans les denrées, ont été remplacées par des techniques plus sensibles et plus fiables.

### 2. - LA RADIOIMMUNOLOGIE

Cette méthode est basée sur la haute spécificité d'anticorps formés à l'aide de l'anabolisant et couplés à une albumine sérique. Elle s'avère plus sensible que la chromatographie (41).

La mise au point de cette méthode a fait l'objet de plusieurs années de recherche. C'est ainsi que le zéranol est dosé dans l'urine des bovins et ovins. Cependant, l'antisérum fabriqué était dirigé non seulement contre le zéranol, mais réagissait à 48 % avec la zéaralénone (42). Si des céréales ainsi contaminées sont données aux animaux, il est très difficile de différencier les résidus d'un traitement par le zéranol.

Compte tenu de ce premier échec, la synthèse d'un antigène basée sur une substitution en position 16 plutôt qu'en position 7 de la carboxy-propyl-éther-sérum albumine humaine (7-C.P.E.-H.S.A.) a été appliquée chez le mouton pour la production d'un antisérum plus spécifique. Le même antigène a été injecté à des souris dont on a récolté les cellules spléniques trois jours après. Ces cellules ont été fusionnées avec des cellules de myélome pour donner un hybridome. Ce dernier est une véritable "usine" d'anticorps monoclonaux contre le zéranol couplé.

Après cette synthèse d'anticorps monoclonaux, la réaction croisée avec la zéaralénone diminue et atteint 17 %.

Des anticorps monoclonaux sont maintenant produits contre la 17  $\alpha$  trenbolone, la 17  $\beta$  trenbolone et le D.E.S.. Ils sont utilisés pour doser par cette méthode les résidus dans les tissus consommables, la bile, l'urine et les fèces d'animaux à contrôler.

Une limitation importante de cette méthode d'analyse peut être la longueur des opérations préalables d'extractions qui précèdent l'analyse finale. Elles sont simples pour la bile et l'urine (61, 64) et plus complexes pour les fèces et les tissus.

Certains auteurs rapportent qu'une phase supplémentaire de chromatographie est nécessaire pour réaliser un dosage immunologique fiable du D.E.S. (127).

De ce fait, ces méthodes de plus en plus fiables et spécifiques sont complexes et difficiles à mettre en oeuvre pour une analyse de routine ; de plus, leur coût très élevé d'une part et le personnel hautement qualifié qu'elles nécessitent d'autre part les réservent plus aux laboratoires de recherche qu'à ceux de prestation de service.

### III. - MÉTHODE HISTOLOGIQUE

#### Introduction

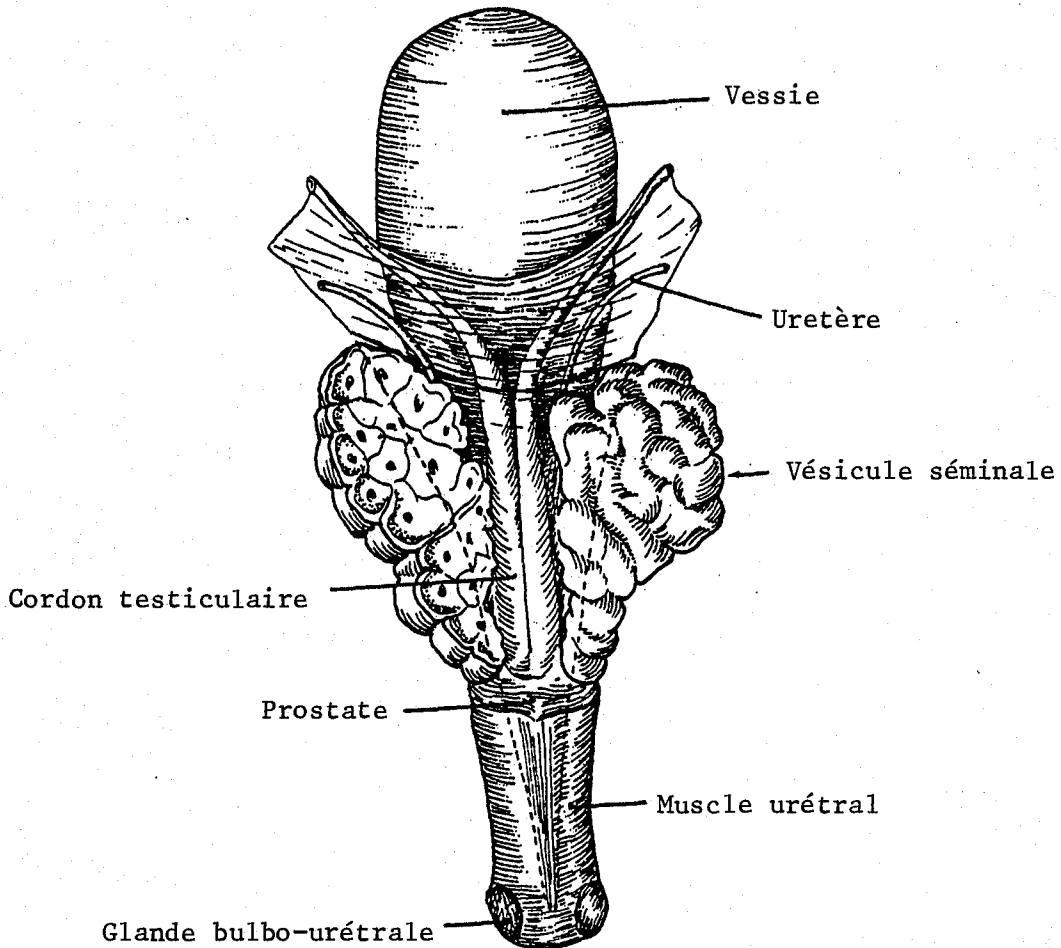
L'examen des glandes génitales accessoires est depuis longtemps pratiqué dans le but de connaître les effets indésirables des oestrogènes sur celles-ci.

Il est pratiquement connu et admis actuellement que certaines glandes accessoires de la sphère génitale répondent de façon spécifique et constante aux oestrogènes par des modifications structurales.

Aussi, l'examen histologique est devenu un moyen visant à mettre en relief une réponse purement biologique et spécifique à l'agression de certains produits anabolisants vis-à-vis des tissus glandulaires de l'appareil génital.

La confirmation de certaines observations de lésions caractéristiques a fait de l'observation microscopique une méthode assez rigoureuse mais globale, lui donnant une place parmi les autres méthodes de détection dans le cadre du contrôle des animaux de boucherie destinés à la consommation de l'homme.

1. - SCHEMA GENERAL DES PRINCIPAUX ORGANES ACCESSOIRES  
SENSIBLES AUX OESTROGENES



Tractus génital mâle (150)

- \* Organe peu sensible et lésions non spécifiques
- \*\* Organe sensible et lésions inconstantes
- \*\*\* Organe sensible et lésions constantes
- \*\*\*\* Organe très sensible et lésions constantes

## 2. - LA PROSTATE

### 2.1. - Rappels embryologiques

Vers la cinquième semaine du développement embryonnaire, le cloaque endodermique se cloisonne pour former dorsalement le rectum et ventralement le sinus urogénital. Latéralement au cloisonnement débouchent les canaux mésonéphriques ou de Wolff ; la prostate apparaît à partir du sinus urogénital et plus précisément des replis de l'épithélium de l'urètre (paroi dorsale) ; ceux-ci vont, à partir du 56e jour, émettre les premiers bourgeons prostatiques qui s'individualisent et s'enfoncent profondément dans le mésenchyme de l'urètre (6, 139).

### 2.2. - Rappels anatomo-physiologiques

Cette glande présente chez tous les mammifères est intimement unie à l'origine de l'urètre pelvien. Elle possède plusieurs conduits excréteurs (environ 16). La prostate est très peu développée chez les ruminants et en particulier chez les bovins et ovins. Elle comprend deux parties : le corps prostatique, subdivisé en deux lobes, le lobe droit (*Lobus dexter*) et le lobe gauche (*Lobus sinister*). Ces deux lobes sont séparés dorsalement par un isthme prostatique transversal (6, 7).

Le corps de la prostate est aplati, visible seulement sur la face dorsale de l'urètre ; la partie disséminée (*Pars disseminata prostatae*) forme une couche glandulaire incluse dans la paroi urétrale ; celle-ci est inversement développée par rapport au corps. La glande comprend une capsule (*Capsula prostatae*) fibro-élastique, une tunique musculaire (*Substantia muscularis*) qui se contracte lors de l'éjaculation, ainsi qu'une partie glandulaire (*Substantia glandularis*) tubulo-alvéolaire dans la lumière de laquelle se déversent des sécrétions indispensables à la survie des spermatozoïdes (6, 39, 51, 100, 106, 124).

2.3. - Rappels histologiques et histoenzymologiques  
de la prostate normale chez le veau

a) Histologie de la prostate normale.

Il existe au moins deux types de cellules épithéliales glandulaires qui tapissent les tubules et les canaux collecteurs intermédiaires. Les unes sont appelées cellules séreuses et prédominent dans toute la glande. Elles sont cubiques ou cylindriques, basses avec un noyau à chromatine clair; localisé au pôle basal de la cellule, le cytoplasme montre de fines granulations éosinophiles à l'hémalum-éosine ; par contre, la réaction au P.A.S. (acide périodique de Schiff) donne de fines granulations positives localisées au pôle apical. Il existe une nette séparation entre le noyau et les grains de sécrétions (60, 122).

Le second type de cellules est appelé cellules muqueuses. Ce type de cellules a été retrouvé à la périphérie des lobules (acini ou alvéoles). Mais elles sont aussi présentes dans l'épithélium glandulaire des tubules et canaux en position intercalaires parmi les cellules séreuses. Les cellules muqueuses sont caractérisées par leur forme cylindrique ou légèrement prismatique. Leur noyau hyperchromatique est localisé au pôle basal ; leur cytoplasme légèrement basophile à l'H.E. montre de fines granulations PAS positives (60, 75, 122).

Le matériel P.A.S. positif rencontré dans les deux types de cellules est résistant à la diastase (amylase), ce qui confirme l'absence de glycogène. La présence de glycoprotéines est confirmée par les colorants basophiles comme le bleu Alcian ou le bleu de toluidine sur les cellules muqueuses.

Un troisième type d'élément, les cellules intermédiaires ou indifférenciées contenant à la fois des granulations basophiles et acidophiles (coloration intermédiaire) seraient pour certains auteurs des cellules séreuses pouvant se transformer en cellules muqueuses ou inversement (75, 122).

A ces deux types de cellules, s'ajoutent des cellules basales situées entre l'épithélium glandulaire et la couche basale. Ces dernières sont très nombreuses au niveau des tubules centraux et des canaux glandulaires, rares au niveau des tubules périphériques et quasiment absentes au niveau des grands canaux excréteurs pluristratifiés. Ces cellules sont polygonales avec un noyau assez volumineux de forme ovale et un cytoplasme réduit. Le rôle de ces cellules est particulièrement important dans la genèse des modifications histologiques des canaux collecteurs et des tubules engendrés par des anabolisants à effets oestrogéniques (120).

b) Histoenzymologie de la prostate normale

Les enzymes étudiées chez le taureau sont les phosphatases alcalines et acides (117). Il existe une activité des phosphatases acides au niveau des cellules épithéliales et précisément autour des noyaux. Les phosphatases alcalines sont absentes au sein du tissu glandulaire mais présentes dans la paroi des petits vaisseaux et dans le stroma périlobulaire. Une distribution identique de ces enzymes a été décrite chez le veau (81).

Chez les autres espèces, l'étude histoenzymologique a été entreprise surtout chez la souris et le rat (18, 23). Les phosphatases alcalines sont absentes au niveau glandulaire ; par contre, les phosphatases acides existent dans la région apicale des cellules épithéliales. Une légère activité de la succinate déshydrogénase a aussi été localisée. Après castration, l'activité des phosphatases acides est franchement réduite (23).



### 3. - MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES ET HISTOENZYMOLOGIQUES DE LA PROSTATE CHEZ LE VEAU

#### 3.1. - Modifications morphologiques

##### 3.1.1. - Chez le taureau

L'administration d'oestrogènes synthétiques (D.E.S. et Hexoestrol) chez le bovin adulte ne donne que peu d'altérations puisqu'ils n'observent qu'une légère augmentation de la hauteur de l'épithélium des tubules ainsi qu'une élévation du niveau sécrétoire de la glande (33, 68).

##### 3.1.2. - Chez le veau

Les modifications morphologiques observées consistent en une hyperplasie de l'épithélium stratifié des canaux excréteurs majeurs et en une métaplasie de l'épithélium glandulaire des petits canaux collecteurs et des tubules.

Cette métaplasie n'est pas accompagnée de kératinisation. Ces lésions ont été décrites à court terme et à long terme, permettant ainsi d'établir une chronologie des modifications de la prostate.

##### a) Modifications histologiques à court terme

Les veaux mâles montrent après une journée de traitement une hyperplasie des canaux excréteurs majeurs. En même temps, le tissu glandulaire des tubules présente des images de proliférations inconstantes des cellules basales. Cette prolifération est exacerbée au deuxième, troisième et quatrième jour après le traitement par le diéthylstilboestrol (81, 82, 120, 121).

Ces cellules basales en pleine division forment des nodules qui repoussent l'épithélium glandulaire vers la lumière des tubules ; le tissu néoformé montre des cellules polygonales avec un noyau clair et un cytoplasme légèrement éosinophile. Entre les cellules du nouveau tissu, se dressent des desmosomes qui rappellent l'épithélium de type malpighien.

L'épithélium glandulaire ainsi repoussé vers la lumière présente une activité sécrétoire. Le matériel élaboré, P.A.S. positif, est encombré de cellules séreuses et muqueuses desquamées.

Du neuvième au quatorzième jour, tous les tubules sont envahis par la métaplasie. Certains canaux voient même leurs lumières disparaître. Le tissu malpighien ainsi formé est envahi par des cellules inflammatoires (granulocytes et lymphocytes). A ces lésions glandulaires s'associe une réaction du stroma se traduisant par une légère hypertrophie (81, 82, 128).

#### b) Modifications histologiques à long terme

On retrouve pratiquement toutes les altérations déjà citées, mais les images observées sont plus accentuées.

Différents auteurs mentionnent qu'après huit semaines de traitement par le D.E.S. (diéthylstilboestrol), les lésions sont toujours présentes. L'importance de l'expérimentation à long terme montre que les modifications au niveau des tubules périphériques s'estompent entre la douzième et la quatorzième semaine. Par contre, celles des tubules centraux persistent jusqu'à six mois après traitement. Certains auteurs décrivent des images de type régénératif, ou les épithéliums sont superposés. Il s'agirait en fait d'un épithélium malpighien (métaplasie) se situant au-dessus d'un épithélium glandulaire formé de cellules cylindriques basses. La couche basale de l'épithélium modifié montre une légère réaction au P.A.S., tandis que la couche superficielle est fortement positive (14, 73, 81, 128, 131).

### 3.2. - Modifications dues aux anabolisants chez les différentes espèces

- Chez l'agneau : Les auteurs notent de la métaplasie malpighienne et particulièrement chez les animaux qui broutent les pâturages riches en trèfle souterrain. La même lésion de métaplasie est observée chez les agneaux traités au D.E.S., mais dans ce cas, la kératinisation fait défaut (15).

- Chez le verroat castré : cette espèce montre une hypertrophie des fibres musculaires lisses et une métaplasie malpighienne du tissu glandulaire (133). D'autres auteurs ne décèlent aucune altération dans l'épithélium de la prostate chez le verroat entier (82, 120).

- Chez le singe : Beaucoup d'études ont été réalisées sur cet animal, notamment les effets des oestrogènes de synthèse sur le tractus génital ; les lésions se limitent à une hypertrophie des fibres musculaires et à une atrophie du tissu glandulaire (36, 108, 142, 153). Pour certains auteurs, la métaplasie est une lésion quasi présente chez cette espèce traitée par du D.E.S. (113).

- Chez l'homme : Il y a une légère hyperplasie des canaux excréteurs et de la métaplasie des canaux collecteurs. Chez l'enfant de 2 mois, ce phénomène fréquent est toujours attribué aux concentrations élevées en oestrogènes du lait maternel (4, 123, 125). D'autres auteurs décrivent la métaplasie malpighienne de type extensif chez les adultes recevant une oestrogénothérapie (101, 113).

- Chez le chien : On signale chez cette espèce une métaplasie de type malpighien et une hypertrophie musculaire considérable. Cette métaplasie est moins prononcée chez les vieux chiens avec les mêmes localisations que chez les jeunes (68, 71, 154).

- Chez le chat : Les auteurs (133, 154) décrivent une hypertrophie musculaire, une hyperplasie des cellules épithéliales ainsi qu'une métaplasie du tissu glandulaire.

- Chez le lapin : Cette espèce s'est avérée sensible aux oestrogènes synthétiques puisque l'hypertrophie musculaire et la métaplasie malpighienne sont de règle chez les animaux castrés ou entiers avec la même intensité (19, 78).

● Chez le cobaye : L'auteur (154) ne trouve qu'une simple prolifération du stroma mais en aucun cas il ne signale de métaplasie. D'autres chercheurs mentionnent une métaplasie au niveau du tissu glandulaire (19).

● Chez le hamster doré : Cette espèce s'est avérée insensible aux oestrogènes synthétiques puisqu'en aucun cas il n'a été signalé de lésion de type métaplasique, hyperplasique ou hypertrophique (154).

● Chez le rat : Les animaux castrés dont le poids ne dépasse pas les 30 grammes montrent une métaplasie du tissu glandulaire alors que ceux dont le poids est de 100 grammes ne présentent aucune lésion (72, 110, 146). De telles observations ont été infirmées quelques années plus tard et on a pu montrer en fait que cette espèce est très sensible aux oestrogènes (3, 19, 113, 148, 149).

● Chez la souris : L'étude des modifications morphologiques chez cette espèce a beaucoup contribué à la cinétique de la métaplasie. Cette lésion débute par la prolifération des cellules basales (ou de réserve) qui forment des nodules envahissant la lumière des tubules et repoussent ainsi le tissu glandulaire vers la périphérie où il subit une forte desquamation. Le tissu malpighien est kératinisé chez cette espèce (27, 83, 84).

### 3.3. - Modifications histoenzymologiques

Les changements induits par les oestrogènes synthétiques dans la répartition enzymologique de la glande ont été étudiés par plusieurs auteurs (17, 18, 19). Un net accroissement de l'activité des phosphatases alcalines dans le stroma a été observé, ainsi qu'une diminution de l'activité des phosphatases acides.

L'activité des phosphatases alcalines siège au niveau de l'épithélium glandulaire métaplasie (81, 117) ; par contre, cette activité est nulle dans l'épithélium malpighien des gros canaux excréteurs (58).

