Article de synthèse

Revue bibliographique quantitative sur l'utilisation des hormones anabolisantes à action stéroïdienne chez les ruminants en production de viande. II. Principaux modes d'action

P Schmidely

INA-PG, station Nutrition et Alimentation, 16, rue Claude-Bernard, 75231 Paris cedex, France

(Reçu le 4 janvier 1993; accepté le 22 juin 1993)

Résumé — Différentes hypothèses sur les modes d'action des hormones anabolisantes ont été étudiées au travers de plus de 120 publications récentes chez l'animal en croissance. La testostérone et les œstrogènes comme l'œstradiol-17 β (E-17 β) agissent par 2 voies principales. Premièrement, la testostérone (et probablement l'E-17 β) agit directement sur différents tissus, et en particulier au niveau de la cellule musculaire par liaison avec un récepteur spécifique. Le complexe hormone-récepteur interagit avec un récepteur nucléaire localisé dans la chromatine, ce qui accroît la protéosynthèse (et la protéolyse probablement). L'acétate de trenbolone (TBA) réduit la protéosynthèse et plus intensément la protéolyse. Cette action de TBA pourrait être reliée à la diminution de l'activité catabolique des glucocorticoïdes, en réduisant leur concentration plasmatique, en les déplaçant de leurs récepteurs, ou en diminuant le nombre de leurs récepteurs. Deuxièmement, une action indirecte de ces molécules est probable, *via* des modifications d'activité d'autres hormones impliquées dans la croissance. Les concentrations de l'hormone de croissance et de l'*insuline-like growth factor-I* sont accrues par l'E-17 β , le zéranol, le diéthylstilbestrol et la testostérone, mais pas par TBA. L'insuline apparaît être stimulée par les œstrogènes indirectement, *via* l'accroissement de la GH, tandis que les androgènes semblent réduire l'insulinémie. L'activité des hormones thyroïdiennes (tri- et tétra-iodothyronine) est réduite par les androgènes, tandis que l'action des œstrogènes semble dépendre de la maturité physiologique de l'animal. Les modes d'action de ces agents hormonaux anabolisants sont discutés en relation avec les modifications de la vitesse de croissance et de la composition corporelle.

hormones anabolisantes / croissance / mode d'action

Summary — Quantitative review on the use of anabolic hormones with steroidal activity in ruminants reared for meat production. II. Modes of action. The hypotheses on the modes of action of hormonal anabolic agents in growing animals have been reviewed in more than 120 recent publications. The mechanisms of action are still not fully understood. Androgens such as testosterone and estrogens such as oestradiol-17 β (E-17 β) may act in different ways: firstly, testosterone (and probably also E-17 β) acts directly on different tissues, and particularly at the level of the muscle cell by binding to a specific receptor. The hormone-receptor complex interacts with the nuclear receptor

located in the chromatin and enhances protein synthesis (and probably also protein degradation). Trenbolone acetate (TBA) reduces protein synthesis and to a greater extent protein degradation. This action of TBA could take place via a reduction in the activity of catabolic glucocorticoids, either by a diminution in their secretion, or by displacing them from their receptor, or by reducing the number of receptors. Secondly, an indirect action of anabolic hormones is probable via the modifications in activity of other growth-regulating hormones. Growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations are enhanced by E-17 β , diethylstilbestrol, zeranol and testosterone but not by TBA. Insulin appears to be indirectly enhanced by estrogens through an increase in growth hormone, whereas androgens reduce insulin levels. Thyroid hormone (tri- and tetra-iodothyronine) activity is reduced by androgens, whereas the action of oestrogens depends on the physiological maturity of the animal. The modes of action of these anabolic hormones are discussed in relation to growth rate and body composition.

anabolic hormone / growth / mode of action

INTRODUCTION

Dans un précédent article (Schmidely, 1993), l'effet des anabolisants hormonaux à activité stéroïdienne sur la croissance et la composition corporelle des ruminants, ainsi que les facteurs de variation de cette réponse ont été étudiés. Cette revue fait l'état des connaissances actuelles sur les mécanismes d'action de ces molécules, en élargissant l'étude au monogastrique.

Le dimorphisme sexuel, les différences de croissance et de composition corporelle entre mâles et femelles sont en partie dus aux différences de concentration des hormones sexuelles ainsi qu'au nombre et à l'affinité de leurs récepteurs tissulaires. Il est possible en effet d'obtenir une croissance comparable à celle d'un mâle chez une femelle par l'administration d'androgènes, au moins chez la ratte (Martinez *et al*, 1984).

L'évolution dynamique des concentrations plasmatiques des hormones implantées ainsi que leur relation avec les hormones sexuelles endogènes et celles de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont les premiers facteurs à considérer car la présence plus ou moins prolongée de ces hormones détermine en partie la réponse aux anabolisants.

Évolution des concentrations plasmatiques des hormones à action stéroïdienne après implantation; interaction avec les hormones de l'axe gonadotrope

Dynamique d'évolution

Dans le cas de l'œstradiol-17 β (E-17 β), sa concentration plasmatique s'accroît rapidement (fig 1) jusqu'aux alentours du 14^e j après la pose de l'implant chez le mâle entier ou castré (Heitzman *et al*, 1981; Scaife *et al*, 1982; Gray *et al*, 1986). Les écarts de concentration plasmatique en E-17 β après traitement ne sont différents des animaux témoins que durant 30 à 60 j, ce qui correspond à la durée maximale d'efficacité de ces hormones sur le gain moyen quotidien (GMQ) (Schmidely, 1993). Des dynamiques équivalentes ont été obtenues pour le zéranol (Calkins *et al*, 1986), bien que la concentration en E-17 β puisse être réduite chez des mâles entiers traités de façon répétitive dès la naissance par le zéranol (Gray *et al*, 1986). Avec des implants à libération contrôlée de l'hormone, les concentrations en E-17 β demeurent supérieures à celles des valeurs témoins pendant environ 200 j (Peters *et al*, 1988; Moran *et al*, 1991). Chez le mâle entier, l'implantation par des œstrogènes seuls ou

associés à l'acétate de trenbolone (TBA) réduit la testostérone plasmatique (fig 1), surtout lorsque l'implantation est effectuée en phase prépubertaire (*cf infra*).

L'implantation de TBA accroît sa concentration plasmatique jusqu'aux environs de la 3^e semaine (fig 1). Des différences entre bovins et ovins à même dose par kg de poids vif semblent cependant exister sur le niveau plasmatique de TBA (Donaldson *et al*, 1981 ; Mac Vinish et Galbraith, 1988). Un accroissement de l'E-17 β après traitement par TBA chez la génisse ou la brebis (Mac Vinish *et al*, 1983 ; Henricks *et al*, 1988 ; Moran *et al*, 1991) a été également rapportée (*cf infra*).