Dans cet ordre d'idées, des études chez la souris ont porté notamment sur le phénomène de métaplasie induite par la carence en vitamine A, mais aucune activité des phosphatases alcalines n'a été observée dans les tissus métaplasies. Chez le rat, par contre, la carence en vitamine A touche plusieurs tissus puisque la métaplasie est observée dans le tractus digestif, respiratoire et urogénital.

Toutes ces indications pourraient laisser croire que la carence en vitamine A soit à même d'entraîner des lésions de métaplasie chez le veau. Dès lors, ladite lésion ne serait plus caractéristique et spécifique des oestrogènes.

Différentes explications ont été rapportées par plusieurs chercheurs (58, 81), qui s'accordent à dire qu'aucune lésion de métaplasie n'est décelée chez le veau carencé en vitamine A et cela dans l'ensemble du tractus génital.

#### 4. - LES GLANDES BULBO-URETRALES (GLANDES DE COWPER)

##### 4.1. - Rappels embryologiques

Les glandes bulbo-urétrales prennent naissance à partir du sinus urogénital. Elles apparaissent en même temps que la prostate et par un processus identique vers le 49<sup>e</sup> jour (139). Elles se différencient en glandes de Cowper vers le 60<sup>e</sup> jour, après quoi un diverticule supra-urétral se forme chez l'embryon du veau mâle insérant la glande entre celui-ci et l'urètre (105).

##### 4.2. - Rappels anatomo-physiologiques

C'est une glande paire située sur la face dorsale de la terminaison de l'urètre pelvien en étroite connexion avec le bulbe du pénis.

Chaque glande possède un seul conduit excréteur (*Ductus gland. Bulbo urethralis*), sauf chez le cheval qui en possède trois ou quatre. Ces conduits s'ouvrent de chaque côté dans le cul-de-sac du bulbe (6).

Les glandes de Cowper sont très peu développées chez le bovin. Leur taille ne dépasse pas celle d'une noisette ; en outre, elles assurent par leurs sécrétions le maintien d'un pH optimum pour la survie des spermatozoïdes. Ce sont des glandes de type muqueux recouvertes par le muscle bulbo-caverneux (6, 7).

##### 4.3. - Rappels histologiques de la glande de Cowper

Entourée par une capsule ou tunique musculaire épaisse, cette glande est divisée en plusieurs lobules séparés les uns des autres par du tissu fibro-musculaire lisse. A l'intérieur des lobules, il existe des ramifications tubulo-alvéolaires tapissées par un épithélium cylindrique haut.

Les cellules composant ce tissu ressemblent aux cellules muqueuses de la prostate.

Dans l'ensemble de la glande, un seul type de cellule glandulaire est signalé. Par contre, chez le jeune bovin, certains auteurs décrivent des cellules cylindriques basses, mais en aucun cas des cellules cubiques (39, 51, 106, 109, 124).

Chez le bovin adulte, les cellules muqueuses sont longues et parfois prismatiques, leur cytoplasme est clair, légèrement basophile. Le noyau est localisé à leur base et souvent repoussé contre la membrane basale lorsque la cellule est en activité sécrétoire.

Dans chaque lobule, les canaux glandulaires se jettent dans un ou plusieurs canaux collecteurs qui sont tapissés par le même type d'épithélium. Ces canaux sont en continuité avec le canal excréteur principal (20, 43, 75, 116, 135).

5. - MODIFICATIONS DE LA GLANDE DE COWPER INDUITES  
PAR DES ANABOLISANTS CHEZ LES BOVINS

Des lésions de métaplasie de la glande bulbo-urétrale chez le veau et le taurillon ont été observées après un implant d'oestrogènes synthétiques (D.E.S. Hexoestrol) (43). La lésion décrite n'est pas accompagnée de kératinisation. Elle proviendrait de petites cellules indifférenciées se situant à la base de l'épithélium glandulaire. Ces cellules prolifèrent et forment le nouveau tissu malpighien de remplacement.

L'auteur constate une régression presque totale de ce type de lésion au bout de 2 à 3 mois, sans pour autant que la glande redevienne normale puisque les tissus glandulaires lésés sont remplacés par du mésenchyme.

En accord avec certaines de ces modifications, un autre auteur apporte quelques précisions concernant les modifications chez le veau (81). En effet, quatre jours après traitement au D.E.S., les glandes bulbo-urétrales montrent une forte hyperplasie du canal excréteur terminal. La métaplasie est de règle car presque tous les canaux intermédiaires la présentent.

Après le 9<sup>e</sup> jour, il y a une extension de la métaplasie dans tout le tissu glandulaire et la lumière des canaux se trouve fortement réduite.

Après trois mois, une atrophie du tissu glandulaire apparaît sans que celui-ci soit remplacé par du tissu mésenchymateux (81).



## 6. - MODIFICATIONS DE LA GLANDE DE COWPER CHEZ DIFFERENTES ESPECES

● Chez le bélier : On retrouve la métaplasie malpighienne chez les animaux traités au D.E.S. (15). Le même auteur l'observe chez ceux qui ont consommé du trèfle souterrain.

● Chez le verrat castré : La seule modification observée est une simple hypertrophie musculaire de la glande (133). Cette observation a été confirmée par d'autres auteurs (120).

● Chez le singe, aucune lésion n'est signalée chez cette espèce après un traitement par les oestrogènes (154).

● Chez l'homme : Aucun signe d'hyperplasie, ni de métaplasie n'ont été rapportés, alors que la prostate montre des lésions (154).

● Chez le chat : Cette espèce répond par une hypertrophie musculaire ainsi qu'une métaplasie des canaux glandulaires intermédiaires ; par contre, les acini ne sont guère affectés (133).

● Chez le lapin : Une simple atrophie du stroma a été signalée.

● Chez le cobaye et le hamster doré : Aucune anomalie n'a été trouvée ; d'autres auteurs signalent par contre une atrophie du parenchyme glandulaire chez le hamster (47).

● Chez le rat : On observe une métaplasie de l'épithélium glandulaire avec atrophie du parenchyme glandulaire et hypertrophie de la musculature lisse (29), (120).

● Chez la souris : Une simple hypertrophie fibromusculaire est décrétée (133), alors que d'autres auteurs affirment que la glande répond par de la métaplasie (29).

## 7. - LES VESICULES SEMINALES (GLANDES VESICULAIRES)

### 7.1. - Rappels embryologiques du développement des vésicules séminales

Les vésicules séminales apparaissent sous forme de bourgeonnements dans la paroi latérale des canaux de Wolff au niveau de leurs régions postérieures à partir du 60e jour de la vie embryonnaire (54, 139).

### 7.2. - Rappels anatomo-physiologiques

Elles se situent sur le côté dorso-latéral de la vessie ; leur extrémité crâniale longe latéralement les canaux déférents. Cette glande fait défaut chez les carnivores (6).

Chez les ruminants, la glande est compacte, présentant un aspect extérieur lobulé, dont le conduit excréteur (*Ductus exteriorus*) débouche dans la portion terminale du conduit déférent, de manière à former un court canal éjaculateur (*Ductus ejaculatorius*) (7, 136).

La structure est d'une manière générale la même chez les animaux domestiques. On lui reconnaît une adventice (*Tunica adventitia*), une tunique musculaire (*Tunica muscularis*) et enfin une tunique muqueuse (*Tunica mucosa*) ; cette glande est de type tubulo-alvéolaire ramifié avec de larges espaces interlobulaires, collectant le produit de sécrétion très important pour la maturation des spermatozoïdes. Lors de l'éjaculation, la trame conjonctivo-élastique et musculaire se contracte puissamment pour chasser le contenu de la glande dans l'urètre (6, 105, 136).

### 7.3. - Rappels histologiques

L'histologie de la glande fut précisée en premier chez le taureau (39, 51). Les auteurs y décrivent un épithélium cylindrique unistratifié. D'autres auteurs (69, 87, 124) infirment ces résultats et s'accordent à dire que l'épithélium est formé au moins de deux couches cellulaires, comme cela a été confirmé plus tard (60).

Les vésicules séminales sont des glandes exocrines de type muqueux. Il existe plusieurs lobules glandulaires séparés par des septum fibro-musculaires. Toute la glande est recouverte par une couche musculaire lisse (90).

L'épithélium sécréteur est formé de deux types d'éléments : les cellules épithéliales et les cellules basales (152). Un autre auteur conclut que les deux types de cellules glandulaires ne font qu'un, en précisant l'existence de cellules intermédiaires indifférenciées (44) ; ces observations ont été confirmées chez le veau et le taurillon (34, 62). Actuellement, les travaux de ABDEL-RAOUF (1) par l'étude chronologique du développement de la glande font autorité.

Durant les premières semaines de la vie, la glande présente des tubules sans lumière apparente. L'épithélium montre deux couches cellulaires : celle des cellules basales avec un noyau rond et un cytoplasme clair peu éosinophile contenant des gouttelettes lipidiques, et celle de l'épithélium glandulaire proprement dit dont les cellules sont cylindriques avec un cytoplasme clair et un noyau situé au pôle apical. Vers l'âge de 7 à 12 semaines, la position du noyau des cellules épithéliales change. En effet, il migre vers le pôle basal de la cellule.

Quant aux cellules basales, à cet âge, elles montrent des inclusions lipidiques, de plus en plus nombreuses. Vers la 24<sup>e</sup> semaine, les glandes sont le siège d'une activité sécrétoire confirmée par de nombreux auteurs (62, 116).

8. - MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DES VESICULES SEMINALES INDUITES  
PAR LES OESTROGENES DE SYNTHESE CHEZ LES BOVINS

8.1. - Chez le veau

L'auteur (81) remarque dès le 9<sup>e</sup> jour après traitement une activité sécrétoire intense ainsi qu'une altération notable des cellules basales (noyaux picnotiques) ; après 3 semaines de traitement, aucune lésion de type métaplasique n'a été rencontrée, mais de l'hypertrophie semble être la seule modification induite.

8.2. - Chez le taurillon

Les travaux ont porté sur l'activité sécrétoire, toutes les cellules de l'épithélium glandulaire sont en activité, et ils notent une légère hypertrophie de la glande (31, 33).

9. - MODIFICATIONS DE LA VESICULE SEMINALE INDUITES PAR LES OESTROGENES  
DE SYNTHESE CHEZ DIFFERENTES ESPECES

● Chez l'agneau : Il existe une hypertrophie musculaire marquée et une activité sécrétoire de la glande ; la lésion de dégénérescence nucléaire (noyaux picnotiques) a été signalée (104).

● Chez le porc : On signale une légère hypertrophie musculaire et aucune activité sécrétoire (133).

● Chez le singe : On observe une atrophie et une réduction de l'épithélium glandulaire avec une hypertrophie musculaire (133, 142, 154).

● Chez le lapin : Il existe de l'hyperplasie des canaux excréteurs avec une légère hypertrophie musculaire (17, 133).

● Chez le cobaye : Les mêmes lésions que chez le lapin ont été décrites par le même auteur (133).

● Chez le hamster doré : Il n'existe qu'une simple atrophie de la glande, et seulement chez les castrés (13, 133).

● Chez le rat : Tous les auteurs s'accordent à dire que la lésion qui sévit est une simple hypertrophie chez les castrés et non castrés (107, 110, 146) ; d'autres ne semblent pas partager cet avis puisqu'ils notent une atrophie du tissu glandulaire, une hypertrophie des muscles lisses accompagnée de fibrose, ainsi que des images de métaplasie du tissu épithélial (3, 81, 86).

● Chez la souris : Les auteurs remarquent une hypertrophie musculaire importante, ainsi que des images de métaplasie sur culture cellulaire de l'épithélium glandulaire de la vésicule séminale (29, 52, 70, 71).

## 10. - LES TESTICULES

### 10.1. - Rappels embryologiques

Vers la huitième semaine embryonnaire, le sinus urogénital se divise pour donner une partie céphalique tubulaire et une partie en forme de sillon située à la base du tubercule génital. Le développement testiculaire se fait à partir des cordons sexuels primaires qui en s'anastomosant vont former les cordons testiculaires. Ce phénomène se poursuit jusqu'à l'âge de 110 jours. Ces cordons contenant des gonocytes vont se creuser vers le 8e mois d'une lumière pour donner les tubes séminifères qui sont les unités fonctionnelles du testicule. Entre les cordons testiculaires apparaissent les premiers îlots de cellules interstitielles ou de Leydig à 45 jours environ (98, 105, 139).

### 10.2. - Rappels anatomo-physiologiques

Chez l'espèce bovine, le testicule est suspendu dans le scrotum par le cordon testiculaire qui traverse un interstice musculaire appelé canal inguinal. Le cordon testiculaire débouche dans l'urètre intrapelvien en avant des vésicules séminales. Sa structure fonctionnelle est représentée par les tubes séminifères qui sont responsables de la production des gamètes mâles. Le testicule est aussi une glande endocrine particulière puisqu'il élabore la testostérone par les cellules interstitielles ou de Leydig (6, 7, 136).

### 10.3. - Rappels histologiques de la glande testiculaire

Dans les premières semaines de la vie, l'espace intertubulaire est constitué par du mésenchyme dont les cellules possèdent des noyaux sphériques et ovales: A l'âge de 12 semaines, il y a une prolifération importante des cellules à noyaux ovales qui se maintient jusqu'à la 16e semaine ; ces deux types de cellules seront à l'origine des cellules interstitielles ou cellules de Leydig (20 à 24 semaines) (1).

Dans les tubes séminifères, le même auteur a observé deux types de cellules : les cellules germinales et les cellules basales qui, elles mêmes, sont divisées en trois sous-types de cellules. Ces observations ont été confirmées par d'autres chercheurs (62).

11. - MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DU TESTICULE CHEZ LES BOVINS  
APRES TRAITEMENT OESTROGENIQUE

11.1. - Chez le jeune bovin

On note une atrophie du testicule avec une régression et une dégénérescence des cellules de Leydig après traitement aux oestrogènes synthétiques (12, 76).

11.2. - Chez le veau

Au 4<sup>e</sup> jour de traitement, l'auteur remarque un rétrécissement du tissu interstitiel. Tandis que pour les tubes séminifères, il observe une réduction du nombre de cellules souches et une dégénérescence accrue des gonocytes (81).

Entre la 4<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine, le tissu interstitiel se différencie en mésenchyme où les cellules de Leydig sont absentes. Les tubes séminifères présentent aussi une nette réduction du diamètre et leur membrane basale s'épaissit (81).

12. - ETUDE HISTOENZYMOLOGIQUE DU TESTICULE CHEZ L'ESPECE BOVINE  
ET SES MODIFICATIONS

Chez le veau, l'activité de S.D.H. a été observée, ainsi qu'une activité de la G-6 P.D.H.. La baisse d'activité de ces enzymes, observées chez les veaux (21) traités par les oestrogènes synthétiques, n'est en vérité que la conséquence directe de la diminution ou de l'absence des cellules de Leydig qui se transforment en fibroblastes (81).

Tableau n° 1  
Tableau récapitulatif des lésions glandulaires chez différentes espèces

Cl. accessoires génitales	Prostate	Glande bulbo-urétrale	Vésicule séminale	Testicule	Drêtre
Espèces					
Taureau	+ hauteur des épithéliums-tubules + activité sécrétoire	Métaplasie du tissu glandulaire. Après 8 mois, remplacement de ce tissu par du mésenchyme	Hypertrophie musculaire + + activité sécrétoire	Atrophie testiculaire + dégénérescence des cellules de Leydig	Hyperplasie de la muqueuse
Veau	Métaplasie de l'épithélium glandulaire, des canaux collecteurs et hyperplasie des canaux excréteurs + hypertrophie musculaire	Hypertrophie du canal excréteur et métaplasie du tissu glandulaire	+ Activité sécrétoire Pénosé des cellules basales Hypertrophie musculaire + fibrose	Dégénérescence des gonocytes + réductions des tubes séminifères Remplacement du tissu interstitiel + mésenchyme	—
Agneau	Métaplasie malpi + kératinisation (trêfle souterrain) Métaplasie sans kératinisation (Oestrogènes synthétiques)	Métaplasie du tissu glandulaire. DES ou trêfle souterrain	+ activité sécrétoire + hypertrophie musculaire + dégénérescence de l'épithélium cylindrique	—	Métaplasie malpighienne Bélier : métaplasie + kératinisation (trêfle souterrain)
Verrat	Castré : hypertrophie des fibres musculaires + métaplasie malpi Entier : aucune altération	Castré : simple hypertrophie musculaire	Légère hypertrophie musculaire	Atrophie de l'épithélium germinatif + des cellules de Leydig	Métaplasie malpighienne + kératinisation
Singe	Hypertrophie musculaire. Atrophie glandulaire ? Métaplasie des gros canaux ?	Aucune lésion	Réduction de l'épithélium glandulaire avec atrophie + hypertrophie musculaire	—	Métaplasie + kératinisation
Homme	Nouveau-né : légère hyper- et métaplasie Adulte : hypertrophie et métaplasie	Aucune lésion	—	Atrophie des tubes séminifères. Absence de spermatogénèse + transformation des cellules de Leydig en fibroblastes	Métaplasie malpighienne + Kératinisation
Chien	Jeune : hypertrophie et métaplasie + Hypertrophie musculaire +++ Vieux : métaplasie moins prononcée	—	—	—	—
Chat	Hypertrophie musculaire, hyperplasie + métaplasie	Hypertrophie musculaire avec métaplasie des canaux intermédiaires glandulaires	—	Régression du nombre des tubules + atrophie de l'épithélium germinatif	Métaplasie + kératinisation + hypertrophie musculaire ?
Lapin	Hypertrophie musculaire + métaplasie chez les castrés ou entiers	Atrophie du stroma	Hypertrophie musculaire + hyperplasie des canaux	Atrophie de l'épithélium germinatif	—
Cobaye	Prolifération du stroma Métaplasie du tissu glandulaire ?	Aucune lésion	Hypertrophie musculaire + hyperplasie des canaux	Atrophie de l'épithélium germinatif	—
Rat	Castrés et poids de 30 g : métaplasie + hypertrophie ? Castrés et poids de 100 g : R.A.S. ?	Métaplasie + atrophie de l'épithélium glandulaire + hypertrophie de la musculature lisse	Métaplasie + hypertrophie musculaire	Atrophie des tubes séminifères + spermatogénèse absente. Transformation des cell. de Leydig en fibroblastes	Métaplasie malpighienne chez les animaux carencés en vitamine A ?
Souris	Métaplasie + kératinisation (jeune) Âgés : atrophie glandulaire + prolifération stroma	Hypertrophie fibre musculaire + métaplasie ?	Hypertrophie musculaire Métaplasie	Atrophie des tubes séminifères avec absence de spermatogénèse	Métaplasie malpighienne
Hamster doré	Aucune lésion	Aucune lésion	Atrophie glandulaire uniquement chez les castrés	Atrophie des tubes séminifères. Cell. de Sertoli chargées en glycogène	—



- CHAPITRE III -

CONTRIBUTION PERSONNELLE

## A. - MATERIEL ET METHODES

Dans ce chapitre, seront exposés tout le matériel expérimental ayant servi à cette étude, ainsi que les méthodes de travail spécifiques réalisées au laboratoire d'Anatomie Pathologique.

### I. - LES ANIMAUX

L'expérimentation a porté sur 64 veaux mâles entiers de race Française Frisonne Pie Noire (F.F.P.N.). Ces animaux proviennent de différentes exploitations dont les conditions d'élevage adoptées sont celles des veaux en batterie. L'âge moyen des animaux et leur poids étaient respectivement de 110 jours et 100 kg à l'abattage.

### II. - LES TRAITEMENTS

Ils reposent sur trois anabolisants dont deux sont des xéno-biotiques, le dernier étant une hormone stéroïdienne endogène.

#### 1. - L'ACETATE DE TREN BOLONE

C'est un dérivé synthétique de la testostérone, pourvu de propriétés anabolisantes très supérieures à celles de la molécule naturelle. Administré par voie parentérale, ce produit présente un rendement nettement supérieur à celui donné par voie orale.

#### 2. - LE ZERANOL

C'est une mycotoxine élaborée par une moisissure (*Giberella zeae*) qui se développe sur le maïs en fermentation. Le zéranol est un produit anabolisant protidique non stéroïdien n'ayant pas encore reçu d'A.M.M.

### 3. - LE 17 $\beta$ OESTRADIOL

C'est l'une des principales hormones stéroïdiennes synthétisées par l'organisme des mammifères. Cette hormone est douée de propriétés anabolisantes en dehors de celles connues dans les conditions physiologiques (anabolisme gravidique et anabolisme embryo-foetal).

Ces trois anabolisants ont fait l'objet de diverses combinaisons et ont été administrés selon des rythmes différents en fonction des groupes d'animaux ainsi répartis :

- 1er groupe : représenté par 15 veaux n'ayant reçu aucun traitement et retenus comme témoins : Protocole T.
- 2e groupe : composé de 12 veaux ayant reçu une association de zéranol (36 mg) et d'acétate de trenbolone (140 mg) au 20e jour ; le nom déposé de ce produit est le FORPLIX (du Laboratoire Distrivet) : Protocole A.
- 3e groupe : constitué de 10 veaux traités ayant reçu une association de 36 mg de zéranol et 140 mg d'acétate de trenbolone au 20e jour et une dose de 36 mg de zéranol seul (N.D. : RALGRO du Laboratoire Distrivet) au 55e jour : Protocole B.
- 4e groupe : 12 veaux ont reçu au 20e jour une implantation de RALGRO-FORPLIX et au 55e jour une nouvelle dose de RALGRO : Protocole C.
- 5e groupe : Les 15 veaux de cette dernière catégorie ont reçu une association de RALGRO-FORPLIX au 20e jour et une dose d'oestradiol 17  $\beta$  de 20 mg au 55e jour : Protocole D.

### III. - LES PRÉLÈVEMENTS

Les prélèvements ont été réalisés dans des conditions particulières selon des techniques spéciales ayant fait l'objet d'une étude préalable sur des échantillons non identifiés par le Service d'Anatomie Pathologique. Ces techniques sont celles de la conservation et la fixation des pièces à étudier afin de leur assurer un transport convenable au laboratoire.

#### 1. - A L'ABATTOIR

Les prostates ont été prélevées dans les minutes suivant l'abattage. A l'aide d'un bistouri et afin d'isoler le corps de la prostate, on réalise deux sections : une au niveau de la jonction urétrovésicale et l'autre à sa partie caudale. La prostate ainsi isolée fait l'objet d'une deuxième section selon l'axe urétral en empruntant la légère dépression de l'isthme. Ainsi, on sépare la glande prostatique en deux lobes, dont l'un est fixé par le mélange de Gendre\*. L'autre lobe est congelé selon le procédé suivant : l'échantillon est saisi avec une pince à bout mousse convenablement orienté puis collé sur une rondelle de liège par un produit adapté (Tissue-Teck II) qui se solidifie au contact du froid. La source de froid est fournie par un système de réalisation simple. Il est composé d'un béccher en plastique contenant de l'isopentane.

Ce dispositif est placé sur un couvercle en bois, dont le centre est creux, permettant à celui-ci d'être en contact avec le récipient isotherme contenant de l'azote liquide.

---

\* Gendre : Liquide fixateur choisi comme un des meilleurs conservateurs des mucopolysaccharides, et dont la composition chimique est la suivante :

- Ethanol à 90° saturé d'acide picrique (~ 3 %)... 85 ml
- Formaldéhyde à 36-40 %..... 10 ml
- Acide acétique glacial..... 5 ml

Ce système de congélation permet d'effectuer une fixation à - 160°C, alors que la température de l'azote n'atteint que - 120°C.

Les échantillons sont immergés pendant 10 secondes dans l'isopentane refroidi par l'azote liquide. Une fois congelés, ils sont enveloppés soigneusement dans du papier aluminium et dûment répertoriés.

Après congélation, les prélèvements enveloppés sont immergés dans un récipient cryogénique et y demeurent jusqu'à leur traitement ultérieur.

Tout contact des prélèvements par les doigts est à éviter du fait de la très grande différence de température, car les prélèvements touchés subissent une décongélation rapide, endommageant les tissus et les rendant inexploitable sur le plan histologique et histochimique.

## 2. - AU LABORATOIRE

Dès l'arrivée des prélèvements, ceux congelés dans le récipient cryogénique sont retirés et mis immédiatement dans des bacs plastiques soigneusement refroidis à - 30°C.

Les autres prélèvements sont conservés dans le liquide de Gendre pendant 72 heures, leur assurant une bonne fixation.

### 2.1. - Prostates fixées au Gendre

Cette catégorie d'échantillons va subir une série de trois opérations de routine.

#### 2.1.1. - Déshydratation

Les prélèvements sont placés dans des petites cassettes métalliques soigneusement numérotées et mises dans des paniers de l'Autotechnicon. Elles subissent ainsi une série de bains d'alcool de degré croissant (xylol paraffinage).

#### 2.1.2. - Inclusion

Après les avoir retirés de l'Autotechnicon (24 h), les prélèvements sont inclus dans de la paraffine à l'aide de moules en fer chromé et placés sur une plaque réfrigérante.

#### 2.1.3. - Réalisation des coupes

Les moules ainsi produits sont placés sur le microtome. Pour réaliser des coupes histologiques de 6  $\mu$ , les rubans de paraffine contenant de fines tranches du prélèvement sont étalés sur lames, à l'aide de l'eau albumineuse et d'une plaque chauffante. Egouttées, elles sont laissées pendant au moins 4 heures pour que le séchage du prélèvement sur les lames puisse leur assurer par cette méthode une adhésion très forte, évitant ainsi les décollements lors du déparaffinage.

Les coupes à congélation ne subissent aucun traitement préalable et sont réalisées à l'aide d'un microtome à congélation à température réglable. La température idéale pour ce genre de coupes est de - 20°C.

Les coupes obtenues avec cet appareil sont de l'ordre de 4 à 5 µ, recueillies directement sur lamelles et étalées par la chaleur émise par le doigt placé sur l'autre face de celle-ci.

## 2.2. - Colorations et réactions réalisées

Les colorations retenues pour l'étude morphologique et morphométrique sont : l'hémalun-éosine et la réaction au P.A.S. (acide périodique réactif de Schiff).

### 2.2.1. - L'hémalun-éosine

C'est une coloration de routine réalisée dans tous les laboratoires d'histologie permettant une étude d'approche. Cette méthode donne peu de renseignements sur l'activité fonctionnelle des cellules.

#### - Coupes à congélation (pour étude morphométrique)

- Hémalun = 5 minutes
- Eosine = 1 minute

#### - Coupes à la paraffine (étude morphologique)

- Hémalun = 15 minutes
- Eosine = 4 minutes

Elle permet de visualiser les noyaux et les cytoplasmes des cellules, composants des tissus donnés.

### 2.2.2. - Acide périodique de Schiff (P.A.S.)

Cette réaction est très importante dans l'étude des glycoprotéines. La technique comporte deux temps.

- Dans une première étape, on procède à l'oxydation par l'acide périodique (HI O<sub>4</sub>) à 1 % pendant 10 minutes, permettant ainsi d'attaquer les liaisons 1-2 glycol formant les radicaux dialdéhydriques.

- Ensuite, le deuxième temps fait intervenir le réactif de Schiff (fuchsine décolorée) par le métabisulfite de potassium pendant 15 minutes. Celui-ci va se fixer sur les dialdéhydes et donner un complexe coloré en Magenta. La lame est ensuite déshydratée dans trois bains successifs d'alcool de degré croissant (70°, 90°, 100°), puis dans un dernier bain de Toluène, et enfin montée à l'aide d'une résine synthétique, fixant lames et lamelles, ayant le même indice de réfraction que le verre.

### 2.3. - Etude histochimique

Dans ce paragraphe volontairement divisé en deux parties, seront d'abord traitées les colorations spéciales de la chimie des glucides (glycoprotéines) ; ensuite, nous aborderons les réactions histo-enzymologiques.

#### 2.3.1. - Histochimie des glucides

Les méthodes de détection font appel à une suite de réactions permettant une identification des radicaux composant la molécule complexe des polysaccharides. Pour cette étude, nous avons eu recours à la réaction au P.A.S. déjà mentionnée et à la coloration combinée de Mowry (Bleu Alcian P.A.S.), au Bleu de Toluidine à différents pH, au Bleu Alcian (28), à la fuchsine paraldehyde, à la réaction de blocage des aldéhydes par acétylation réversible, à la méthylation-saponification et enfin au trichrome de Masson. Cette série de réaction, réalisée de façon rigoureuse, a été refaite au moins trois fois sur le même échantillon.

##### a) Méthode de Mowry (37)

- (1) Colorer pendant 5 minutes à la température du laboratoire en suivant la coloration au microscope dans la solution de Bleu Alcian acétique\*.

---

\* Solution de Bleu Alcian : Bleu Alcian 8 g x..... 1 g  
Eau distillée..... 100 ml  
Acide acétique crist... 3 ml

Le pH doit être voisin de 2,6.



- (2) Rincer à l'eau distillée.
- (3) Traiter pendant 2 minutes à la température du laboratoire dans une solution d'acide périodique à 1 %.
- (4) Laver à l'eau distillée.
- (5) Traiter pendant 5 minutes à la température ambiante par le réactif de Schiff\*.
- (6) Rincer à l'eau sulfureuse et laver 10 minutes à l'eau courante.
- (7) Déshydrater directement à l'alcool absolu et monter en résine synthétique.

Résultats : - Polysaccharides acides et P.A.S. négatifs : bleus  
- Polysaccharides neutres..... : rouges

#### b) La métachromasie au Bleu de Toluidine

La réaction par le Bleu de Toluidine est une méthode très ancienne et désuète dont le contrôle est très difficile à réaliser puisque les colorations engendrées par celle-ci doivent obéir aux caractères généraux de la métachromasie. En histochimie, la métachromasie consiste en un changement de couleur (généralement du bleu au rouge) d'un colorant cationique, par fixation et polymérisation de celui-ci sur des substances de poids moléculaire élevé contenant une densité minimale de charges de surfaces anioniques (électronégatives). Les substances possédant ces propriétés sur coupe histologique, sont essentiellement certains mucopolysaccharides acides, certains lipides (acides) et les acides nucléiques.

#### Technique :

- (1) Déparaffiner et hydrater.
- (2) Colorer pendant 5 minutes à la température du laboratoire dans la solution de Bleu de Toluidine tamponnée\*\*.

---

\* Réactif de Schiff : Dissoudre à ébullition 1 g de fuchsine basique dans 200 ml d'eau distillée. Filtrer et laisser refroidir. Ajouter 2 g de métabisulfite de potassium de sodium et 10 ml d'HCl normal. Agiter fortement et laisser reposer au moins 4 h ; le liquide ainsi préparé doit être de couleur jaune or (59).

\*\* Sol. de Bleu de Toluidine : - Bleu de Toluidine..... 0,2 g  
- Tampon de Walpole à pH 4,2... 100 ml

- (3) Rincer rapidement au tampon de Walpole à pH 4,2\*.
- (4) Traiter pendant 5 minutes par la solution de molybdate d'ammonium à 5 % dans l'eau distillée.
- (5) Laver pendant 5 minutes à l'eau courante.
- (6) Déshydrater directement à l'alcool absolu ; monter en résine synthétique.

Résultats : - Orthochromasie : bleue  
- Métachromasie : rouge ou pourpre (ex. sulfomucopolysaccharides)  
- Métachromasie : violette (ex. M.P.C. à fonction carboxyle)  
- Métachromasie rouge = métachromasie  
- Métachromasie violette = métachromasie  
- Orthochromasie : absence de changement de coloration

Ces interprétations doivent être considérées avec prudence étant donné le manque de spécificité de la réaction métachromatique.

c) Le bleu Alcian à pH 2,6

La technique de préparation de la solution est identique à celle utilisée dans la méthode de Mowry ; cependant, la coloration se fait en 10 minutes à la température du laboratoire.

d) La fuchsine paraldéhyde (59)

La coloration par le mélange d'aldéhyde et de fuchsine basique repose sur l'affinité de certains groupes acides des M.P.S. dont le mécanisme exact n'est pas connu.

---

\* Tampon de Walpole à pH 4,2 :

Acide acétique à 11,55 %..... 14 ml  
Solution d'acétate de sodium trihydratée à 2,7 %... 6 ml  
Solution A : acide acétique à 0,2 M (11,55 ml dans 1.000 ml d'eau)  
Solution B : sol. d'acétate de sodium 3 HO (27 g dans 1.000 ml d'eau)  
Prendre 36,8 ml de solution A et 13,2 ml de solution B.  
Diluer à 100 ml.

Procédé opératoire : La coupe déparaffinée est amenée à l'alcool 70°.

- (1) Colorer dans une solution récemment préparée de Fuchsine paral-déhyde\* pendant 5 à 10 minutes (si la solution est plus ancienne, 8 jours et plus, augmenter les temps jusqu'à 30 minutes).
- (2) Rincer à l'alcool à 70°.
- (3) Rincer à l'alcool absolu, toluène ou L.M.R. ; monter en baume ou en résine synthétique.

Résultats : Certains M.P.S. acides et différentes structures : coloration violette intense.

e) L'acétylation réversible (57, 59)

Cette réaction permet une double indication ; par conséquent, elle bloque les groupes glycol 1,2 et hydroxy-1-amino-2 en les acétylant par un mélange d'anhydride acétique et de pyridine. Ainsi, la réaction au P.A.S. ne peut plus être effectuée sur les radicaux acétylés, permettant la vérification de la spécificité de la réaction au P.A.S.

Procédé opératoire : Le contrôle par acétylation nécessite trois coupes. Celles-ci sont d'abord déparaffinées et amenées à l'eau.

Coupe 1 : Elle sert de témoin, sur laquelle sera effectuée une réaction au P.A.S. sans autre traitement.

Coupes 2 et 3 : Elles sont toutes deux acétylées dans un mélange anhydride acétique pyridine\*\* pendant 2 heures à 58°C, puis rincées dans l'alcool absolu pendant 2 minutes et enfin dans l'eau distillée.

La coupe 2 est laissée dans l'eau distillée ; par contre, la coupe 3 est désacétylée dans une solution de potasse à 0,1 N pendant environ 45 minutes à 1 heure. Les coupes 2 et 3 sont reprises et colorées au P.A.S.

---

\* Préparation du réactif : Fuchsine paralaldéhyde (sol. de Gomeri, 1950).

- Dissoudre la fuchsine basique..... 0,5 g
- Dans l'alcool à 60°..... 100 ml
- Ajouter alors du paralaldéhyde purifié cristallisable... 1 ml
- Ajouter de l'ac. chlorhydrique concentré (d:1,19)..... 1,5 ml

\*\* Préparation du réactif :

- Mélange de l'anhydride acétique - pyridine
  - Anhydride acétique..... 20 ml
  - Pyridine..... 30 ml

Résultats : L'absence de colorabilité dans la coupe 2 acétylée pendant une durée inférieure à 24 heures prouve la nature glucidique des sécrétions à analyser et la présence de structures P.A.S. positives dans la coupe 1. L'action de la potasse produisant une acétylation rétablit la réactivité au P.A.S. des structures, prouvant ainsi la présence des radicaux 1-2 glycol.

f) La méthylation-saponification (59)

Principe : Le procédé réalisé permet de différencier de façon systématique les M.P.S. acides carboxylés des sulfates ; la méthylation estérifie les premiers et désulfate les seconds ; dans ce cas, les M.P.S. ne sont plus colorables par les techniques appropriées (Bleu Alcian, Fucshine paraldéhyde, etc.). L'action de la baryte ou de la potasse provoque une saponification des groupes carboxyliques estérifiés, leur donnant ainsi la possibilité de se recolorer par les réactifs cités ; par contre, l'action alcaline est sans effet sur les formes sulfatées car ces radicaux ont été éliminés par la méthylation.

Procédé :

- (i) Méthylation : Effectuer la réaction sur deux coupes, déparaffinées et amenées à l'alcool à 100°.
- (1) Placer les coupes dans une solution d'HCl à 1 % dans l'alcool méthylique absolu pendant 2 heures à 60°C.
  - (2) Rincer à l'alcool absolu.
  - (3) Garder une coupe qui sera soumise à l'action de la potasse. L'autre coupe est amenée à l'alcool à 70° ou à l'eau, et colorée par le Bleu Alcian pH (2,6), puis déshydratée et montée à l'Eukitt.
  - (4) Remplacer le passage dans la potasse par une solution de barythe hydratée à 1,8 % Ba (OH) à 4° pendant 30 minutes; cette variante est celle de Ternier et Leu qui permet la saponification, sans décollement des coupes, car la potasse, par son action brutale, endommage les coupes histologiques en les détachant des lamés.

Résultats : L'absence de colorabilité d'une substance normalement réactive, après méthylation, prouve la présence de M.P.S. acides.

La nature de ces groupes acides est démontrée par l'action de la baryte.  
Si la colorabilité de la substance est rétablie après saponification, il s'agit de M.P.S. carboxyliques.  
Si elle ne l'est pas, il s'agit de M.P.S. sulfatés, qui sont définitivement éliminés par la méthylation.

g) Le trichrome de Masson (37)

Cette coloration n'a été utilisée que sur des coupes à la paraffine. Elle sollicite plusieurs préparations difficiles à manipuler.