L'implantation simultanée d'un androgène et d'un œstrogène induit une interaction entre la libération de l'androgène et

celle de l'œstrogène, les deux hormones se potentialisant. Ainsi, l'efficacité de l'E-17 β sur le GMQ n'apparaît qu'après traitement avec TBA (Galbraith et Watson, 1978), ce qui peut être rapproché du fait que les concentrations en E-17 β restent durablement plus élevées chez des animaux traités avec E-17 β -TBA que chez ceux traités par E-17 β seul (fig 1 ; Donaldson *et al*, 1981 ; Heitzman *et al*, 1981 ; Scaife *et al*, 1982 ; Hunt *et al*, 1991). Cela peut laisser supposer une réduction de la dégradation hépatique des œstrogènes ou de leur utilisation par les tissus périphériques sous l'influence de TBA.

Des différences importantes dans la vitesse de relargage des hormones de l'implant existent, puisque des différences de concentrations en stéroïdes avec les ani-

Fig 1. Modifications des concentrations plasmatiques de certaines hormones stéroïdiennes chez les ovins et les bovins, mâles (●, ▲, ◆) ou castrés (○, △, ◇), après implantation par des œstrogènes (●, ○), de l'acétate de trenbolone (▲, △) ou des associations œstrogènes + acétate de trenbolone (◆, ◇). Les données sont tirées de : 1) Donaldson *et al*, 1981 ; 2) Heitzman *et al*, 1981 ; 3) Fabry *et al*, 1983 ; 4) Mac Vinish *et al*, 1983 ; 5) Lobley *et al*, 1985 ; 6) Hopkins et Dikeman, 1987 ; 7) Henricks *et al*, 1988 ; 8) Mac Vinish *et al*, 1988 ; 9) Peters *et al*, 1988 ; 10) Lee *et al*, 1990 ; 11) Hunt *et al*, 1991 ; 12) Moran *et al*, 1991.

maux témoins ont été observées 80 j après la pose d'implant, alors que chez certains animaux les écarts ont déjà disparu moins de 50 j après traitement (Lobley *et al*, 1985). Dans tous les cas, le meilleur GMQ est obtenu avec la plus forte persistance des concentrations en hormones (Lobley *et al*, 1985 ; Gray *et al*, 1986).

Interaction des œstrogènes et des androgènes avec l'axe gonadotrope

L'axe gonadotrope joue un rôle central dans le contrôle de la fonction de reproduction et de la vitesse de croissance chez le mâle. TBA seul ou en association avec un œstrogène réduit la testostérone circulante (fig 2) et la sensibilité hypophysaire au GnRH par réduction des pics de LH (Fabry *et al*, 1983 ; Silcox *et al*, 1986).

L'effet des œstrogènes sur la concentration sanguine de testostérone apparaît être fonction de l'âge au traitement (fig 2).

En phase prépubertaire, l'implantation d'E-17 β ou du zéranol inhibe la libération de LH (Amann et Schanbacher, 1983 ; Fabry *et al*, 1983 ; D'Occhio *et al*, 1984 ; Gettys *et al*, 1984 ; Schanbacher, 1984 ; Silcox *et al*, 1986 ; Deschamps *et al*, 1987), par une probable inhibition de la libération hypothalamique de GnRH (Schanbacher *et al*, 1983b ; Schanbacher, 1984 ; Henricks *et al*, 1988), qui conduit à une réduction de la testostérone. En conséquence, chez le mâle entier l'implantation trop précoce par des œstrogènes réduit la vitesse de croissance probablement, d'une part, par diminution de la production de testostérone et, d'autre part, par leur effet négatif propre à forte dose sur les épiphyses osseuses. Cette castration chimique apparaît réversible (Schanbacher *et al*, 1983a ; Unruh *et al*, 1986 ; Peters *et al*, 1988) : la faible sécrétion de testostérone après un test au GnRH chez les individus traités par zéranol revient à des niveaux normaux lorsque

Fig 2. Influence de l'âge au traitement sur la testostérone plasmatique chez les bovins et les ovins mâles traités par des œstrogènes ou des associations œstrogènes + acétate de trenbolone (TBA). (1) Fabry *et al*, 1983 ; 2) Schanbacher *et al*, 1983a ; 3) Schanbacher, 1984 ; 4) Staigmiller *et al*, 1985 ; 5) Calkins *et al*, 1986 ; 6) Silcox *et al*, 1986 ; 7) Peters *et al*, 1988 ; 8) Hopkins et Dikeman, 1987 ; 9) Henricks *et al*, 1988 ; 10) Hunt *et al*, 1991 ; 11) Nold *et al*, 1992.

le temps après implantation s'accroît (Silcox *et al*, 1986 ; Godfrey *et al*, 1989). Cette réversibilité pourrait cependant ne concerner que le *feed-back* négatif des stéroïdes au niveau hypothalamo-hypophysaire. En effet, l'effet du zéranol sur la spermatogenèse ne disparaît pas, en dépit d'une réponse normale au GnRH (Godfrey *et al*, 1989), ce qui laisse supposer une action possible directe des œstrogènes au niveau testiculaire.

En phase post-pubertaire, l'activité des œstrogènes sur l'axe gonadotrope apparaît réduite puisque ni la sécrétion de testostérone (fig 2) ni le développement testiculaire n'apparaissent modifiés (Ford et Gregory, 1983 ; Gregory et Ford, 1983 ; Vanderwert *et al*, 1985a,b). Cela peut être attribué, soit à une dose d'hormone insuffisante compte tenu du poids de l'animal, soit à une sensibilité réduite de l'axe hypothalamo-hypophysaire aux mécanismes répresseurs des stéroïdes.

Chez la femelle, l'E-17 β accroît fortement la sécrétion de LH en phase post-pubertaire, alors qu'en phase pré-pubertaire l'E-17 β réduit la fréquence des pulses de LH de façon d'autant plus marquée que l'animal est sous-alimenté (Fitzgerald, 1984 ; Imakawa *et al*, 1987). Des résultats équivalents ont été obtenus avec le zéranol (Elsasser *et al*, 1983).

L'accroissement de l'E-17 β après traitement par TBA chez la génisse peut être attribué à l'activité stimulante de TBA sur le développement des follicules ovariens par réduction de la progestérone circulante (Zarkawi *et al*, 1991), conduisant à une stimulation de la stéroïdogenèse folliculaire (Reynolds *et al*, 1988).

La similarité de structure entre les hormones stéroïdiennes et les anabolisants utilisés en élevage a permis de mettre en parallèle les modes d'action de ces hormones sur divers tissus cibles, en particulier sur le muscle squelettique pour lequel

le dimorphisme sexuel est le plus marqué. Bien qu'imparfaitement connus, les mécanismes d'action des anabolisants au niveau du muscle ont déjà fait l'objet de nombreuses revues (Buttery *et al*, 1978 ; Heitzman, 1979, 1980 ; Broome, 1980 ; Buttery et Vernon, 1983 ; Michel et Baulieu, 1984 ; Sharpe *et al*, 1986a). Leur action serait soit directe au niveau des tissus (muscle, os ou tissu adipeux) *via* un récepteur spécifique, soit indirecte par interaction avec d'autres hormones contrôlant les phénomènes de croissance.