Procédé :

- (1) Colorer les coupes pendant 10 minutes à la trioxyhématéine ferrique\*  
Rincer à l'eau ordinaire et passer dans un bain d'eau légèrement ammoniaquée.
- (2) Colorer avec le mélange fuchsine-ponceau\*\* pendant 3 minutes.
- (3) Rincer à l'eau distillée, différencier dans un bain d'acide phosphomolybdique à 1 % en milieu aqueux.
- (4) Passer directement dans une solution aqueuse de bleu d'aniline\*\*\* pendant 3 minutes.
- (5) Rincer à l'eau distillée et procéder à un bain de 5 minutes à l'eau acétifiée à 1 %, puis déshydrater rapidement et monter à l'Eukitt.

---

\* Trioxyhématéine ferrique :

(A) Hématoxyline..... 2,5 g  
Eau distillée..... 100 ml (à chaud)  
(B) Alun de fer et d'ammonium... 6,4 g  
Eau distillée..... 1 g (à froid)

Verser la solution A dans la solution B et porter le mélange à ébullition pendant environ 30 secondes, refroidir brusquement.

\*\* Mélange Fuchsine - ponceau de xylidine :

Fuchsine acide à 1 %..... 1 volume  
Ponceau acide à 1 % dans  
l'eau acétifiée à 1 %..... 2 volumes

\*\*\*Bleu d'aniline :

Bleu d'aniline à l'eau..... 2 g  
Eau distillée..... 200 ml (chaude)  
Après refroidissement, ajouter  
l'acide acétique..... 4 ml

Résultats : Noyaux : noirs  
Muscle : rouge  
Hématies : noires  
Cytoplasme : rouge  
Tissus conjonctifs : bleus  
Mucus : bleu

### 2.3.2. - Histoenzymologie de la prostate

L'étude histoenzymologique de la prostate a fait appel à quatre types d'enzymes : les phosphatases alcalines, les phosphatases acides, la succinodéshydrogénase et enfin la glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

#### a) Les phosphatases alcalines (37)

Elles sont déterminées par la méthode de Gomori-Takamatsu.

- (1) Fixer pendant 2 heures entre 0 et 4°C dans l'alcool à 80 %.
- (2) Déshydrater pendant 2 heures dans trois bains d'alcool à 100°.
- (3) Incuber pendant 4 heures à 37°C dans la solution A.
- (4) Rincer pendant 5 minutes à la température du laboratoire dans une solution de nitrate de calcium à 2 %.
- (5) Traiter pendant 2 à 3 minutes dans une solution diluée de nitrate de cobalt (2 %).
- (6) Rincer pendant 1 minute dans l'eau distillée.
- (7) Traiter pendant 5 à 10 minutes dans une solution de sulfure d'ammonium (1 %).
- (8) Rincer pendant 5 à 10 minutes (eau courante).
- (9) Déshydrater et monter au baume ou en résine synthétique.

#### Préparation (milieu d'incubation) :

Solution A : Glycérophosphate de sodium à 2 %...	20	ml
Solution B : Chlorure de calcium anhydre.....	5	g
Véronal sodique.....	5	g
Sulfate de magnésium.....	0,5	g
Eau distillée.....	1.000	ml

Solution A (30 ml) + solution B (50 ml) = milieu d'incubation.

Résultats : Les phosphatases alcalines sont précipitées sous forme de sulfure de cobalt noir.

b) Les phosphatases acides (57)

Selon la technique de Gomori au nitrate de plomb.

- (1) Traiter, à l'étuve à 37°C, pendant 2 heures par le substrat\*
- (2) Rincer soigneusement à l'eau distillée.
- (3) Laver pendant 1 minute à l'acide acétique à 1 %.
- (4) Laver, une minute, à l'eau distillée.
- (5) Traiter pendant 2 minutes par la solution de sulfure d'ammonium.
- (6) Laver à l'eau courante.
- (7) Déshydrater à l'alcool absolu et monter en résine synthétique.

Résultat : Coloration brun noir de l'enzyme, sites d'activité enzymatique.

c) La succinodéshydrogénase (S.D.H.) (57)

- (1) Préparer une solution de succinate de sodium à 0,2 M (5,4 g/100 ml d'eau distillée).
- (2) Préparer la solution tampon phosphate à 0,2 M et pH 7,4  
KH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub> : 27,2 g/l d'eau distillée : 2 ml  
Na<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub> : 28,4 g/l d'eau distillée : 8 ml

---

\* Substrat :

- Dissoudre 0,6 g de nitrate de plomb dans 500 ml de tampon à l'acétate de Na 7,5 M, pH 5.
- Ajouter 50 ml d'une solution de glycérophosphate de sodium à 3 %.
- Placer la solution à l'étuve pendant 24 heures à 37°C.
- Filtrer et ajouter une petite quantité d'eau distillée.

- (3) Préparer la solution stock :
  - Succinate de Na 0,2 M..... 5 ml
  - Solution tampon phosphate 0,2 M... 5 ml
- (4) Préparer le substrat à pH 7,4 :
  - Solution stock..... 10 ml
  - Chlorure de bleu nitro de téhazolium..... 10 mg
- (5) Incuber les coupes dans le substrat pendant 1 heure à 37°C.
- (6) Laver à l'eau distillée plusieurs fois.
- (7) Réaliser le montage directement à la glycérine gélatinée\*.

Le liquide de montage est utilisé à chaud après filtrage préalable.

Résultats : L'activité des succinodéshydrogénases se traduit par une coloration bleu soutenu.

#### d) Glucose-6-phosphate-déshydrogénase

C'est l'enzyme qui catalyse le clivage du glucose-6-phosphate en glucose et acide orthophosphorique. Le pH optimum de la réaction se situe aux environs de 6,5 et s'effectue sur des coupes à congélation (57).

#### Technique :

- (1) Incuber les coupes pendant 15 mn, à 32°C dans le milieu suivant :
  - solution à 1 % de glucose-6-phosphate de potassium... 1 volume
  - solution à 2 % de nitrate de plomb..... 2 volumes
  - potasse normale..... qsp (pH 6,7)
- (2) Laver à l'eau distillée.
- (3) Traiter par la solution diluée de sulfure d'ammonium.
- (4) Laver à l'eau courante.
- (5) Déshydrater à l'alcool absolu et monter à la résine synthétique.

Résultat : La mise en évidence de l'enzyme se traduit par une teinte brune ou noire.

---

\* Préparation : Gélatine..... 7 g  
H<sub>2</sub>O distillée..... 42 ml  
Glycérine..... 50 g  
Phénol..... 1 g (conservateur)



#### IV. - APPAREILLAGE ET METHODOLOGIE DE TRAVAIL

##### 1. - ETUDE MORPHOMETRIQUE

Cette étude a été entreprise dans le but de déterminer le diamètre des tubules périphériques du corps de la prostate. Les mesures ont été faites à l'aide d'un appareil d'analyse d'images (Leitz - ASM). Ce système d'analyse a été étalonné avec un micromètre (Ernst Leitz). Les observations ont été réalisées à l'aide d'un objectif de grossissement 40 (Wild Leitz, France Division M.S.A., 40 x).

Cet étalonnage permet d'effectuer des mesures en microns et toutes les opérations réalisées ont été faites avec le même objectif (40 x).

L'appareil Leitz ASM est muni d'un pupitre lumineux de surface rectangulaire (700 cm<sup>2</sup>), sur lequel est placé l'échantillon à mesurer. Dans notre étude, nous avons eu recours au système de projection d'une image histologique microscopique à l'aide d'un tube à projection relié à un microscope.

Le système de mesure est réalisé à l'aide d'un curseur doté d'un point lumineux rouge servant à tracer une ligne entre deux points opposés, préalablement définis par l'opérateur. La mesure ainsi réalisée est suivie d'un bip sonore témoin d'une mesure correcte. Les valeurs digitalisées sont transformées par un autre système constitué d'un microprocesseur programmable. Celui-ci est muni d'un lecteur de bandes perforées. Pour les mesures de diamètres, nous avons retenu trois opérations par tubule sur un nombre de cinquante, totalisant ainsi 150 mesures par prélèvement.

L'appareil permet d'obtenir la moyenne arithmétique, l'écart-type, le coefficient de variance ainsi que les valeurs extrêmes de la distribution.

Le programme statistique utilisé est le CONF1 1, où il a été choisi un intervalle de confiance de 95 % (appliqué en biologie fondamentale) et un niveau de 5 % comme erreur de manipulation.

## 2. - METHODE STATISTIQUE

Vu le nombre différent d'échantillons par lot, la méthode statistique choisie est celle de l'analyse de variance par la comparaison des moyennes arithmétiques (test de F). Elle fait appel à trois équations nécessaires au calcul de deux variances : la première représentée par la source de variation entre les lots d'animaux et la seconde entre les animaux d'un même lot, dont le rapport fournit une valeur F devant fournir le pourcentage de probabilité avec les deux degrés de liberté concernant les sources de variation, à l'aide d'une table appropriée au test F.

Les équations sont :

- a) La somme des carrés des données individuelles, représentée par :

$$\Sigma x^2 = x_1^2 + x_2^2 + x_3^2 \dots \dots \dots x_n^2$$

- b) Le facteur de correction dû à la moyenne :

$$(\Sigma n)^2 / \Sigma n$$

- c) La somme des carrés des totaux de chaque groupe, divisés par le nombre d'échantillons du groupe :

$$\Sigma T^2 / n$$

La somme des carrés est calculée selon le procédé :

$$- (c - a) \cdot (a - c)$$

Le nombre de degrés de liberté est calculé ainsi :

(1)  $K - 1$              $K$  : nombre d'échantillon par lot

(2)  $N - K$              $N$  : nombre total par échantillon

Dans un deuxième temps, on aura recours au test "t" de Student pour voir si la différence enregistrée par le test F est significative et, dans ce cas, l'analyse sera faite à l'aide d'une comparaison entre la différence des lots, qui devra être au moins égale à :

$$t \times S_1 \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}$$

où  $S_1$  est l'écart-type de l'erreur expérimentale établie avec le degré de liberté  $(N - K)$  et  $t$  établi avec cette même valeur.

## B. - RESULTATS

Dans ce chapitre, seront exposées sous forme de tableaux toutes les études réalisées. Elles seront scindées en deux sous-chapitres où l'on reconnaîtra une partie morphologique et morphométrique, puis une analyse de l'histo chimie des glucides (M.P.S.) et l'histo enzymologie de la glande prostatique.

### I. - MORPHOLOGIE ET MORPHOMETRIE DE LA PROSTATE

#### HISTOLOGIE DE LA PROSTATE

Cette étude a nécessité deux colorations dont les procédés ont été connus dans le chapitre "Matériel et Méthodes" ; il s'agit de l'hémalum éosine et de la réaction au P.A.S. (acide périodique de Schiff).

Chez les animaux témoins, la prostate se présente comme une glande tubulo-alvéolaire composée. A la périphérie du lobe prostatique, se trouvent généralement les acini et les tubules, regroupés en lobules bien délimités par une mince couche musculaire lisse ; les lobules sont emballés dans un tissu conjonctif lâche (Photo 1). Vers le centre de l'organe, se trouvent toujours des tubules de forme plus allongée que ceux de la périphérie, et se jetant dans les canaux collecteurs que l'on reconnaît à leur diamètre plus important. Ces canaux collecteurs vont à leur tour se prolonger pour aboutir dans la partie disséminée de la prostate où ils se dilatent en sinus de collections, à partir desquels partent les canaux excréteurs de grand calibre, débouchant dans l'urètre par sa face dorsale. Les épithéliums tapissant les tubules et canaux excréteurs sont respectivement un épithélium cubique à cylindrique contenant de légères granulations P.A.S. positives qui donnent un aspect rosâtre à l'épithélium. Certaines cellules un peu plus grandes sont incolores (Photo 2).

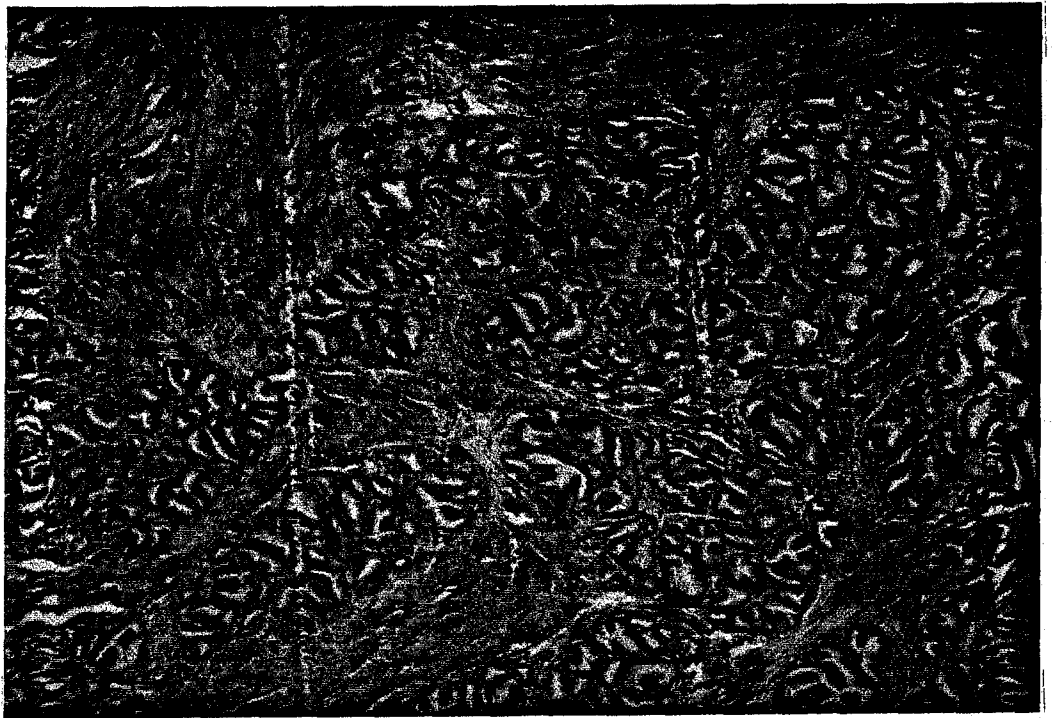


PHOTO 1 : Prostate de veau normale (110 j). Structure glandulaire organisée en plusieurs lobules. Les lumières tubulo-alvéolaires sont régulières et optiquement vides (Col. H.E., x 10)



PHOTO 2 : Groupe de lobules périphériques montrant un épithélium rose pâle. Notons l'absence totale de produit de sécrétions (40 x P.A.S./Bleu Alcian 2,6).

La lumière des canaux ne contient aucune matière de sécrétion ; un épithélium pluristratifié pavimenteux limite les grands canaux.

Dans la couche basale des tubules périphériques et centraux, on retrouve des cellules particulières ayant un noyau ovale volumineux hypochromatique et un cytoplasme réduit (Photo 3). Le nombre de lobules par lobe prostatique est d'environ 30 à 40, chacun comptant une vingtaine de tubules.

Chez les animaux traités, une modification de la glande a été constatée. Elle s'exprime selon un gradient morphologique et sécrétoire en fonction des traitements.

Les lésions recensées sont de type métaplasique touchant les épithéliums glandulaires. Ceux de la périphérie sont un peu moins sollicités que ceux du centre. L'hyperplasie a été observée sur des canaux excréteurs où l'on note une augmentation du nombre de couches cellulaires.

La métaplasie se caractérise par des bourgeoisements cellulaires organisés rappelant l'épithélium malpighien. Cette lésion est rare dans le lot traité selon le protocole A, moins rare dans les lots B et C, et très fréquente et intense chez les animaux traités à l'oes-tradiol (protocole D) (Photo 4).

La deuxième forme de modification est représentée par la réduction du nombre des canaux ainsi que l'augmentation de leurs calibres. Des images ont été rencontrées donnant l'impression d'une structure cavitaire, notamment chez les animaux traités selon les protocoles B, C et D. Cette dilatation sévit généralement au niveau des lobules périphériques.

Quant à la troisième forme de la modification morphologique, elle est représentée par des prostates devenues actives et élaborant des produits de sécrétions P.A.S. positifs très abondants dans la lumière des canaux (Photos 5 et 6).

Les modifications histologiques seront représentées dans le tableau n° 2. La dilatation des tubules a suscité une analyse morphométrique des diamètres, suivie d'une étude statistique résumée dans les tableaux n° 8, 9 et 10.



PHOTO 3 : Structure tubulaire montrant un épithélium cubique (tubules centraux). La couche sous-jacente de l'épithélium glandulaire montre des cellules basales (noyaux hypochromatiques ovales) (H.E. 100 x).

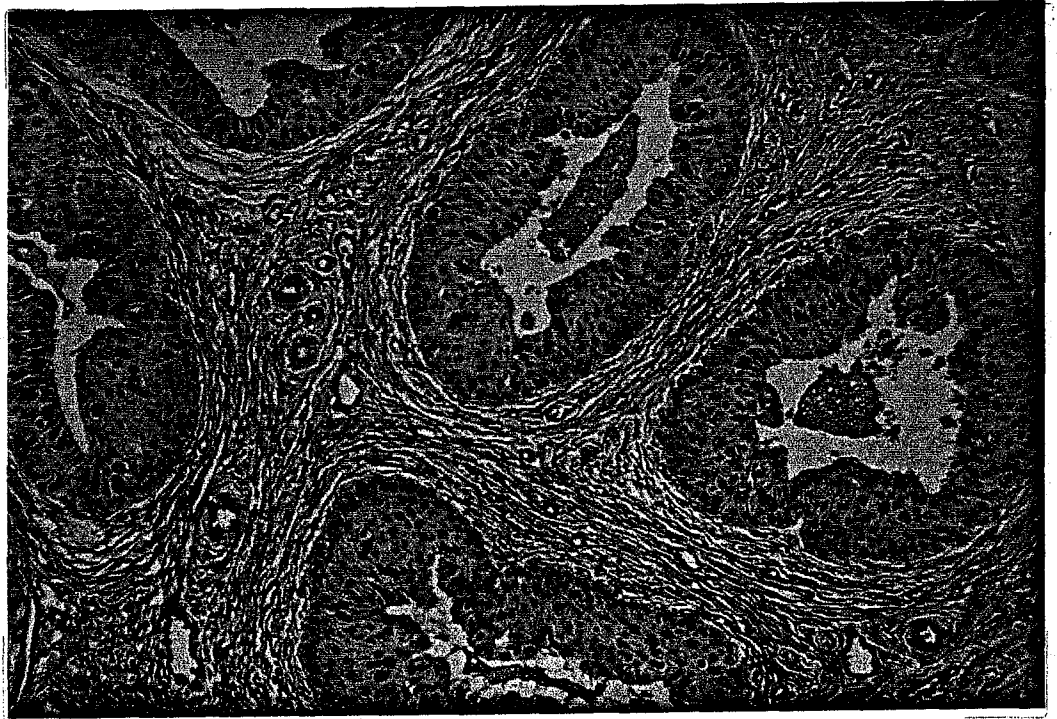


PHOTO 4 : Veaux traités selon le protocole D. Absence de la structure glandulaire et remplacement de celle-ci par un tissu malpighien (métaplasie malpighienne) Col. H.E. 100).



PHOTO 5 : Veau traité selon le protocole D : les sécrétions sont très abondantes (rouge M.P.S. neutre, bleu : MPS acides à radicaux carboxylés) (Bleu Alcian, P.A.S. 10 x).

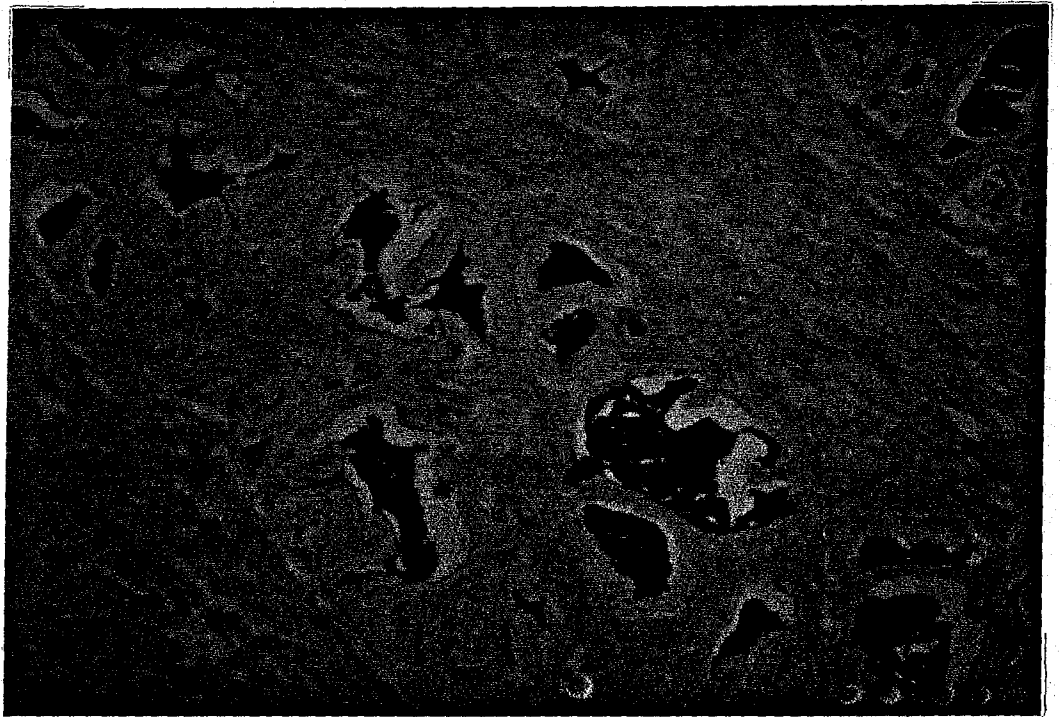


PHOTO 6 : Veau traité selon le protocole A : la nature des sécrétions est homogène (M.P.S. neutre, la structure lobulaire est partiellement conservée).

Tableau n° 2  
Tableau récapitulatif des modifications morphologiques des prostatites

Animaux : examen des prostatites Traitements reçus	Nombre d'animaux	Lésion d'hyperplasie		Lésion de métaplasie		Nombre de tubules par lobule (moyenne)
		Canaux collecteurs et tubules	Canaux excréteurs	Canaux collecteurs et tubules	Canaux excréteurs	
Témoins négatifs (Protocole T)	15	-	-	-	-	~ 20
Forplix (Protocole A)	12	-	+	+	-	~ 17
Ralgro-Forplix (Protocole B)	10	-	+	++	-	~ 13
Ralgro-Forplix-Ralgro (Protocole C)	12	-	+	++	-	~ 9
Ralgro-Forplix-Oestradiol (Protocole D)	15	-	+	+++	-	~ 5



Tableau n° 3

Lot témoin (analyse morphométrique)  
Mesure des diamètres des tubules périphériques de la prostate

N°	Nombre de tubules comptés	Valeur minimale ( $\mu$ )	Valeur maximale ( $\mu$ )	Moyenne : $\bar{X}$ ( $\mu$ )	Ecart-type : e	Variance : Var	Coefficient de variance
1	150	10,08	24,79	14,78	2,94	8,64	19,92
2	"	11,88	24,60	17,09	3,05	9,30	17,89
3	"	13,36	29,24	18,89	2,98	8,88	15,77
4	"	9,49	26,58	16,69	4,19	17,55	25,11
5	"	9,96	35,54	19,13	5,45	29,70	28,50
6	"	10,34	26,82	17,20	4,03	16,24	23,48
7	"	10,96	23,92	17,83	3,17	10,04	17,78
8	"	10,55	30,35	19,49	4,90	24,01	25,16
9	"	13,93	36,11	21,35	4,65	21,62	21,81
10	"	14,30	24,61	19,70	2,52	6,35	12,81
11	"	11,59	23,57	16,63	2,34	5,49	14,10
12	"	11,88	23,31	16,64	2,52	6,35	15,17
13	"	11,85	25,05	18,38	2,74	7,52	14,95
14	"	9,40	22,93	16,42	2,99	8,94	18,20
15	"	10,34	24,61	17,55	2,86	8,17	16,33

Tableau n° 5  
 Lot B (analyse morphométrique)  
 Mesure des diamètres des tubules périphériques de la prostate

N°	Nombre de tubules comptés	Valeur minimale ( $\mu$ )	Valeur maximale ( $\mu$ )	Moyenne : $\bar{X}$ ( $\mu$ )	Ecart-type : e	Variance : Var	Coefficient de variance
28	50	36,92	127,38	83,82	17,36	301,36	22,15
29	50	55,19	116,95	90,27	15,42	237,77	17,08
30	50	51,55	149,65	86,59	18,03	325,08	20,83
31	50	46,86	129,60	89,08	16,95	287,30	19,03
32	50	40,86	131,50	82,31	19,84	393,62	24,11
33	50	51,55	149,65	87,03	19,46	378,69	22,36
34	50	35,23	146,03	85,35	24,56	603,19	28,77
35	50	38,12	137,06	86,39	22,56	508,95	27,75
36	50	62,83	104,28	87,73	17,84	318,40	19,88
37	50	52,18	140,79	89,77	17,55	308,00	18,66

Tableau n° 6

Lot C (analyse morphométrique)  
Mesure des diamètres des tubules périphériques de la prostate

N°	Nombre de tubules comptés	Valeur minimale ( $\mu$ )	Valeur maximale ( $\mu$ )	Moyenne : $\bar{X}$ ( $\mu$ )	Ecart-type : e	Variance : Var	Coefficient de variance
38	50	40,13	75,27	55,57	9,53	90,82	17,16
39	50	60,07	107,69	78,40	10,78	116,20	13,75
40	50	55,97	103,90	75,04	11,51	132,48	15,34
41	50	42,69	109,28	69,84	14,64	214,32	20,96
42	50	59,43	105,14	78,54	12,01	144,24	15,29
43	50	55,76	106,07	77,05	12,14	147,37	15,75
44	50	60,83	108,63	80,21	10,62	112,78	13,24
45	50	48,31	95,73	69,90	9,06	82,08	12,97
46	50	52,55	100,07	73,36	10,10	102,01	13,77
47	50	47,11	100,42	70,57	9,87	97,41	13,98
48	50	57,36	110,29	87,06	12,79	163,58	14,69
49	50	62,10	111,05	77,20	10,16	103,22	13,16

Tableau n° 7

Lot D (analyse morphométrique)  
Mesure des diamètres des tubules périphériques de la prostate

N°	Nombre de tubules comptés	Valeur minimale ( $\mu$ )	Valeur maximale ( $\mu$ )	Moyenne : $\bar{X}$ ( $\mu$ )	Ecart-type : e	Variance : Var	Coefficient de variance
50	50	43,17	129,69	70,04	20,13	405,21	28,75
51	50	61,22	121,35	89,84	14,63	214,12	16,28
52	50	61,55	113,15	83,14	15,77	248,69	15,23
53	50	49,48	116,65	75,76	15,06	226,80	22,52
54	50	62,73	116,55	90,46	14,10	198,81	15,59
55	50	46,20	124,71	81,78	18,38	338,11	22,48
56	50	54,95	118,15	84,82	17,35	301,19	19,28
57	50	45,96	108,60	86,76	19,71	388,52	21,36
58	50	51,63	135,10	78,95	16,80	282,24	21,28
59	50	42,41	143,47	89,60	22,19	492,39	24,77
60	50	37,26	136,34	86,89	17,26	297,90	19,87
61	50	69,60	137,36	96,27	18,56	344,47	19,28
62	50	31,65	125,24	77,55	19,37	315,19	24,97
63	50	52,75	128,48	86,28	14,75	217,56	17,09
64	50	48,83	131,04	94,85	17,76	315,41	18,71

Tableau n° 8

Statistiques

Mesure des diamètres des tubules périphériques de la prostate

Colonne	Lot T	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D	$\Sigma$ (sommes)
$T_i$	266,97	484,05	868,34	892,74	1.272,98	$(\Sigma t_i)^2 = 14.319.261$
$T_i^2$	71.272,98	234.304,40	753.979,82	796.984,71	1.618.976,30	$\Sigma t_i^2 = 3.475.518,20$
$n_i$	15	12	10	12	15	$\Sigma n_i = 65$ (n = 5)
$\Sigma x^2$	4.818,27	19.737,57	75.456,19	67.220,75	108.773,16	$\Sigma \Sigma x^2 = 276.005,75$
$T_i^2 / n_i$	4.751,53	19.525,67	75.397,96	66.415,39	107.931,75	$\Sigma t_i^2 / n_i = 274.022,3$

Tableau n° 9  
Calcul des variances

Source de variation	Nombre de degré de liberté	Sommes des carrés	Variance	F <sub>1</sub>
Entre colonne	$k - 1 = 4$	$c - b = 50.283,85$	12.570	X
Erreur expér. entre échantillons	$N - K = 59$	$a - c = 52.266,92$	885,98	Y
TOTAL	$N - 1 = 63$	$a - b = 1.983,45$	31,48	$\frac{X}{Y} = 14,1$

$$a = \sum x^2$$

$$b = (\sum x)^2 / \sum n$$

$$c = \sum T_i^2 / n_i$$

La valeur de F<sub>1</sub> est obtenue par la table suivant les degrés de liberté 4 et 59. F = 2,53 avec une probabilité de 5 % (P = 0,05). A l'aide du test de Scheffé, la vérification de la probabilité est correcte (0,05) : F x k - 1 < F (2,5 x 4 < 14)

Tableau n° 10

Différences significatives des moyennes

Différences des moyennes entre les lots	(A)-(T)	(B)-(T)	(C)-(T)	(D)-(T)	(B)-(A)	(C)-(A)	(D)-(A)
	Traitement des moyennes						
Valeurs	22,54	69,04	56,60	67,07	46,50	34,06	44,53
$\sigma \times \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}$	11,67	12,31	11,67	10,87	12,92	12,32	11,67
$t_p \times \sigma \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}$	P 10% = 19,48	P 0,1% = 42,59	P 0,1% = 40,37	P 0,1% = 37,61	P 0,1% = 44,70	P 1% = 32,77	P 0,1% = 40,37
	*	**	**	**	**	***	**

$\sigma = \sqrt{885,88} = 29,76$

- \* non significatif à 5 %
- \*\* très significatif à 5 %
- \*\*\* significatif à 5 %

HISTOGRAMME COMPARATIF DES DIAMETRES DES TUBULES  
ENTRE ANIMAUX TEMOINS ET ANIMAUX TRAITES

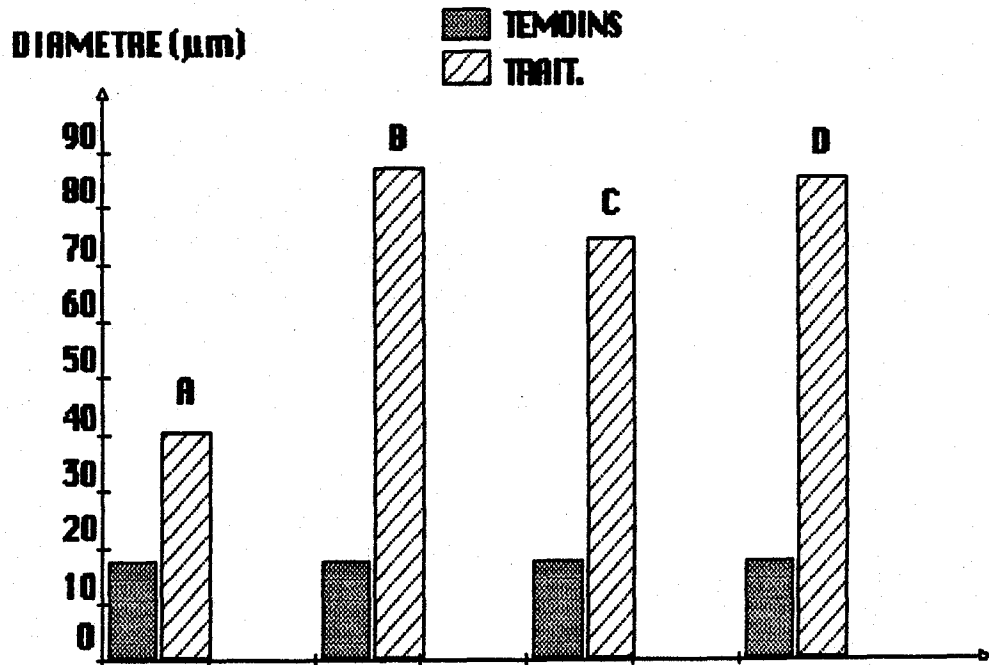




DIAGRAMME DE VARIATION DES DIAMETRES DES TUBULES PERIPHERIQUES  
(PROTOCOLES T, B et C)

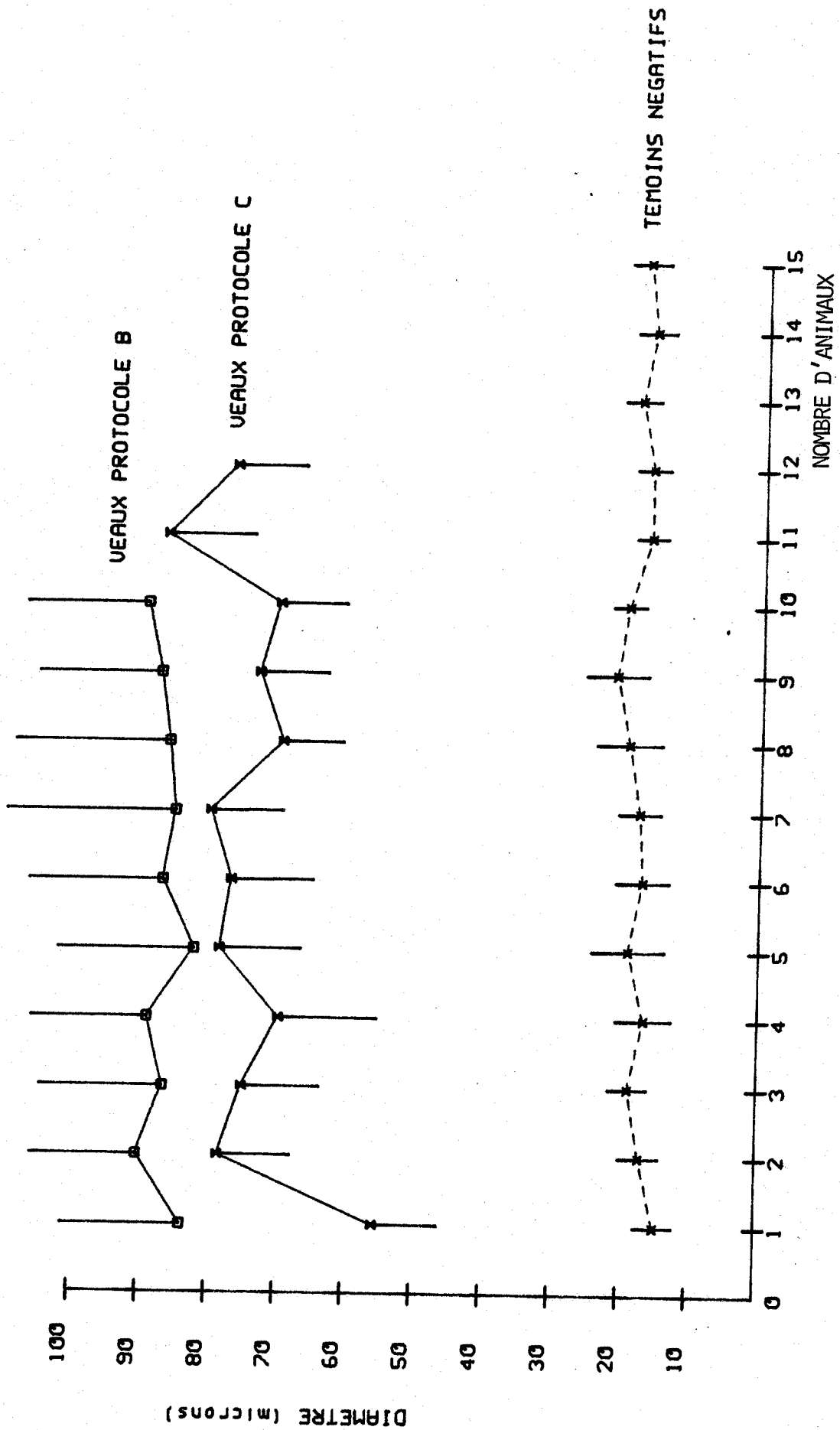
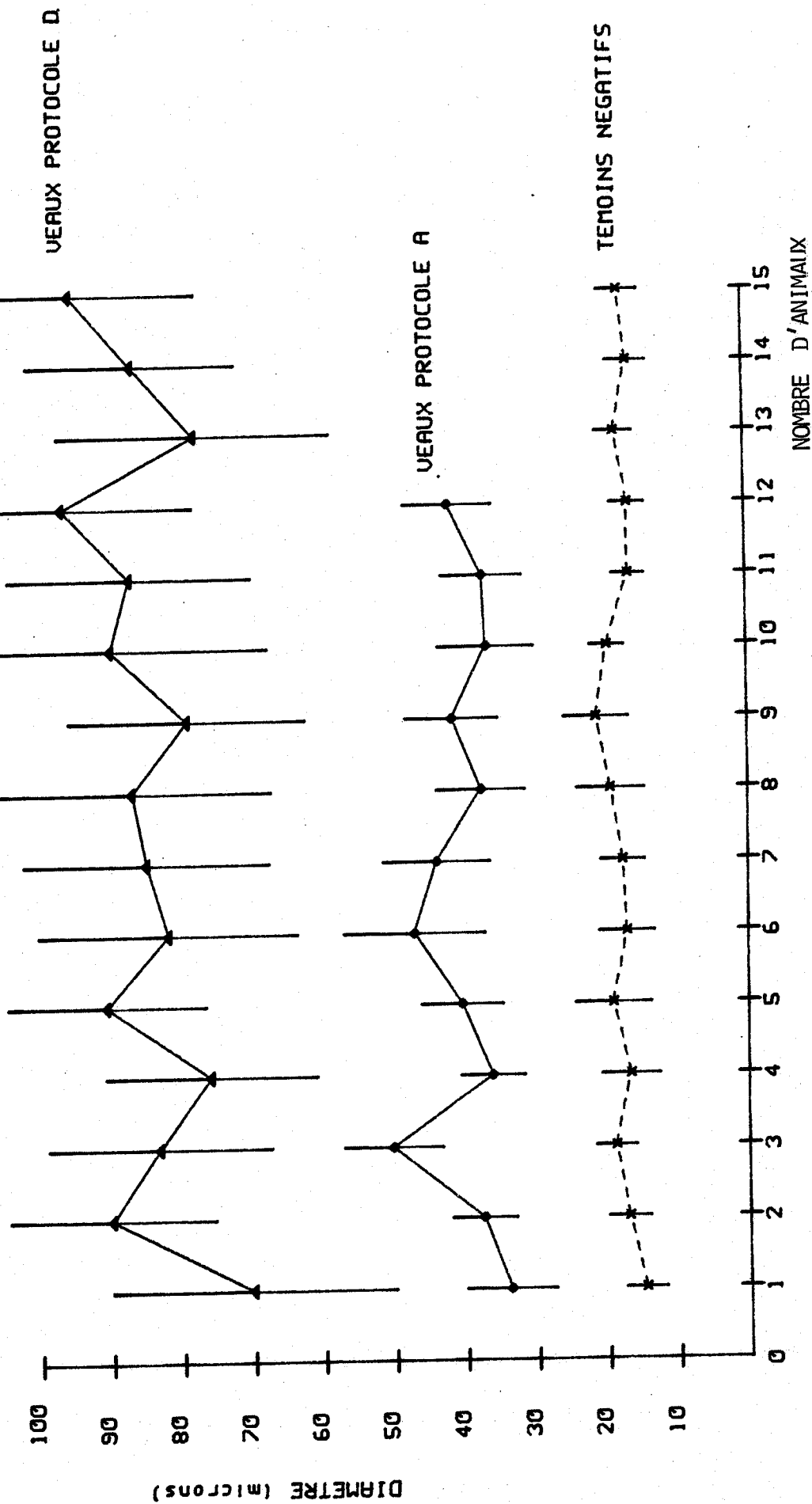