Activité directe des anabolisants à action stéroïdienne, sur les tissus via un récepteur spécifique

Activité sur le muscle et le métabolisme protéique

Caractérisation de récepteurs aux stéroïdes naturels ou de synthèse

Récepteurs des androgènes

Un récepteur des androgènes naturels au niveau de la fibre musculaire a été caractérisé chez le rat mâle et femelle (Michel et Baulieu, 1980), chez le porc (Snochowsky *et al*, 1981), les bovins mâles et femelles (Sauerwein et Meyer, 1989) et les ovins (Sinnott-Smith *et al*, 1987). Il présente une forte affinité pour la testostérone et la dihydrotestostérone, ainsi que pour les androgènes de synthèse chez la femelle (Sinnott-Smith *et al*, 1983c, 1987). Ce récepteur serait capable de fixer l'E-17 β (mais pas le DES) avec une affinité plus faible (Michel et Baulieu, 1984) ou équivalente de celle des androgènes (Sinnott-Smith *et al*, 1987) mais il ne fixerait pas les glucocorticoïdes.

En présence de testostérone, le récepteur est activé et se lie au noyau (Pelletier *et al*, 1985), ce qui explique la plus grande concentration de récepteurs libres après

castration (Sauerwein et Meyer, 1989). Une plus grande affinité des récepteurs aux androgènes existe dans les muscles de l'avant-main, qui sont les plus sensibles aux traitements par les anabolisants. Par rapport au mâle, la femelle et le castrat présentent une concentration supérieure en récepteurs libres aux androgènes, principalement au niveau des muscles les plus typiques du dimorphisme sexuel (Sauerwein et Meyer, 1989). Ces résultats permettent en partie d'expliquer la faible réponse zootechnique au traitement par les androgènes chez le mâle entier, à l'opposé de la femelle et du castrat.

L'existence d'un accepteur nucléaire du complexe androgène-récepteur n'a pas été clairement mise en évidence dans le muscle. Des liaisons entre le complexe hormone-récepteur et un accepteur nucléaire ont été démontrées avec de l'ADN hépatique isolé (Barraud *et al*, 1984) ou avec des protéines histones ou non histones. Cette liaison permet une régulation de la synthèse des ARN ribosomiaux (Blair, 1983) et/ou une expression permissive au niveau de gènes déjà actifs ou redondants. Ainsi, le traitement par la testostérone stimule la synthèse d'ARN dans le muscle squelettique chez le rat (Powers et Florini, 1975) mais pas chez le mouton castré (Lobley *et al*, 1990). Le TBA réduit la concentration en ARN mais accroît l'activité des ARN chez la femelle ou le mâle castré (tableau I), alors que chez le rat femelle l'injection quotidienne de TBA produit un effet inverse (Vernon et Buttery, 1978b). Par contre, peu d'effets sur la synthèse d'ADN ont pu être mis en évidence, ce qui conduit à une diminution du rapport ADN/protéines. Les androgènes semblent donc présenter une activité hypertrophique (accroissement du rapport protéines/ARN) plutôt qu'hypertrophique.

Récepteurs des œstrogènes

En dépit de la fixation de l'E-17 β sur le récepteur musculaire des androgènes (Mi-

chel et Baulieu, 1984), Toong *et al* (1981) ont démontré un dimorphisme sexuel pour le récepteur des stéroïdes dans le muscle. Ce récepteur spécifique existe chez les ovins et les bovins (Sinnott-Smith *et al*, 1983c ; Meyer et Rapp, 1985 ; Sauerwein et Meyer, 1989). Il est présent en plus grande quantité sous forme libre chez le mâle que chez la femelle, sans variation appréciable de concentration entre muscles (Sauerwein et Meyer, 1989). Ses propriétés sont équivalentes à celles des récepteurs des organes cibles des œstrogènes (utérus, mamelle), ce qui permet de penser que son mode d'action au niveau musculaire y est le même : augmentation de la synthèse d'ARNm et de protéines (Bechet *et al*, 1986). Le récepteur des œstrogènes naturels semble fixer le zéranol avec une affinité équivalente à celle de l'E-17 β (Katzenellenbogen *et al*, 1979 ; Beverly, 1984), mais l'activité utéro-tropique du zéranol semble beaucoup plus faible (Katzenellenbogen *et al*, 1979).

Action sur le métabolisme protéique (tableau I)

Chez le rat mâle ou femelle, l'augmentation simultanée de la protéosynthèse et dans une moindre mesure de la protéolyse (Dumelow *et al*, 1982 ; Martinez *et al*, 1984 ; Choo et Emery, 1986) par les androgènes naturels ou certains androgènes de synthèse autres que TBA accroît la rétention azotée et le nombre de récepteurs ayant fixé les androgènes. *In vitro* cependant, la testostérone ne stimule que la synthèse protéique (Ballard et Francis, 1983).

Contrairement à la testostérone, TBA seul ou en association n'a pas d'effet stimulateur de la synthèse protéique (Lobley *et al*, 1985 ; Bohorov *et al*, 1987 ; Hunter et Magner, 1990b). Dans certains essais effectués chez la femelle (Vernon et Buttery, 1976 ; Vernon et Buttery, 1978b ; Sinnott-Smith *et al*, 1983a) ou chez le castrat (Sinnott-Smith *et al*, 1983a,b), TBA di-

minue la synthèse protéique musculaire (tableau I) et réduit le nombre et l'affinité des récepteurs à la testostérone chez la femelle (Sinnet-Smith *et al*, 1983c). Cependant certains essais avec TBA en association avec E-17 β (Van Eenaeme *et al*, 1983 ; Hayden *et al*, 1992) ont également montré des accroissements de la synthèse protéique. Ces différences peuvent être attribuées en premier lieu à la présence d'E-17 β dans l'association utilisée (en dépit de la variabilité des résultats obtenus avec les œstrogènes, *cf* ci-dessous), soit à des différences inter-essais de méthodologies utilisées pour estimer la protéosynthèse (tableau I). Par ailleurs, des différences existent entre le métabolisme azoté mesuré sur l'ensemble de l'individu et celui mesuré sur un muscle particulier (Sinnet-Smith *et al*, 1983a ; Hunter *et al*, 1987).

La protéolyse musculaire est quasiment toujours réduite par TBA (Vernon et Buttery, 1976, 1978a, 1981 ; Sinnet-Smith *et al*, 1983a ; Harris *et al*, 1984 ; Lobley *et al*, 1985 ; Bohorov *et al*, 1987 ; Hunter et Maigner, 1990a,b) et de façon plus intense que la protéosynthèse. Cette réduction de la protéolyse est cohérente avec l'accroissement de l'efficacité alimentaire, du fait du coût énergétique important du *turnover* protéique du muscle.

Probablement pour des raisons méthodologiques proches de celles citées ci-dessus, il existe des différences importantes quant à l'effet des œstrogènes (tableau I). Selon Hunter *et al* (1987), l'E-17 β ne modifie pas la synthèse protéique quel que soit le muscle considéré chez le mouton castré, alors que Hayden *et al* (1992) montrent que l'E-17 β accroît le taux de synthèse protéique sans modification du taux de dégradation chez le bœuf castré. Selon Gopinath et Kitts (1982), le DES diminue simultanément la protéosynthèse et la protéolyse musculaire chez le bœuf, alors que le zéranol accroît la pro-

téolyse sans modification de la protéosynthèse.

Cependant, le faible nombre de récepteurs aux stéroïdes dans le muscle ne peut rendre totalement compte de leurs effets anaboliques et laisse supposer un mode d'action indirect au niveau de la fibre musculaire, en particulier par interaction avec les glucocorticoïdes.

Interactions avec les glucocorticoïdes

Glucocorticoïdes et catabolisme protéique

Une revue sur le rôle des glucocorticoïdes dans la croissance ayant été publiée récemment (Sharpe *et al*, 1986a), nous nous limiterons à rappeler leurs principales actions.

Bien que des récepteurs à haute affinité des glucocorticoïdes existent dans divers types de fibres du muscle strié de rat (Snochowsky *et al*, 1981) ou de brebis (Sharpe *et al*, 1986b), seules les fibres des muscles les plus riches en fibres glycolytiques répondent au traitement par les glucocorticoïdes (Vigneron *et al*, 1989). Ils inhibent l'initiation de la réplication de l'ADN (Millward *et al*, 1983) et réduisent la protéosynthèse *in vivo* (Bates *et al*, 1984) et *in vitro* (Mac Grath et Goldspink, 1982). Simultanément ils accroissent la protéolyse (Tomas *et al*, 1984).

Du fait de l'effet hyperglycémiant qu'ils induisent, les glucocorticoïdes stimulent la production d'insuline, dont le rôle est antagoniste de celui du cortisol : le rapport cortisol/insuline dans le plasma paraît contrôler l'équilibre entre la synthèse et la dégradation protéique (Millward *et al*, 1983). Au niveau du tissu adipeux, cet effet hyperinsulinémiant est cependant contrecarré par une réduction de sa sensibilité à l'insuline et un accroissement de sa lipolyse. Par ailleurs, les glucocorticoïdes réduisent la production de somatotropine (GH) et de somatomédines (Asakawa *et al*, 1982), ce qui agit dans le sens d'une diminution de la synthèse protéique.

Tableau I. Modification de l'anabolisme et du catabolisme protéique musculaire par diverses préparations anabolisantes : influence de l'espèce et du sexe.

Auteurs	Animal (Poids vif, PV)	Molécule (dose)	Période de mesure après implantation	Dégradation protéique ^a (Méthodologie)	Synthèse protéique ^a (Méthodologie)	Acides nucléiques Concentration ^a [ARN] [ADN]	Activité ^a [ARN]
Vernon et Buttery, 1976	Rat femelle PV = 80 g	TBA (800 µg/kg PV/j)	3 semaines	80 *** Na ₂ ¹⁴ CO ₃	78 ** Tyrosine marquée	-	-
Vernon et Buttery, 1978a	Rat femelle PV = 75 g	TBA (800 µg/kg PV/j)	1-3 j 7-9 j 12-14 j	60 *** 67 *** 68 *** (3-Méthyl-Histidine)	-	-	-
Vernon et Buttery, 1978b	Rat femelle PV = 110 g	TBA (800 µg/kg PV/j)	1 j 7 j 14 j	- - - 94 NS Tyrosine marquée	75 *** 81 *	96 NS 122 NS 120 *	101 NS 106 NS 102 NS
Vernon et Buttery, 1981	Rat femelle PV = 80 g	TBA (800 µg/kg PV/j)	1 semaine	72 * 92 NS (3-Méthyl-Histidine) (Cathepsin D libre)	-	-	-
Dumelow et al, 1982	Rat femelle	Nandrolone (4 mg/kg PV/j)	2 semaines	157 * 129 * (3-Méthyl-Histidine) (Cathepsin D libre)	187 *	-	-
Gopinath et Kitts, 1982	Bovin castré Bovin castré	Zer (36 mg) DES (36 mg)	4 à 9 semaines 4 à 9 semaines	113 * 95 * (3-Méthyl-Histidine) (3-Méthyl-Histidine)	112 * 100NS Différence entre gain de protéine et taux de dégradation	-	-
Sinnet-Smith et al, 1983a	Ovin castré PV = 40 kg	E-17β/TBA (20 mg/140 mg)	4 semaines	95 NS (Cathepsin D libre)	-	67 *	97 NS
	Ovin femelle PV = 30 kg	TBA (80 mg)	4 semaines	54 * (Cathepsin D libre)	67 *	57 *	33* 127 NS
Sinnet-Smith et al, 1983a	Ovin femelle PV = 30 kg	Zer (12 mg)	4 semaines	52 * (Cathepsin D libre)	57 *	60 **	52 * 227 *
Van Eenaeae et al, 1983	Bovin mâle PV=350-500 kg	E-17β/TBA (40/200 mg)	2 à 4 semaines	100 NS (3-Méthyl-Histidine)	120 ** Différence entre gain de protéines et taux de dégradation	-	-
Harris et al, 1984	Bovin castré PV = 300 kg	E-17β/TBA (20 mg/140 mg)	1 semaine 4 semaines 7 semaines 10 semaines	89 NS 86 ** 82 ** 90 NS (3-Méthyl-Histidine)	-	-	-