DIAGRAMME DE VARIATION DES DIAMETRES DES TUBULES PERIPHERIQUES  
(PROTOCOLES T, A et D)



## II. - ÉTUDE HISTOCHIMIQUE

Dans ce chapitre, seront exposées, en deux parties distinctes, la chimie des glucides (mucopolysaccharides) par différentes réactions et colorations combinées dont la spécificité et la fiabilité sont admises jusqu'à l'heure actuelle, ainsi qu'une étude histoenzymologique de la glande prostatique.

### 1. - HISTOCHIMIE DES GLUCIDES

L'histochemie des polysaccharides a été abordée par deux réactions séparées (P.A.S. et bleu alcian à pH 2,6). Avec le réactif de Schiff, la glande présente une positivité de tous les produits de sécrétion, qu'ils soient extra- ou intracellulaires.

Au bleu alcian à pH 2,6, il apparaît un caractère sélectif de certaines sécrétions à la coloration basophile, de telle sorte que certains produits contenus dans la glande ne prennent pas ou très faiblement le bleu alcian à pH 2,6.

Il semble y avoir au moins deux types de sécrétions qu'il est possible de mettre simultanément en évidence par la méthode combinée bleu alcian - P.A.S. Cette technique donne une double indication puisqu'elle permet de dissocier les différentes sécrétions sur une même coupe et de plus, nous renseigne sur leurs distributions. (Photo 7)

D'une façon générale, toutes les coupes ont été examinées à l'aide de cette réaction ; nous avons pu caractériser trois types de sécrétions dont la répartition sera résumée dans le tableau n° 12.

Ce matériel sécrétoire se compose de certains glucides P.A.S.(+) et alcianophiles (magenta), d'autres basophiles au bleu alcian à pH 2,6 et P.A.S. négatifs (bleus) ; les derniers étant P.A.S. positifs et alcianophiles (pourpres) (ce type de matériel prend et réagit avec les deux colorants).

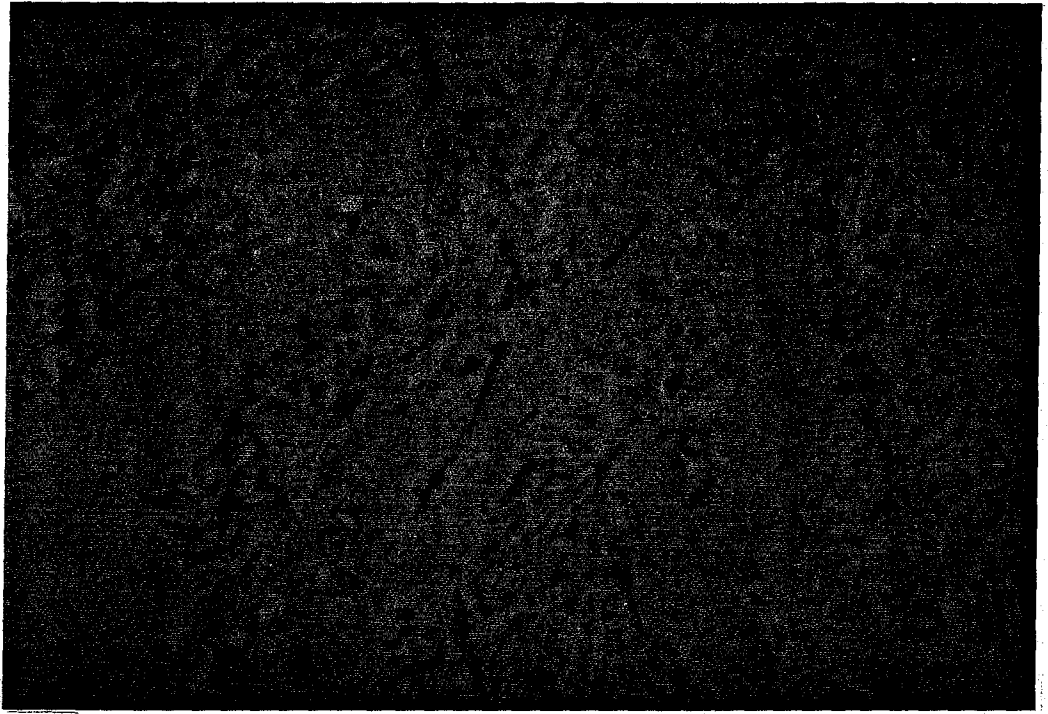


PHOTO 7 : Prostate de veau témoin : réaction aux phosphatases alcalines.  
Seuls les petits vaisseaux réagissent ; l'épithélium ne réagit nullement (10 x).

A l'aide du bleu de toluidine à différents pH (0,5-4,2), nous observons une métachromasie de type  $\beta$  (violette à pH 4,2) et une orthochromasie à pH 0,5 sur le matériel prenant le bleu alcian à pH 2,6 dans la réaction de Mowry.

Notons que les glucides P.A.S. positifs prennent très peu ou pas du tout le bleu de toluidine aux pH cités. La recherche de la métachromasie permet de donner une idée globale du contenu en mucopolysaccharides acides sans pour autant préciser leur nature. La valeur de cette méthode est très discutée du fait que la réaction est incontrôlable et sujette à beaucoup d'erreurs d'interprétation.

La fuchsine paralaldéhyde a été employée dans un but purement indicatif, permettant d'étayer la réaction au bleu de toluidine. Le matériel P.A.S. positif dans la réaction de Mowry ne réagit pas à ce réactif.

L'étape la plus efficace concernant la caractéristique des mucopolysaccharides est constituée par le blocage des aldéhydes par acétylation réversible. Elle a permis d'identifier les radicaux responsables de la réaction au P.A.S. et prouve la nature glucidique de ceux-ci, tout en permettant de rattacher ces sécrétions à la catégorie des MPS neutres.

La méthylation suivie de saponification a été utilisée pour mettre en évidence les MPS acides (basophiles). Elle a permis d'identifier la caractéristique acide de ces glucides qui, en retrouvant leur colorabilité au bleu alcian (pH 2,6) après saponification, ont pu être classés parmi les MPS acides à radicaux carboxyliques. Cette forme de MPS se différencie des autres types acides peu sulfatés par la saponification réversible, car les MPS dits peu acides (contenant très peu de radicaux sulfate), réagissent de la même façon que les carboxylés vis-à-vis des réactifs et colorants cités à la seule différence qu'ils ne retrouvent pas leurs caractères tinctoriaux après saponification (Tableau n° 11).

Tableau n° 11

Tableau d'identification des mucines  
(Les mucines acides sulfatées sont représentées dans ce tableau à titre indicatif)

Mucopolysaccharides	Radicaux libres des MPS	Réactifs et colorants histochimiques												
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)				
Substance chimique	Dénomination proposée													
MUCINES NEUTRES	Fucomucine	+	+ Rouge	-	-	-	-	-	-	-	-*	+	+	+
	G mucine													
MUCINES ACIDES	Très sulfatées	+	+ Bleu	Orth	Mét $\gamma$	+	(-)*	-	-	-	-	-	+	+
	Peu sulfatées	+	+ Bleu	Mét $\beta$	-	+	(-)*	-	-	-	-	-	+	+
MUCINES ACIDES	Carboxylées	+	+ Bleu	Mét $\beta$	-	+	(-)*	-	-	-	-	-	+	+

(1) Bleu Alcian - (2) P.A.S.-Bleu Alcian - (3) Bleu Toluidine pH 4,2 - (4) Bleu Tol. pH 0,5 - (5) Fuchsine paraldéhyde - (6) Méthylation - (7) Saponification - (8) Acétylation - (9) P.A.S.

Orth : Orthochromasie - Met : Métachromasie,  $\beta$  violette et  $\gamma$  rouge

S : présence des groupes sulfatés - G : présence des groupes glycol - C : présence des groupes carboxy

\* (négatives)

Tableau n° 12  
 Tableau de distribution des MPS chez les animaux d'expérimentation

Veaux mâles (examen des prostatites) Traitements reçus	Nombre d'animaux	Sécrétions extracellulaires				Sécrétions intracellulaires			
		MPS neutres	MPS mixtes	MPS acides (carboxylés)		MPS neutres	MPS mixtes	MPS acides (carboxylés)	
Témoins-négatifs	15	-	-	-	-	-	-/+	-	-
Forplix (Protocole A)	12	+++	+-	-	++	+		+-	
Ralgro-Forplix (Protocole B)	10	+++	+	+-	++	+		+	
Ralgro-Forplix-Ralgro (Protocole C)	12	+++	++	+-	++	+		+	
Ralgro-Forplix-Oestradiol (Protocole D)	15	+++	+-	++	++	+		++	++

## II. - RÉSULTAT DE L'ÉTUDE HISTOENZYMOLOGIQUE DE LA GLANDE PROSTATIQUE

Cette étude a porté notamment sur quatre enzymes précédemment définies ; trois d'entre elles sont spécifiques des réactions d'hydrolyse des esters phosphoriques ; la quatrième fait partie des enzymes mitochondriales (succinodéshydrogénases).

La phosphatase alcaline (phosphamonoestérase I) est une enzyme non spécifique ayant fait l'objet d'une étude au niveau de la glande prostatique.

L'enzyme, chez les veaux témoins, présente une activité réduite au niveau du tissu conjonctif, de l'endothélium vasculaire et de quelques fibroblastes actifs du stroma. Dans l'épithélium glandulaire, l'activité de l'enzyme est indécélable, sauf au niveau de la couche basale où l'on enregistre certaines cellules basales (ou cellules multipotentes) positives. (Photo 8)

Chez les animaux traités, on enregistre, selon le traitement, une augmentation de l'activité phosphatasique alcaline proportionnelle au taux d'oestrogène administré et inversement proportionnelle au taux d'acétate de trenbolone. Nous remarquons ainsi, chez les animaux dont le traitement est à effet oestrogénique, notamment ceux du protocole D, une extension de l'activité de l'enzyme au niveau de la couche basale et dans le tissu glandulaire, présentant une métaplasie malpighienne (Photo 9). L'augmentation de la vascularisation et la dilatation des petits vaisseaux donnant l'impression d'une congestion active sont aussi à noter (Tableau n° 13).

La phosphatase acide ou phosphamonoestérase II ne présente pas les fluctuations de la phosphatase alcaline. On a enregistré une activité importante au niveau de l'épithélium glandulaire des prostates d'animaux témoins. La présence de cette enzyme est nette, surtout au niveau nucléaire et, dans une moindre mesure, dans le cytoplasme, la couche basale étant peu réactive. Au niveau du tissu conjonctif, les petits vaisseaux ne réagissent pas ; par contre, les noyaux des fibroblastes sont positifs. Enfin, les cellules musculaires lisses réagissent modérément.



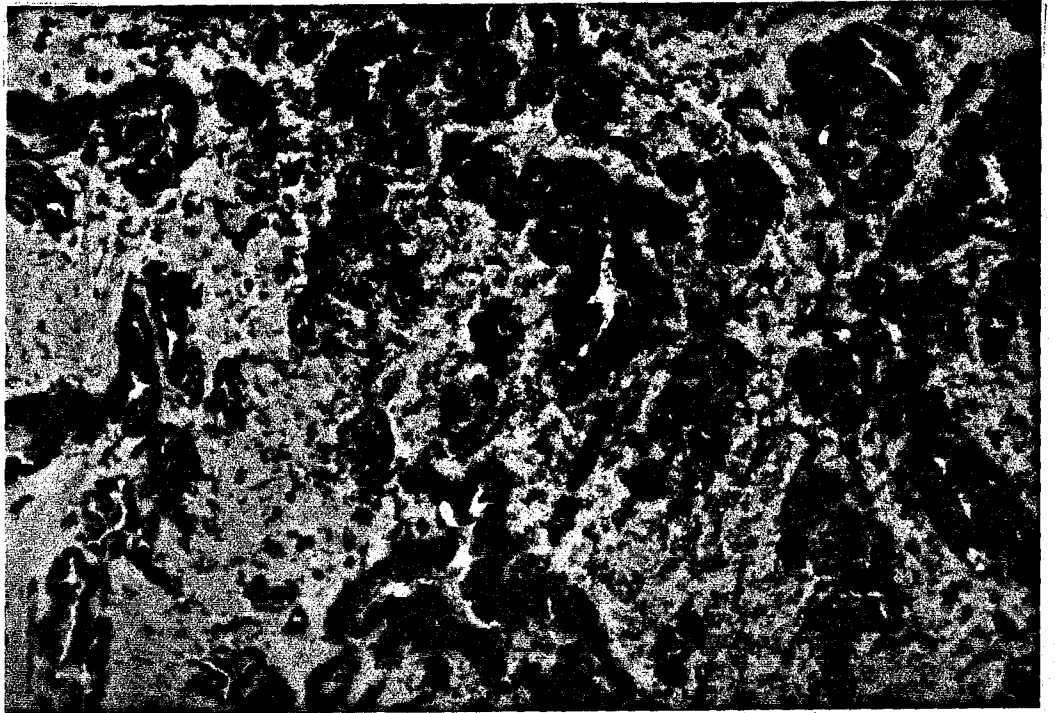


PHOTO 8 : Prostate de veau traité selon le protocole D. Phosphatases alcalines : la structure glandulaire montre une nette réaction à cette enzyme (10 x).



PHOTO 9 : Prostate de veau témoin (réaction à la succinodéshydrogénase). L'épithélium glandulaire réagit normalement, le halo blanc cellulaire représente le noyau dépourvu d'activité de cette enzyme (40 x).

Chez les animaux traités, on observe une légère régression de l'activité enzymatique de la phosphomonoestérase II, particulièrement dans les noyaux des cellules glandulaires ainsi que dans les fibroblastes ; en revanche, on note une remarquable augmentation de l'activité estérase phosphorique II dans le cytoplasme des cellules glandulaires chez les animaux traités selon le protocole D (Tableau n° 14).

La glucose 6-phosphate-déshydrogénase n'offre pas de variation significative permettant de différencier les animaux selon les traitements. Cependant, on observe une légère augmentation de l'enzyme chez les sujets du protocole D, notamment dans les cytoplasmes des cellules glandulaires et surtout dans celles qui se situent juste sur la couche basale.

En ce qui concerne la succinodéshydrogénase, on note chez les animaux témoins une activité strictement localisée au niveau cytoplasmique ; les noyaux sont optiquement vides. La couche basale est sans activité. Chez les animaux traités, on enregistre plusieurs degrés dans l'activité enzymatique, allant de la simple perturbation à l'absence totale d'affinité tinctoriale et notamment chez les animaux traités selon le protocole D (Tableau n° 15). (Photo 10)

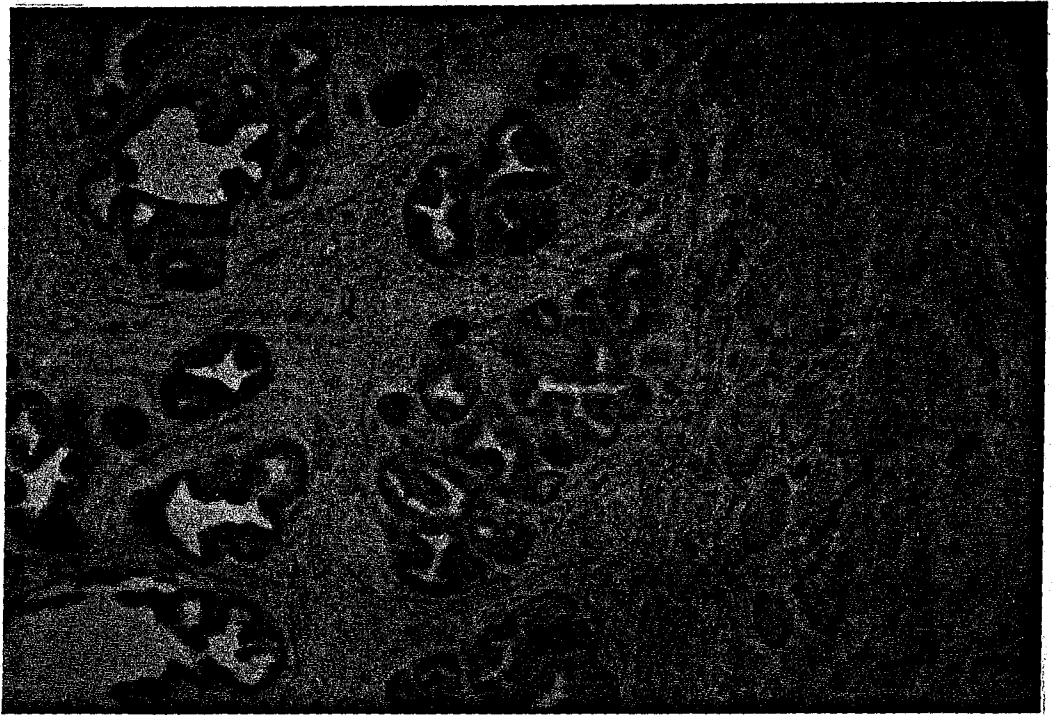


PHOTO 10 : Veau traité selon le protocole D. Absence de réaction à la S.D.H. Notons en bas et à gauche ou à droite la réaction du muscle urétral (fibre musculaire type II) (40 x).

Les lésions observées chez les animaux du protocole B sont comparables sur le plan morphologique à celles des animaux traités au Forplix, mais le phénomène de métaplasie est beaucoup plus facile à retrouver, surtout au niveau des tubules centraux. Les tubules périphériques montrent certaines lésions prolifératives de cellules basales et des effondrements plus accentués d'où résulterait un nombre moins important des tubules. Chez les animaux du protocole C, les lésions d'hyperplasie sont accentuées au niveau de la prostate disséminée.

Le tissu glandulaire proprement dit est touché dans presque toute sa totalité et les lésions de métaplasie sont nettement plus importantes dans les tubules centraux, comme l'a constaté KROES (81) qui attribue ce phénomène à un nombre plus important de cellules basales à ce niveau. Les animaux du protocole D sont ceux qui ont reçu les plus fortes doses et le traitement le plus fort en oestrogènes (l'oestradiol ayant une activité oestrogénique nettement plus marquée que le zéranol).

De ce fait, toutes les lésions citées sont retrouvées avec une exacerbation telle que l'on ne reconnaît plus la structure prostatique : les tubules périphériques sont envahis et le lobule ne contient que deux à trois lumières aboutissant ainsi à une forte réduction du nombre des tubules. Les tubules centraux sont remaniés en structure malpighienne non fonctionnelle où la plupart des lobules sont aveugles. Le tissu malpighien d'origine basale ainsi formé présente un phénomène inédit et spécifique des animaux du protocole D. Il s'agit de certains espaces cellulaires contenant ou non des sécrétions rappelant la lésion de dyskératose (corps de Civatte).

Par analogie, KROES (82) observe des cellules inflammatoires (granulocytes, lymphocytes) envahissant le tissu métaplasie malpighien et cela dans les deux premières semaines après traitement au diéthylstilboestrol.

Or, nos examens histologiques ont été réalisés à partir du 100<sup>e</sup> jour avec un délai d'attente d'au moins un mois et demi, ce qui pourrait éventuellement coïncider avec la durée de demi-vie des cellules inflammatoires envahissant le tissu métaplasie qui, en dégénéralant, laisserait place à ces petites cavités rappelant la lésion de dyskératose.

Les résultats de l'analyse morphométrique évoluent parallèlement aux lésions causées par les anabolisants sur les tubules périphériques, ces modifications allant de la simple réunion de quelques tubules (protocole A) à l'effondrement presque total de la structure lobulaire laissant place à une structure cavitaire (protocoles B, C et D). Le système d'analyse d'image (A.S.M.) a révélé dans les lots de veaux traités une augmentation des diamètres des tubules, significativement par rapport au lot témoin.

Elle a permis de mettre aussi en évidence une différence non négligeable entre les diamètres des tubules du lot A et ceux des lots B, C et D.

Nous pensons que ces résultats découlent directement du fait que les animaux du protocole A ont reçu un traitement à dominante androgénique et que par conséquent l'acétate de trenbolone atténue considérablement les proliférations cellulaires basales engendrant de légères variations des diamètres. Ces observations confirment la sensibilité de la glande vis-à-vis des anabolisants (82, 120, 131).

### III. - HISTOCHIMIE DES GLUCIDES

Ce que nous retiendrons de l'étude histochimique des glucides (mucopolysaccharides) est le fait que la glande prostatique n'est pas active chez les animaux témoins à l'âge de 110 jours. Cependant, une certaine activité a été observée dans certains cas. Il s'agit d'une colloïde très peu différenciée intracellulaire, légèrement P.A.S. positive.

Après coloration par le bleu Alcian (pH 2,6), certains acini acquièrent une teinte très pâle. Ces observations prouvent qu'une certaine élaboration de produits sécrétoires est en cours, sans que pour autant la glande prostatique ne soit pleinement fonctionnelle. Dès qu'un traitement anabolisant est administré (selon les protocoles retenus dans notre expérimentation), la glande réagit par une activité sécrétoire importante et variable selon les traitements. Tout se passe comme si les anabolisants levaient l'inhibition de certains facteurs, retardant ainsi la maturité physiologique de la prostate.

De ce phénomène résulterait une accélération de la maturation glandulaire. Cette déduction ne fait qu'appuyer les observations de CLEGG et CAROLL (33) qui mentionnent une augmentation de l'activité sécrétoire de la glande après traitement au D.E.S. chez le taureau, ainsi que celles de NOTEBOOM et coll. (104) chez l'agneau et enfin celles de KROES (81) qui observent du matériel P.A.S. positif en abondance chez les veaux traités au D.E.S. et ne précisent pas pour autant la nature de ces sécrétions.

Par contre, aucune étude n'a été réalisée afin de préciser à quel âge la prostate devient fonctionnelle chez les veaux indemnes de tout traitement. Notons cependant les travaux de ABDEL-RAOUF (1), HAY et coll. (62) et de ROBERTSON et coll. (116), qui précisent que la maturité des vésicules séminales intervient à l'âge de 5 à 6 mois chez le veau.

En l'état actuel des connaissances, l'histochemie des glucides ne permet pas de caractériser en tant qu'entités les complexes moléculaires que sont les glycoprotéines. Cependant, l'analyse des éléments constitutifs de ces molécules accessibles par l'analyse histochemie permet de visualiser certains radicaux composant la fraction glucidique des mucines. Il apparaît donc plusieurs variétés de mucosubstances réagissant différemment aux réactifs histochemiques mis en oeuvre pour leur identification. La distribution des mucosubstances s'établit dans les différents lots de la manière suivante : mucopolysaccharide neutre, M.P.S. acide et sécrétions intermédiaires. Les MPS neutres, terme proposé par SPICER (1965) désigne l'ensemble des glycoprotéines neutres dont l'identification en sous-groupes n'a pu être établie par les méthodes histochemiques actuelles. Comme nous l'avons énoncé dans le chapitre des résultats, cette catégorie de mucines est P.A.S. positive et perd sa réactivité après acétylation, permettant d'établir de façon certaine la présence de liaisons glycol 1,2 responsables de l'apparition après oxydation périodique de dialdéhydes qui sont visualisées par le réactif de Schiff.

Les M.P.S. acides se caractérisent par la présence de groupements électronégatifs ; leur comportement à l'égard du P.A.S. est variable selon la position glycol 1,2 ; ceux identifiés dans notre expérimentation sont de la catégorie CG (C = groupe carboxylique, G = groupe glycol 1,2).

La métylation saponification a permis de différencier la forme carboxylée (Tableau n° 11) de la forme peu sulfatée.

Il s'ensuit une sécrétion assez importante due probablement à l'association zéranol-oestradiol (protocole D) où les M.P.S. acides carboxylés sont mieux représentés que dans les lots B et C. En effet, ces derniers n'en contiennent que très peu, alors que dans les prostates du protocole A, aucune sécrétion de M.P.S. carboxylés n'a été trouvée. Il semblerait donc que ce type de mucine soit sous la dépendance de substances à effet oestrogène.

#### IV. - MODIFICATIONS HISTOENZYMOLOGIQUES DE LA PROSTATE

Cette étude des modifications histoenzymologiques de la glande prostatique a intéressé les enzymes précédemment citées dans le chapitre "Matériel et Méthodes" et dans celui consacré aux résultats.

Les phosphatases alcalines et dans une moindre mesure les phosphatases acides ont subi des variations quantitativement appréciables. Cette modification enzymologique provient essentiellement de la perturbation tissulaire sévissant dans la glande et représentée en grande partie par la formation d'un nouveau tissu : l'épithélium malpighien néoformé ayant des caractéristiques enzymologiques propres et différentes de celles du tissu glandulaire d'origine.

En comparant le tableau n° 12 relatif aux lésions de métaplasie à celui des phosphatases alcalines (n° 13), nous constatons que l'accroissement de cette enzyme va de pair avec l'importance de la proportion du tissu métaplasie dans la glande. Comme nous l'avons décrit précédemment, l'activité de la phosphatase alcaline se localise essentiellement au niveau du tissu néoformé (malpighien) et plus précisément au pôle basal du tissu. De ce fait, les cellules basales ne présentent, chez les animaux témoins à l'état de "repos physiologique", qu'une légère positivité à la phosphatase alcaline. Une fois la prolifération entamée (animaux traités), le processus de remplacement tissulaire s'établit selon un gradient croissant qui est en rapport direct avec le type de traitement et aussi avec la concentration en oestrogène. Il résulte que le tissu glandulaire normal est repoussé ou détruit par le tissu malpighien ; on a appelé ce phénomène la "substitution histo-enzymologique".

Le contenu en phosphatase acide accuse pour sa part une diminution d'activité dans le tissu néoformé. Ces observations confirment en partie celles de BERN (17 à 19), BRANDE et BOURNE (23, 24) et celles de GYORKEY (58) et de KROES (81). Certains travaux (25, 53, 103) s'accordent à dire qu'aucune lésion de métaplasie n'a été rencontrée chez les veaux carencés en vitamine A, confirmant ainsi la spécificité lésionnelle causée par les anabolisants à effet oestrogène.



L'activité de la succinodéshydrogénase décroît considérablement, laissant la place à un fort accroissement des phosphatases alcalines lors du traitement oestrogénique à forte dose.

Les phosphatases acides ne varient pas de façon significative.

La glucose-6-phosphate déshydrogénase ne joue aucun rôle dans l'élaboration des produits de sécrétions.

Les modifications histologiques provoquées par les anabolisants à action oestrogénique (métaplasie malpighienne) étant fortement atténuées par l'administration d'hormones mâles, leur mise en évidence par les colorations histologiques de routine devient délicate.

L'utilisation de méthodes histoenzymologiques et morphométriques permet alors de révéler leur existence. De même, l'histochimie traditionnelle des mucus produits par la prostate après traitement par des anabolisants permet de différencier plusieurs protocoles de traitement.

De tels résultats mériteraient d'être confirmés par l'étude de la composition chimique des mucopolysaccharides, en particulier à l'aide des techniques utilisant les lectines, avant que des méthodes plus spécifiques permettent de caractériser *in situ* le produit injecté à l'animal.

BIBLIOGRAPHIE

23. - BRANDES (D.), BOURNE (G.H.) - The histochemistry of the prostate in normal and in castrated and hormone-treated mice and of prostatic homographs exposed to 20-methyl cholantrene. Br. J. Exp. Pathol., 1954, 35, 577.
24. - BRANDES (D.), BOURNE (G.H.) - Histochemistry of some aspects of prostate pathology. Biology of the prostate and related tissues. Nat. Cancer Inst. Monograph., 1963, 12, 129.
25. - BRATTON (R.W.), SALISOURY (G.W.), TANABE (T.), BRANTON (C.), MERCIER (E.), LOOSLI (J.K.) - Breeding behavior spermatogenesis and semen production of mature bulls, fed rations low in carotene. J. Dairy Sci., 1948, 31, 779.
26. - BURNS (R.K.) - Effects of female sex hormones in young opossums. Proc. Soc. Exp. Biol., 1939, 41, 270.
27. - BURROWS (H.), KENNAWAY (N.M.) - On some effects produced by applying estrin to the skin of mice. Am. J. Cancer, 1934, 20, 48.
28. - BURROWS (H.) - Pathological conditions induced by oestrogenic compounds in the coagulating glands and prostate of the mouse. Am. J. Cancer, 1935, 23, 490.
29. - BURROWS (H.) - The action of oestrogen on the accessory genital organs. Biological Action of Sex hormones, 2nd Edit., Cambridge, 1949.
30. - CLARCK (J.H.), UPCHURCH (S.), MARKAVERICH (B.M.) - Estrogenic stimulation of uterine growth : relation to estrogen receptor binding and the stimulation of nuclear type II estradiol binding sites. J. Endocrinol., 1981, 89, 47-57.
31. - CLEGG (M.I.), CAROLL (F.D.) - Further studies on the anabolic effect of stilbestrol in cattle as indicated by carcass composition. J. Anim. Sci., 1954, 13, 968.
32. - CLEGG (M.I.), COLE (H.H.) - The action of stilbestrol of the growth response in ruminants. 1954.
33. - CLEGG (M.I.), CAROLL (F.D.) - A comparison of the method of administration of stilbestrol on growth and carcass characteristics of beef steers. J. Anim. Sci., 1957, 16, 662.
34. - CONS (D.N.) - Some observations on the histology and histochemistry of the seminal vesicles of the bull. J. Endocrinol., 1957, 14, 304.

35. - COELHO (J.F.S.), GALBRAITH (H.), TOPS (J.H.) - The effect of combination trenbolone acetate and estradiol 17  $\beta$  on growth of performance and blood, carcass and body characteristics wether lambs.  
Anim. Prod., 1981, 32, 261.
36. - COURRIER (R.), GROS (G.) - Action de la folliculine chez le singe mâle impubère. Modification des annexes.  
C.R. Soc. Biol., 1935, 87, 686.
37. - CHEVREAU (J.), BELLOT (M.), CABANIER (M.J.) - Formulaire de Techniques Histologiques. Edit. Maloine S.A., Paris, 1977.
38. - DAVIS(S.L.), OHLSON (D.L.), KLINDT (J.), AUFINSON (M.J.) - Episodic growth hormone secretory patterns in sheep.  
Am. J. Physiol., 1977, 233, E519.
39. - DISSELHORST (R.) - Die accessorischen Gedlechtstrüsen der Wirbeltiere. Thesis, Tübingen, 1897.
40. - DUBE (J.Y.), LESAGE (R.), TREMBLEY (R.R.) - Androgen receptor in rat skeletan perineal muscles.  
Can. J. Biochem., 1976, 54, 50.
41. - DIXON (S.N.) - Radioimmunoassay of the anabolic agent zeranol. Preparation and properties of a specific antibody to zeranol.  
J. Vet. Pharmacol. Therap., 1980, 3, 177-181.
42. - DIXON (S.N.), RUSSEL (K.L.) - Radioimmunoassay method for measurement of residues of the anabolic agent zeranol.  
J. Vet. Pharmacol. Therap., 1983, 6, 173-179.
43. - DUBOIS (P.) - Contribution à l'histophysiologie de l'appareil génital des bovins. Dualité d'hormono-dépendance au niveau de la glande de Cowper.  
C.R. Soc. Biol., 1965, 159, 1955.
44. - EGLI (A.) - Zur funktionellen Anatomie der Bläschendrüse (Glandula vesiculosa) des Rindes.  
Acta Anat., 1956, 28, 359.
45. - ELLENBERGER (W.), BAUM (A.) - Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. Berlin, 1913.
46. - FARBER (T.M.), ARCOS (M.) - An approach to the regulation of the use of sex steroids in food producing animals.  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1983, 381.
47. - FEAGANS (W.M.), CAVAZOS (I.F.), EWALD (A.T.) - A morphological and histochemical study of estrogen induced lesions in the hamster male reproductive system.  
Am. J. Anat., 1961, 108, 31.

48. - FERRANDO (R.), CUMONT (G.), TICHON BAC (L.), VALETTE (J.P.) - Recherche des résidus d'oestradiol dans les viandes de veaux implantés à l'oestradiol-progestérone. Rec. Méd. Vét., 1973, 149, 1319.
49. - FLORINI (J.R.) - Hormonal control of muscle cell growth. Anabolisants en Production Animale. Symposium à l'Oie, 15-17 fév., 1982, p. 72.
50. - FOSSLAND (R.G.) - Histological development in the postnatal bovine testis. J. Dairy Sci., 1954, 37, 669.
51. - FÜRSTENBERG-RHODE - Die Rindviehzucht nach ihnen jetzige rationnel-len Standpunkt. I. Die Anatomie und Physiologie. Berlin, 1873.
52. - GAILLARD (P.J.), JONGH (S.E.) - Die Oestron Wirkung auf die Samenblase der Maus in vitro. Acta Brev. Neerl. Physiol., 1939, 9, 159.
53. - GHANNAM (S.), AL-ALILY (H.), DEEB (S.) - The effect of different levels of vitamin A on the reproductive organs of young bulls. Int. J. Fertil., 1966, 11, 306.
54. - GIER (H.T.), MARION (G.B.) - Development of the mammalian testis. Acad. Press N.Y., Vol. 1, Chap. 1, 1970, pp. 1-45.
55. - GRIGSBY (M.E.) - Plasma hormone concentration and profiles in growing steers with different growth potentials. Ph.D. Thesis Iowa State Univ., Ames, 1981.
56. - GUSTAFSON (J.A.), POUSETTE (A.) - Demonstration and partial characterization of cytosol receptors of testosterone. Biochemistry, 1975, 14, 3094.
57. - GABE (M.) - Techniques Histologiques. Ed. Masson, 1968, 1051 p.
58. - GYÖRKEY (F.) - The effect of sex hormones on the histochemistry of mouse prostate organ cultures. Invest. Urol., 1964, 2, 154.
59. - GANTER (P.), JOLLES (G.) - Histochemie normale et pathologique. Tome 1-2, Gauthier-Villars, 1969, 1902 p.
60. - HAQ (I.) - Some morphological characteristics of the epithelial cells lining the genital tract of the bull. Vet. J., 1948, 104, 5.
61. - HARWOOD (D.J.), HEITZMAN (R.J.), JONREY (A.) - A radioimmunoassay method for measurement of residues of the anabolic agent hexestrol in tissue of cattle and sheep. J. Vet. Pharmacol. Therap., 1980, 3, 245-254.