Martinez <i>et al</i> , 1984	Rat femelle PV = 70 g	Test (1 mg/kg)	1 semaine	-	-	130 **	Phe-alanine marquée	-	-
Lobley <i>et al</i> , 1985	Bovin castré PV = 300 kg	E-17 β TBA (20 mg/140 mg)	2 semaines 5 semaines 8 semaines 11 semaines	110 NS 94 * 98 NS 125 NS	(3-Méthyl-histidine)	100 NS 92 NS 103 NS 104 NS	Leucine marquée	-	-
Choo et Emery, 1986	Rat mâle PV = 150 g	Durabolin	-	-	-	141 **	Phe-alanine marquée	-	-
Bohorov <i>et al</i> , 1987	Ovin castré PV = 40 kg	E-17 β TBA (7,5 mg/52,5 mg)	35 j	75 *	-	98 NS	Tyrosine marquée	-	-
Hunter <i>et al</i> , 1987	Ovin castré	E-17 β (36 mg)	33 j	-	-	103 NS	Tyrosine marquée	-	-
Hunter et Magner, 1990a	Bovin castré PV = 330 kg	TBA (300 mg)	2 à 3 semaines	72 NS	(3-Méthyl-histidine)	-	-	-	-
Hunter et Magner, 1990b	Bovin castré PV = 280 kg	TBA (300 mg)	5 semaines	63 *	(3-Méthyl-histidine)	100 NS	Leucine marquée	-	-
Lobley <i>et al</i> , 1990	Ovin castré PV = 40 kg	Test (9 mg/i)	2 j à 15 j	-	-	103 NS	Leucine marquée	-	-
Dawson <i>et al</i> , 1991	Bovin castré PV = 113 kg	E-17 β (60 mg)	10 semaines	-	-	106 NS	Tyrosine marquée	-	-
Hayden <i>et al</i> , 1992	Bovin castré PV = 300 kg	TBA (300 mg)	80 j	101 NS	(3-Méthyl-histidine)	101 NS	Différence entre gain de protéines et taux de dégradation	-	-
	Bovin castré PV = 300 kg	E-17 β (24 mg)	80 j	101 NS	(3-Méthyl-histidine)	103 *	-	-	-
	Bovin castré PV = 300 kg	E-17 β TBA (24 mg/300 mg)	80 j	110 NS	(3-Méthyl-histidine)	107 *	-	-	-

a Toutes les valeurs sont exprimées en % des individus témoins. NS = non significatif ; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. E-17 β : oestradiol-17 β ; Zer : zéranol ; DES = diethylstilbestrol ; TBA = acétate de trenbolone ; Test : testostérone.

Interaction des anabolisants androgéniques avec les glucocorticoïdes et leurs récepteurs

Chez le mâle entier pubère, l'accroissement de la testostérone diminue la production du cortisol par les surrénales sous ACTH (Bukoski *et al*, 1986). Par ailleurs TBA réduit le cortisol sanguin chez le mâle castré et chez le mâle entier non pubère (Sillence *et al*, 1987 ; Jones *et al*, 1991 ; Hayden *et al*, 1992). Chez le rat femelle, TBA réduit la production de glucocorticoïdes avec ou sans stimulation par l'ACTH (Thomas et Rodway, 1982 ; Sillence *et al*, 1985) ainsi que l'activité tyrosine amino-transférase glucocorticoïde-dépendante responsable du *turnover* protéique (Rodway et Galbraith, 1979). Les associations E-17 β /TBA chez les ovins et les bovins castrés conduisent aux mêmes résultats (Singh *et al*, 1984 ; Sillence, 1987 ; Hayden *et al*, 1992) alors qu'E-17 β seul accroît le cortisol (Sharpe *et al*, 1986a ; Hayden *et al*, 1992). Cependant chez la brebis (Sharpe *et al*, 1986b), TBA réduit le cortisol total, mais il accroît le cortisol libre (hormone métaboliquement active) ; cela laisse supposer que l'action de TBA ne s'exerce pas uniquement ou pas directement par la réduction des glucocorticoïdes.

L'action des androgènes de synthèse pourrait s'exercer par déplacement des glucocorticoïdes de leurs récepteurs (Mayer *et al*, 1976), en accord avec une diminution de l'affinité des récepteurs au cortisol après traitement par TBA (Sharpe *et al*, 1986b). Cependant, ce récepteur apparaît spécifique chez le rat (Snochowski *et al*, 1981) et il ne présente d'affinité que pour la méthyltrienolone dérivée de TBA (Sauerwein et Meyer, 1989). Par ailleurs, *in vitro*, TBA ne modifie pas l'activité catabolique de la dexaméthasone (Ballard et Francis, 1983). La diminution de leur capacité de fixation dans le muscle et la réduction du catabolisme azoté par les glucocor-

ticoïdes seraient donc essentiellement dues à une diminution du nombre de récepteurs totaux (Sharpe *et al*, 1986b).

Interaction des œstrogènes naturels et de synthèse avec les glucocorticoïdes

Bien que le zéranol réduise la dégradation protéique chez le mouton castré (Sinnott-Smith *et al*, 1983b,c), la teneur plasmatique en cortisol total est accrue, sans modification du cortisol libre ou de la fixation des glucocorticoïdes sur leurs récepteurs (Sharpe *et al*, 1986b). Par ailleurs, dans le cas d'E-17 β , la teneur en cortisol est accrue (Hayden *et al*, 1992) ou non modifiée, de même que l'affinité des récepteurs aux glucocorticoïdes (Galbraith *et al*, 1988).

Activité sur le tissu adipeux et le métabolisme lipidique

Les œstrogènes et les progestagènes

Les œstrogènes

Chez le rat et le ruminant, l'injection d'œstrogènes à doses physiologiques ou pharmacologiques réduit l'ingestion alimentaire et l'adiposité (Guesnet et Demarne, 1987), alors que l'ovariectomie ou l'immunisation contre E-17 β accroissent la quantité de lipides corporels chez la ratte et la génisse (St John *et al*, 1987).

Chez le rat (tableau II), l'activité de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux est réduite par les œstrogènes ainsi que l'activité triglycéride-lipase hépatique (revue de Wade et Gray, 1979). La réduction de l'activité lipoprotéine lipase est due à une moindre production de l'enzyme par le tissu adipeux ainsi qu'à une moindre synthèse hépatique de cofacteurs nécessaires à son fonctionnement optimal (Kim et Kalkhoff, 1975). Par ailleurs, les œstrogènes induisent au niveau du tissu adipeux une résistance à l'insuline (De Pirro *et al*, 1981) et une stimulation de la lipolyse par l'activation de la lipase hormono-sensible (Hansen *et al*, 1980).

Chez le ruminant, les modifications du métabolisme lipidique du tissu adipeux apparaissent moins clairement établies (tableau II). Comme chez le rat, l'activité lipoprotéine lipase du tissu adipeux est réduite par E-17 β (Alderson *et al*, 1988) mais plus faiblement par E-17 β /TBA (Burch *et al*, 1982 ; Singh *et al*, 1988). Les activités des enzymes clés de la lipogenèse du tissu adipeux sous-cutané sont activées par l'E-17 β chez le mâle entier (Prior *et al*, 1983) ou castré (Singh *et al*, 1985), avec le plus souvent un accroissement simultané de l'adiposité qui pourrait être due à la réduction de la testostérone plasmatique (Schanbacher *et al*, 1983a), dont le rôle est lipolytique. Par ailleurs, l'incorporation d'acétate dans le tissu adipeux sous cutané d'ovin castré n'est pas modifiée par E-17 β (Alderson *et al*, 1988). La lipolyse basale ou stimulée par l'adrénaline ou l'isoproténol apparaît globalement peu modifiée par les œstrogènes (tableau II) sauf peut-être chez le bœuf castré (Prior *et al*, 1983).

Puisque l'activité lipoprotéine lipase du muscle est réduite par les œstrogènes (Alderson *et al*, 1988), ils semblent attribuer en partie l'énergie circulante sous forme de lipoprotéines préférentiellement vers le muscle aux dépens du tissu adipeux. Par ailleurs, les œstrogènes accroissent les triglycérides circulants (Laarveld *et al*, 1982 ; Scaife *et al*, 1982 ; Payne et Cope, 1991) du fait d'une augmentation de la synthèse et de la sécrétion hépatique de lipoprotéines (Glueck *et al*, 1975). Cette hypertriglycéridémie serait en partie responsable de la diminution d'ingestion observée avec de fortes doses d'œstrogènes, dans la mesure où l'ingestion serait sous la dépendance de la concentration en métabolites oxydables comme les acides gras non estérifiés ou les triglycérides (Vandermersch-Doizé *et al*, 1983). Par ailleurs, une action directe des œstrogènes au niveau hypothalamo-hypophysaire n'est pas à exclure,

puisque'il y existe des récepteurs aux œstrogènes et que l'implantation intraventriculaire d'E-17 β diminue l'ingestion.

D'autres métabolites lipidiques sont également modifiés par les œstrogènes. À l'hypertriglycéridémie est associé un accroissement du cholestérol, sans modification des phospholipides ou des acides gras non estérifiés (Scaife *et al*, 1982 ; Singh *et al*, 1985). L'interaction des œstrogènes avec d'autres hormones sur le métabolisme lipidique n'est cependant pas à exclure puisqu'ils modifient, entre autres, la sécrétion de GH et d'insuline ou d'adrénaline.

Les progestagènes

Les effets de la progestérone peuvent être globalement décrits comme inverses de ceux des œstrogènes : son injection augmente l'activité lipoprotéine lipase du tissu adipeux ; elle accroît la prise alimentaire et l'adiposité (revue de Wade et Gray, 1979).

Les androgènes

Chez le rat mâle, la testostérone réduit l'adiposité et la prise de poids (Choo et Emery, 1986). La diminution de l'adiposité peut être due soit à un effet indirect des androgènes *via* le niveau hypothalamo-hypophysaires, soit à une action directe *via* un récepteur des androgènes au niveau du tissu adipeux (Xu *et al*, 1990). *In vivo*, la castration chez le rat mâle accroît l'adiposité en réduisant la lipolyse, alors que l'administration de testostérone chez le rat castré (tableau II) accroît la lipolyse à des niveaux comparables aux rats mâles entiers, soit par augmentation des récepteurs β -adrénergiques, soit par externalisation des récepteurs aux androgènes (Xu *et al*, 1991). Cependant, une aromatisation en E-17 β est également possible, puisque le tissu adipeux contient les enzymes nécessaires (Gray *et al*, 1979).

Chez le ruminant (tableau II), Singh *et al* (1985) ont montré que ni la testostérone

Tableau II. Modification de l'anabolisme et du catabolisme lipidique par diverses préparations anabolisantes : effets de l'espèce et du sexe.

Auteurs	Animal (Poids vif, PV)	Molécule (dose)	Période de mesure après implantation	Tissu biopsié	Lipolyse ^a (Méthodologie)	Lipogénèse ^a (Méthodologie)
Hamosh et Hamosh, 1975	Rat mâle	E-17β (25 µg/i)	2 semaines	-	-	50** Activité de la LPL
Kim et Kalkhoff, 1975	Rat femelle	E-17β	-	-	-	75** Activité de la LPL
Etherton <i>et al</i> , 1977	Ovin femelle	E-17β (5 µg/ml, <i>in vitro</i>)	-	Sous-cutané + périrénal	Libération basale d'AGNE Libération basale de glycérol	- -
	Bovin castré	E-17β (5 µg/ml, <i>in vitro</i>)	-	Sous-cutané + périrénal	Libération basale d'AGNE Libération basale de glycérol	- -
Burch <i>et al</i> , 1982	Ovin castré PV = 30 kg	E-17β/TBA (2,5 mg/17,5 mg)	8 semaines	Sous-cutané	- - -	49* Activité de la FAS 83 NS Activité de l'AcX 60 NS Activité de la LPL
Prior <i>et al</i> , 1983	Bovin mâle PV = 250 kg	E-17β	20 semaines	Sous-cutané	92 NS Libération basale d'AGNE 106 NS Libération stimulée d'AGNE sous adrénaline	289** Activité de l'AcX
	Bovin castré PV = 250 kg	E-17β	20 semaines	Sous-cutané	180 + Libération basale d'AGNE 131 + Libération stimulée d'AGNE sous adrénaline	152** Activité de l'AcX - -
Singh <i>et al</i> , 1985	Ovin castré	E-17β (15 mg)	7 semaines	Sous-cutané	- - -	147 NS Activité de l'AcX 252** Activité de la FAS 142 NS Activité de l'ICDH
	Ovin castré	TBA (40 mg)	7 semaines	Sous-cutané	- - -	110 NS Activité de l'AcX 128 NS Activité de la FAS 180 NS Activité de l'ICDH

Singh <i>et al</i> , 1985	Ovin castré	Test (50 mg)	7 semaines	Sous-cutané	-	106 NS	Activité de l'AcX
					-	92 NS	Activité de la FAS
					-	161 NS	Activité de l'ICDH
St-John <i>et al</i> , 1987	Ovin castré	E-17 β -TBA (15 mg/40 mg)	7 semaines	Sous-cutané	-	102 NS	Activité de l'AcX
					-	186 *	Activité de la FAS
					-	140 NS	Activité de l'ICDH
	Bovin femelle PV = 430 kg	TBA (3 x 200 mg)	-	Sous-cutané	-	103 N	Incorporation d'acétate
					-	71 NS	Activité de la FAS
					-	75 NS	Activité de la MD
	Bovin femelle PV = 430 kg	Ovariectomie + TBA (3 x 200 mg)	-	Sous-cutané	-	135 NS	Activité de la G6PDH
					-	45 NS	Incorporation d'acétate
					-	70 NS	Activité de la FAS
Singh <i>et al</i> , 1988	Ovin castré PV = 24 kg	E-17 β /TBA (5 mg/35 mg)	8 semaines	-	-	39 *	Activité de la MD
					-	70 NS	Activité de la G6PDH
					-	103 NS	Activité LPL du plasma
Alderson <i>et al</i> , 1988	Ovin castré PV = 37 kg	E-17 β /TBA (5 mg/35 mg)	8 semaines	-	-	103 NS	Activité LPL du plasma
					-	49 **	Activité de la LPL
					-	123 NS	Incorporation d'acétate
Xu <i>et al</i> , 1990	Rat castré PV = 220 g	Test (2 mg/j)	4 jours	Épididymal + périréal	160 **	-	-
					Libération stimulée de glycérol sous isoproterenol	-	-