62. - HAY (M.F.), LINDNER (M.R.), MANN (T.) - Morphology of bull testis and seminal vesicles in relation to testicular androgens. Proc. Roy. Soc. Belg., 1961, 154, 433.
63. - HAY (M.F.), DEANE (H.W.) - Attempts to demonstrate 3- $\beta$  and 17- $\beta$  hydroxysteroid deshydrogenases histochemically in the testis of the stallion, boar, ram and bull. J. Reprod. Fertil., 1966, 12, 551.
64. - HEITZMAN (R.J.), DONALDSON (I.A.), HART (I.C.) - Effect of anabolic steroids on plasma thyroid hormones in steers and heifers. Br. Vet. J., 1980, 136, 168.
65. - HEITZMAN (R.J.), HARWOOD (D.J.) - A radioimmunoassay of the anabolic agent of hexestrol residues in faeces, tissues and body fluids of bulls and steers. Vet. Rec., 1983, 112, 120-123.
66. - HOFFMANN (B.), KARG (H.) - Metabolic fate of anabolic agents in treated calves and residue levels in their meat. Environ. Qual. Safety, 1976, Suppl. Vol. 5, p. 181.
67. - HOOKER (C.W.) - The postnatal history and function of the interstitial cells of the testis of the bull. Am. J. Anat., 1944, 74, 1.
68. - HUGGINS (C.) - The prostatic secretions. The Harvey Lectures, 1946, 42, 148.
69. - ILLING (G.) - Ueber einen eigenartiges Befund in den glandulae vesiculares and den glandulae ductus diferentis des Rindes. Arch. Mikr. Anat., 1905, 66, 121.
70. - JONGH (S.E.), KOK (D.J.) - Neue Beiträge zum Zusammenhang zwischen Prostata Hypertrophie und Hormonen. Acta Brev. Neerl. Physiol., 1935, 5, 177.
71. - JONGH (S.E.), KOK (D.J.), WOERD (L.A. Van der) - Paradoxe Wirkungen des Follikehormons beimännlichen Tieren. II. Die Beeinflussbarkeit durch gonadotropes Hormon, die Beziehungen zur Prostata Hypertrophie. Arch. Int. Pharmacodyn., 1938, 58, 310.
72. - JONGH (S.E.), WOERD (L.A. Van der) - Der Einfluss des Lebensalters auf die Art und der Umfang der Paradoxe Oestrowirkungen. Acta Brev. Neerl. Physiol., 1939, 9, 21.
73. - JULINI (M.) - Histological examination of prostate calf for detecting oestrogen administration. Ann. Fac. Med. Vet. Torino, 1980, 27, 390-398.

74. - JUNG (I.), BAULIEU (E.E.) - Testosterone cytosol "receptor" in the rat elevator ani muscle.  
Nature (New Biol.), 1972, 237, 24.
75. - KAINER (R.A.), FAULKNER (L.C.), ABDEL-RAOUF (H.) - Glands associated with the urethra of the bull.  
Am. J. Vet. Res., 1969, 30, 963.
76. - KARG (H.), KRONTHALER (O.) - Karyometrische Untersuchungen und den Leydischen Zwischenzellen von Androgen und Oestrogen-behandelten Bullen.  
Zuchthyg. Fortplanz. Stör. Besam. Haustiere, 1957, 1, 352.
77. - KINCL (R.A.), PI (A.F.), LASSON (L.H.) - Effect of estradiol benzoate treatment in the newborn male rat.  
Endocrinology, 1963, 72, 966.
78. - KRICHESKY (B.), BENJAMIN (J.A.) - Endocrinologic studies on the prostate glands in the male rabbit.  
J. Urol., 1947, 58, 114.
79. - KORENMAN (S.G.) - Comparative binding affinity of estrogens and its relation to estrogen potency.  
Steroids, 1969, 13, 163-177.
80. - KRIEG (M.) - Characterization of the androgen receptor in the skeletal muscle of rat.  
Steroids, 1976, 28, 261.
81. - KROES (R.) - Estrogen induced changes in the genital tract of the male calf. Morphological Study.  
Thesis, Utrecht, 1970, pp. 10-58.
82. - KROES (R.), HUIS (L.G.), SCHULLER (P.L.), STEPHANY (R.W.) - Methods for controlling the application of anabolics in farm animals.  
FAO/WHO Symp., Rome, 1975, pp. 192-202.
83. - LACASSAGNE (A.) - Métaplasie épidermoïde de la prostate provoquée chez la souris par des injections répétées de fortes doses de folliculine.  
C.R. Soc. Biol., 1933, 113, 590.
84. - LACASSAGNE (A.), VILLELA (E.) - Processus histologique de la métaplasie épidermoïde des lobes prostatiques postérieurs chez la souris mâle folliculinée.  
C.R. Soc. Biol., 1935, 114, 870.
85. - LAGERLÖF (N.) - Morphologische Untersuchungen über Veränderungen im Spermabild und in den Hoden bei Bullen mit Verminderten oder aufgehobener Fertilität.  
Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1934, Suppl. 19.

86. - LIMANOWSKI (A.), TROJANOWICZ (R.) - The effect of a single dose of stilboestrol dipropionate on the seminal vesicle in the rat. *Folia Morph. (Warszawia)*, 1968, 27, 355.
87. - LIMON (M.) - Note sur l'épithélium des vésicules séminales et de l'ampoule des canaux déférents du taureau. *J. Anat., Paris*, 1901, 37, 424.
88. - LISON (L.) - Histochimie et cytochimie animales. Principes et méthodes. Vol. I et II. Ed. Gauthier-Villars, Paris, 1960.
89. - LONGCOPE (C.), JAFFEE (W.), GRIFFING (G.) - Production rate of androgens and estrogen in postmenopausal women. *Obst. Gynecol.*, 1981, 59, 680-686.
90. - MANN (T.), DAVIES (D.V.), HUMPHREY (G.F.) - Fructose and citric acid assay in the secretions of the accessory glands of reproduction as indicator tests of male sex hormone activity. *J. Endocr.*, 1949, 6, 75.
91. - MASUI (K.) - The spermatogenesis of domestic animals. II. The spermatogenesis of cattle (*Bos taurus*). *J. Coll. Agric. Tokyo*, 1919, 3, 377.
92. - MAYER (M.), ROSEN (F.) - Effect of endocrine manipulations on glucocorticoid binding capacity in rat skeletal muscle. *Acta Endocrinol.*, 1978, 88, 199.
93. - MAC DONALD (P.C.), MADDEN (J.D.), BREMNER (P.F.), WILSON (J.D.) - Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminisation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 49, 905-916.
94. - MAYER (M.), ROSEN (F.) - Interaction of anabolic steroids with glucocorticoid receptor sites in rat muscle cytosol. *Am. J. Physiol.*, 1975, 229, 1391.
95. - MICHEL (G.), BAULIEU (E.E.) - Androgen receptor in rat skeletal muscle. *Endocrinology*, 1980, 107, 2088.
96. - MICHEL (G.), BAULIEU (E.E.) - Recepteur cytosoluble des androgènes dans un muscle squelettique. *C.R. Acad. Sci. (D), Paris*, 1974, 279, 421.
97. - MISCHATSCH (G.) - Die Entwicklung des Rinderhodens von der Geburt bis zum Geschlechtsreife. Thesis, Berlin, 1933.
98. - MOUSTAPHA (L.A.), HAFEZ (E.S.E.) - Prenatal development of the bovine reproductive system. *J. Reprod. Med.*, 1971, 7, 99-113.



99. - MOUTHON (G.) - Mode d'action biochimique des anabolisants.  
Le Point Vétér., 1976, 14 (17), 71-73.
100. - MÜLLER (C.) - Zur vergleichenden Anatomie und Histologie der  
Prostate der Haussäugetiere. Thesis, München, 1904.
101. - NANSON (E.M.) - Squamous metaplasia of the prostatic gland.  
Br. J. Urol., 1950, 22, 394.
102. - NICKEL (R.), SCHUMMER (A.), SEIFERLE (E.) - Lehrbuch der Anatomie  
der Haustiere., Band II. Parey, Berlin, 1960.
103. - NIELSEN (S.W.), NILLS (J.H.L.), WOELFEL (C.G.), OLDFIELD (J.E.) -  
The pathology of marginal vitamin A deficiency in calves.  
Res. Vet. Sci., 1966, 7, 143.
104. - NOTEBOOM (W.D.), HISAE (F.L.), FOX (C.E.), EATON (H.D.) - The  
effect of plant estrogens on histology of seminal vesicle  
in sheep.  
J. Anim. Sci., 1961, 20, 677.
105. - OHNO (S.), GROPP (A.) - Embryologic basis for germ cell chimerism  
in mammals.  
Cytogenetics, 1965, 4, 251-260.
106. - OUDEMANS (J.Th.) - Natuurk Verhandling der Hollandshemij der  
Wetenschappen.  
3de Verz. Deel V, Haarlem, 1892.
107. - OVERHOLSER (M.D.), NELSON (W.V.) - The effect of estrin adminis-  
tration on the seminal vesicle musculature of castrated rats.  
Anat. Rec., 1935, 62, 247.
108. - PARKES (A.S.), ZUKERMAN (S.) - Effect of estrone on the primate  
prostate.  
J. Physiol., 1935, 84, 15 P.
109. - PERK (K.) - Ueber den Bau und das Sekret der glandular bibourethra-  
lis (Cowperi) von Rind und Katze. Thesis, Bern, 1957.
110. - PFEIFER (C.A.) - Effect of ovarian transplants upon the develop-  
ment and maintenance of the seminal vesicle and prostate gland  
of the albino rat.  
Anat. Rec., 1936, 65, 213.
111. - PRESTON (R.L.), SPIESS (J.J.), THORNER (M.), VAL (W.) - Characte-  
rization of growth hormone-releasing factor from human pan-  
creatic islet tumor.  
Nature, 1982, 300, 276.

112. - PRESTON (R.L.), BURROUGHS (W.) - Physiological action of D.E.S. in lambs fed varying levels of protein and energy. J. Appl. Physiol., 1960, 2, 97.
113. - PRICE (D.) - Comparative aspects of development and structure in the prostate. Biology of the prostate and related tissues. Nat. Cancer Inst. Monograph., 1963, 12, 1.
114. - RICO (A.G.), BURGAT-SACAZE (V.), BRAUN (J.P.), BENARD (P.) - Metabolism of endogenous and exogenous anabolic agents in cattle. Anabolic Agents in Beef and Veal Production, Workshop Brussels 05-06 mars 1981. In : Document Distrivet "Anabolisants", 1984.
115. - RINJART (P.), ZUNDEL (G.) - A propos du contrôle des oestrogènes dans les denrées alimentaires. Rec. Méd. Vét., 1962, 138, 971.
116. - ROBERTSON (I.S.), WILSON (J.C.), MORRIS (P.G.D.) - Growth in castrated cattle. Vet. Rec., 1967, 81, 88.
117. - ROLLINSON(D.H.L.) - A study of the distribution of acid and alkaline phosphatase in the genital tract of the zebu bull (*Bos indicus*). J. Agr. Sci., 1954, 45, 173.
118. - ROCHE (J.F.), HARTE (F.J.), JOSEPH (R.L.), DAVIS (W.D.) - The use of growth promoters in beef production. Anabolic agents in beef and veal production. C.E.C. Workshop Brussels, 1981, p. 38.
119. - ROTHENBACHER (H.), WIGGINS (J.P.), WILSON (L.L.) - Pathological changes in endocrine glands and certain other tissues of lambs implanted with synthetic growth promotant zeranol. Am. J. Vet. Res., 1975, 36, 1313.
120. - RUITHENBERG (E.J.), KROES (R.), BERKVENS (J.) - Evaluation of the prostate test in checking the administration of oestrogens in calf. Zbl. Vet. Med., 1969, 16 (9), 767-774.
121. - RUITHENBERG (E.J.), BERKVENS (J.) - Histological examination of the prostatic gland as a check on estrogen administration. Zbl. Vet. Med., 1973, 32 (6), 645-655.
122. - SCHENKER (J.) - Zur funktionelle Anatomie der Prostata des Rindes. Thesis. Bern, 1949.
123. - SCHLACHTA (J.) - Beitrage zur mikroskopische Anatomie der Prostata und Mamma der Neugeborenen. Arch. Mikr. Anat., 1904, 64, 405.

124. - SCHMALTZ (R.) - Die Struktur der Geschlechtorgane der Haussäugetiere. Parey, Berlin, 1911.
125. - SCHWALBE (E.) - Handbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie der Kinderalters II. Fisher Verlag, Jena, 1913, p. 595.
126. - SCHAARSCHMIDT (H.) - Morphologische und biologische nachweis Methoden der Oestrogen Behandlung von Mastkälbern. Thesis, München, 1969.
127. - STEPHANY (R.) - The detection of D.E.S. in the urine of veal calves and cattle via various chemical methods. J. Chrom., 1982, 194, 56-62.
128. - STEENMAKER (M.) - Determination de l'activité oestrogénique par l'examen de la prostate. Rec. Méd. Vét., 1971, 148, 12-22.
129. - STOB (M.), ANDREXS (F.N.), ZARAW (M.X.), BERSON (W.M.) - Oestrogenic activity of the meat of cattle, sheep and poultry following treatment with synthetic estrogens. J. Anim. Sci., 1964, 13, 138.
130. - STRUEMLER (A.) - Silboestrol feeding and growth hormone stimulation in immature ruminants. J. Anim. Sci., 1959, 18, 427.
131. - SZUMOWSKI (P.), BERNARD (C.), THERET (M.) - Sur la détermination de l'activité oestrogénique de diverses substances hormonales à l'aide de l'examen histologique de la prostate. Rec. Méd. Vét., 1971, 147, 23-33.
132. - TAYLOR (W.), SNOWBALL (S.), LESNA (M.) - Development of preneoplastic and neoplastic lesion in livers of BALBE/C mice treated with methyltestosterone. Cancer Res., 1982, 14-XI, 23-35.
133. - THOBORG (J.V.) - On the influence of estrogenic hormones on the male accessory genital system. Acta Endocrinol., 1948, Suppl. 2.
134. - TREMBLEY (R.R.), DUBE (J.Y.), HOKIM (M.A.), LESAGE (R.) - Determination of rate muscle androgen-receptor complexes with methyltrienolone. Steroids, 1977, 29, 185.
135. - TROTTER (D.M.) - Histological observations of the genitalia of the immature, the castrated and the mature bovine male. Am. J. Vet. Res., 1959, 20, 213.

136. - VAISSERE (J.P.) - Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire. Edit. Maloine, Paris, 1977, 457 p.
137. - VAN DER WALL (P.), WEERDEN (E.J.), VAN BERENDI (P.L.M.), VAN HELLOMOND (K.K.) - The influence of anabolic on performance and nitrogen retention of veal calves. J. Anim. Sci., 1975, 41, 986-992.
138. - VERNON (B.G.), BUTTERY (P.J.) - The effect of trenbolone acetate with time on the various responses of protein synthesis of the rat. Br. J. Nutr., 1978, 40, 563.
139. - VIGIER (B.), PREPIN (J.), JOST (A.) - Chronologie du développement de l'appareil génital du fœtus mâle de bovin. Arch. Ann. Micro. Morph. Exp., 1976, 65 (2), 77-101.
140. - VUILLAUME (R.) - Discours de clôture du symposium tenu à l'oie. Anabolisants en production animale, fév. 1983, pp. 589-591.
141. - WAARD (F.) - The cytology of the male urogenital tract. The effects of estrogens. Acta Endocrinol., 1956, 23, 79.
142. - WAGENEN (G.) - The effects of estrin on the urogenital tract on the male monkey. Anat. Rec., 1935, 63, 687.
143. - WELLER (D.), OVERHOLSER (M.D.), NELSON (W.O.) - The effect of estrin on the prostat gland of the albino rat and mouse. Anat. Rec., 1936, 65, 149.
144. - WIGGINS (J.P.), WILSON (L.L.), ROTHENBACHER (H.), DAVIS (S.L.) - Effect of diethylstilbestrol, zeranol and sex on line, blood metabolite, carcass and endocrine characteristics of lambs. J. Anim. Sci., 1976, 43, 518.
145. - WIGGINS (J.P.), ROTHENBACHER (H.), WILSON (L.L.), MARTIN (R.J.), WANGSNESS (P.J.), ZIEGLER (J.H.) - Growth and endocrine responses of lambs to zeranol implants. J. Anim. Sci., 1979, 49, 291.
146. - WOERD (L.A.) - Over di invloed van geslachtshormonen op enkele accessorische geslachtsklieren van de mannelijke rat. Thesis, Leiden, 1938.
147. - WOLBACH (S.W.), HOW (P.R.) - Tissues changes following deprivation of fat soluble A vitamin. J. Exp. Med., 1925, 42, 753.

148. - WOODRUFF (M.W.), UMIKER (W.O.) - The effect of estrogen and androgen of the rat prostate gland and testis.  
J. Urol., 1960, 84, 172.
149. - WOODRUFF (M.W.), PEREZ-MEZA (M.) - The effect of hormonal modification on prostatic morphology.  
J. Urol., 1962, 88, 273.
150. - WOOK de FIGUEIREDO (A.F.P.) - Effets des anabolisants à action oestrogénique sur le muscle urétral (M. urethralis) du veau. Etude histologique, histochimique et morphométrique. 1984.
151. - WU (F.C.W.), SWANSTON (I.A.), HARGRAVE (T.B.), BAIRD (D.T.) - Human testis does not secrete estrone sulphate.  
J. Endocrinol., 1982, 92, 185-194.
152. - ZIEGLER (H.), EGLI (A.) - Sekretions und Regenerationsvorgänge im Epithel der glandula vesiculosa (Sameblase) des Rindes.  
Schw. Med. Wschr., 1949, 79, 528.
153. - ZUKERMAN (S.), PARKES (A.S.) - The effects of estrone on the prostate and uterus masculinus of various species of primates.  
J. Anat., 1936, 70, 323.
154. - ZUKERMAN (S.) - The histogenesis of tissues sensitive to oestrogen.  
Biol. Rev., 1940, 15, 231.



Nom : MADOUÏ

Prénom : Abdelmadjid

Titre de la thèse :

Contribution à l'étude des modifications de la prostate provoquées par certains anabolisants (acétate de trenbolone, zéranol, 17  $\beta$  oestradiol) chez le veau

Résumé :

L'étude repose sur les modifications spécifiques de la prostate de veaux traités par certains anabolisants (acétate de trenbolone, zéranol, 17  $\beta$  oestradiol).

L'expérimentation a porté sur 64 prostates appartenant à des veaux de race F.F.P.N. L'âge moyen des animaux et leurs poids étaient respectivement de 110 jours et 100 kg.

Les techniques utilisées sont : l'analyse morphologique, morphométrique, l'histochimie des mucus et l'histoenzymologie de la glande étudiée.

Les résultats apportent des précisions, tant sur la nature des produits anabolisants utilisés que sur les modifications de la glande prostatique qui constituent des éléments spécifiques aux traitements reçus.

En conclusion, la méthode histologique permet la détection et l'orientation qualitative du ou des produits anabolisants étudiés.

Mots-Clés : Veaux - Prostates - Anabolisants - Métaplasie -  
Hyperplasie - Mucopolysaccharides (M.P.S.) -  
Histoenzymologie

Adresse de l'auteur : Dr. MADOUÏ Abdelmadjid  
Institut des Sciences Vétérinaires  
Casbah Constantine  
Algérie