(1) Toutes les valeurs sont exprimées en % des individus témoins. NS = non significatif ; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. AGNE : acides gras non estérifiés ; LHS : lipase hormono-sensible ; LPL : lipo protéine lipase ; FAS : acide gras synthétase ; AcX : acetyl-CoA carboxylase ; ICDH : isocitrate déshydrogénase ; MD : malate déshydrogénase ; G6PDH : glucose 6 phosphate déshydrogénase. E-17 β : oestradiol-17 β ; Zer : zéranol ; DES : diéthylstilbestrol ; TBA : acétate de trenbolone ; Test : testostérone.

ni TBA ne modifient les activités acetyl-CoA carboxylase du foie ou du tissu adipeux sous-cutané ; cependant TBA accroît l'activité acide gras synthétase hépatique, mais réduit l'effet stimulateur de l'E-17 β sur l'activité acide gras synthétase du tissu adipeux. Chez la génisse non castrée, TBA ne modifie ni la lipogenèse ni l'état d'engraissement, à l'inverse des observations chez la génisse ovariectomisée (St John *et al*, 1987) ; cela montre que les œstrogènes masquent probablement l'effet de TBA chez la femelle intacte. Cependant, chez la femelle non ovariectomisée, Croose *et al* (1987) montrent un accroissement de la lipogenèse par TBA (dû à une diminution de la concentration en E-17 β) ; ces différences peuvent être dues à des différences, soit d'âge au traitement, soit de régulation de la lipogenèse entre tissus adipeux (St John *et al*, 1987).

Activité sur le tissu osseux

Les études portent essentiellement sur les effets des œstrogènes. Après fixation sur leurs récepteurs dans l'os, les œstrogènes inhibent la prolifération du cartilage, stimulent la minéralisation, et accélèrent l'ossification (Hutcheson *et al*, 1992) par la fermeture du plateau de croissance épiphyséal (Van Sickle, 1985), surtout à l'âge où le plateau de croissance s'ossifie normalement (Hopkins et Dikeman, 1987 ; Field *et al*, 1990).

Activité indirecte des anabolisants à action stéroïdienne, via les modifications de l'activité d'autres hormones impliquées dans les phénomènes de croissance

Des revues récentes ont été publiées sur le rôle et l'activité des autres hormones impliquées dans la croissance (insuline : Weekes, 1986 ; somatotropine GH : Peel,

1989 ; IGF-I : Guler *et al*, 1989 ; Mac Guire *et al*, 1992 ; hormones thyroïdiennes T3, T4 : Spencer, 1985). Nous nous limiterons donc à l'étude des modifications des activités de ces hormones par les hormones anabolisantes.

Inter-relations avec l'hormone de croissance (GH) et la somatomédine C (IGF-I)

Modification des concentrations plasmatiques de la GH

Les données récentes illustrant la modification de la GH plasmatique par les anabolisants chez les bovins (Borger *et al*, 1973 ; Galbraith et Watson, 1978 ; Galbraith, 1980 ; Peters *et al*, 1984 ; Gopinath et Kitts, 1984a ; Williams *et al*, 1991 ; Hayden *et al*, 1992 ; Hongerholt *et al*, 1992) et les ovins (Olsen *et al*, 1977 ; Donaldson *et al*, 1981 ; Muir *et al*, 1983 ; Rhind *et al*, 1984 ; Bachman *et al*, 1992) ont été rapportées à la figure 3. Sur cet échantillon de données, après séparation entre les ovins ($n = 14$ lots comparés) et les bovins ($n = 29$ lots comparés), il n'apparaît aucune relation entre la GH circulante et la vitesse de croissance, probablement du fait, d'une part, de la variabilité liée au temps de prélèvement sanguin par rapport au moment de l'implantation et, d'autre part, de la nature pulsatile de la sécrétion de la GH (Davis *et al*, 1977).

Rôle des œstrogènes

Sur l'échantillon de bovins sélectionné ci-dessus, l'augmentation de la vitesse de croissance ($\Delta\text{GMQ} = \text{GMQ}(\text{implant}) - \text{GMQ}(\text{témoin})$, kg/j) est corrélée avec celle de GH ($\Delta\text{GH} = \text{GH}(\text{implant}) - \text{GH}(\text{témoin})$, ng/ml) après traitement par les œstrogènes ($n = 9$) : $r(\Delta\text{GMQ}, \Delta\text{GH}) = 0,59$, $P < 0,10$.

Chez les individus entiers ou castrés, la GH circulante est accrue avec l'E-17 β , le zéranol et les stilbènes (à l'exception des

résultats de Muir *et al*, 1983), par une augmentation de sa sécrétion et de sa demi-vie plasmatique, sans modification de son élimination (Gopinath et Kitts, 1984a). L'accroissement de sa concentration par l'E-17 β semble être due à une augmentation du nombre des pics sécrétoires de GH, de leur amplitude ou de leur fréquence avec ou sans stimulation par le GRF (Hunt *et al*, 1991 ; Hayden *et al*, 1992). Simultanément, l'E-17 β accroît la réponse de la GH à l'adrénaline (Bachman *et al*, 1992).

L'accroissement de la GH circulante par le zéranol semble être dû à un mécanisme différent : contrairement à l'E-17 β , il nécessite une exposition chronique (Wiggins *et al*, 1976) et il n'accroît pas la fréquence ou l'amplitude des pics de GH (Williams *et al*, 1991). Le zéranol pourrait cependant induire, comme l'E-17 β , une augmentation de l'activité des cellules acidophiles responsables de la synthèse de GH (Gopinath et Kitts, 1984a), ou une augmentation du poids de l'hypophyse (Galbraith *et al*, 1988).

Par ailleurs, la réponse de la GH aux œstrogènes semble être fonction de la densité nutritive de la ration, dans la mesure où une supplémentation en concentré chez des agneaux traités par le zéranol accroît la GH et le GMQ de façon plus marquée que chez les agneaux traités et alimentés sans concentré (Rhind *et al*, 1984).

Rôle des androgènes et des associations œstrogène-androgène

Chez le rat mâle, la gonadectomie pré-pubertaire accroît la GH circulante, alors que l'injection de testostérone, chez l'animal gonadectomisé précocement, réduit la sécrétion basale de GH mais accroît l'amplitude des pics (Janson *et al*, 1984). En phase post-pubertaire, le mâle entier présente des pics de GH de plus forte amplitude que le castrat ; l'injection de testostérone chez le castrat accroît le niveau basal

de GH et l'amplitude des pics sécrétoires *in vivo* (Davis *et al*, 1977) et *in vitro* après stimulation des cellules hypophysaires en culture (Enright *et al*, 1989). Cependant, TBA ne modifie pas la concentration de la GH chez la génisse (Galbraith, 1980), le bœuf (Galbraith et Watson, 1978) ou le mouton castré (Donaldson *et al*, 1981), bien qu'il accroisse la réponse sécrétoire de GH stimulée par le GRF chez le mâle entier ou le bœuf (Hunt *et al*, 1991).

L'utilisation d'associations œstrogène/TBA augmente rarement la concentration plasmatique de la GH (Donaldson *et al*, 1981 ; Hayden *et al*, 1992 ; Hongerholt *et al*, 1992) et la réponse au GRF chez le bœuf implanté par E-17 β /TBA apparaît faible (Hongerholt *et al*, 1992) ou nulle (Hayden *et al*, 1992). Simultanément, ces associations réduisent le plus souvent le niveau de GH plasmatique par rapport à celui obtenu avec des œstrogènes administrés seuls (fig 3) et ce en dépit du maintien prolongé d'une concentration élevée en E-17 β (fig 1). Cela suppose une action antagoniste directe de TBA sur la stimulation de la GH par les œstrogènes selon un mécanisme encore non élucidé, bien qu'Istasse *et al* (1988) aient montré l'absence de stimulation de la GH par l'arginine chez des bœufs traités par E-17 β /TBA.

Modifications de la concentration plasmatique et de l'activité de l'IGF-I

La figure 3 indique les modifications de la concentration plasmatique de l'IGF-I après traitement par diverses préparations anabolisantes (Bass *et al*, 1989 ; Lee *et al*, 1990 ; Hunt *et al*, 1991 ; Hongerholt *et al*, 1992). Sur cet échantillon limité, l'IGF-I apparaît comme la seule hormone corrélée avec la vitesse de croissance ($r(\text{GMQ}, \text{IGF-1}) = 0,70$, $P < 0,001$), alors qu'aucune autre hormone (GH, insuline, T3, T4) n'apparaît être reliée au GMQ (figs 3 et 4).

Fig 3. Modification de la vitesse de croissance (GMQ) et de la concentration plasmatique de la somatotropine (GH), de l'IGF-I, de l'insuline (INS) par traitement avec diverses hormones anabolisantes ($\times$: témoins; $\bullet$, $\circ$: œstrogènes; $\blacktriangle$, $\triangle$: androgènes; $\blacklozenge$, $\diamond$: associations) chez les ruminants, mâles ($\bullet$, $\blacktriangle$, $\blacklozenge$) ou castrés ($\circ$, $\triangle$, $\diamond$).

Cela peut être attribué au fait que la sécrétion d'IGF-I est de nature moins pulsatile que celle des autres hormones étudiées.

Rôles des œstrogènes

Chez les primates, de faibles doses d'E-17 β stimulent la production de GH et d'IGF-I (Copeland *et al*, 1984), tandis que des doses élevées accroissent la GH sans augmentation de l'IGF-I, par diminution de sa production hépatique (Clemmons *et al*, 1980). Chez le ruminant non sous-

alimenté, l'E-17 β accroît le GMQ et la concentration plasmatique de l'IGF-I (Bass *et al*, 1989; Hays *et al*, 1992), par augmentation de la fixation hépatique de la GH (Breier *et al*, 1988). Inversement, la sous-nutrition réduit la réponse du GMQ et de l'IGF-I à l'E-17 β (Bass *et al*, 1989), ce qui peut être relié au contrôle de l'activité des récepteurs hépatiques de la GH par des facteurs nutritionnels (Breier *et al*, 1986; Elsasser *et al*, 1989; Breier *et al*, 1988; Hays *et al*, 1992).

Fig 4. Modifications simultanées de la vitesse de croissance (GMQ) et de la concentration plasmatique de la tétra-iodothyronine (T4) et de la tri-iodothyronine (T3) après traitement par diverses préparations anabolisantes (* : témoin; ●, ○ : œstrogènes; Δ : androgènes; ◆, ◇ : associations) chez les ruminants, mâles (●, ◆) ou castrés (○, Δ, ◇).

Rôles des androgènes et des associations œstrogènes/androgènes

La testostérone stimule la sécrétion d'IGF-I chez l'humain (Parker *et al*, 1984) et le bœuf (Lee *et al*, 1990) et elle potentialise l'action de la GH sur la sécrétion de l'IGF-I chez le rat (Kawai *et al*, 1982).

Par contre, les effets de TBA et de l'association E-17 β /TBA sur la concentration en IGF-I apparaissent plus contradictoires : chez le bovin castré en phase de croissance ou en finition, TBA seul n'a d'effet ni sur l'IGF-I circulant, ni sur la stimulation de la production d'IGF-I par le GRF (Hunt *et al*, 1991); simultanément il n'améliore pas le GMQ dans cet essai. À l'inverse, en association avec E-17 β , TBA augmente la concentration plasmatique de l'IGF-I et le GMQ (Lee *et al*, 1990 ; Hongerholt *et al*, 1992), et semble augmenter la réponse au GRF en phase de finition (Hunt *et al*, 1991 ; Lee *et al*, 1990) mais pas en phase de croissance (Hongerholt *et al*, 1992). Ces différences peuvent être attribuées, d'une part à des différences méthodologiques dans l'épreuve au GRF, et d'autre part à une réceptivité de l'axe GH – IGF-I variable en fonction de l'âge.

Chez le bovin mâle entier, quel que soit l'âge de l'animal, TBA ou E-17 β /TBA ne modifient pas l'IGF-I circulant (Lee *et al*, 1990 ; Hunt *et al*, 1991), et ils accroissent plus faiblement l'IGF-I après stimulation au GRF que chez les animaux témoins (Hunt *et al*, 1991). Dans ces deux essais, ces résultats peuvent être reliés soit à une production déjà élevée d'IGF-I (non stimuable), soit à une diminution de la testostérone plasmatique par l'association E-17 β /TBA ; par ailleurs, le GMQ des animaux témoins est important (1,4 à 1,6 kg/j) et n'est pas stimulé significativement.

Inter-relations avec l'insuline

L'évolution de l'insulinémie après traitement par diverses préparations anabolisantes est

rapportée à la figure 3 (Borger *et al*, 1973 ; Wiggins *et al*, 1976 ; Olsen *et al*, 1977 ; Galbraith, 1980 ; Coelho *et al*, 1981 ; Donaldson *et al*, 1981 ; Wangness *et al*, 1981 ; Peters *et al*, 1984 ; Rhind *et al*, 1984 ; Galbraith *et al*, 1985 ; Gray *et al*, 1986 ; Toullec et Manis, 1986 ; Hunter et Vercoe, 1987 ; Williams *et al*, 1987 ; Galbraith *et al*, 1988 ; Hunter et Vercoe, 1988 ; Hunter, 1989 ; Williams *et al*, 1991). Sur ces données, il n'y a pas de relation entre insuline et GMQ chez les ovins (22 lots comparés) ou les bovins (25 lots comparés). Par ailleurs, pour les essais où les concentrations en GH et en insuline étaient indiquées simultanément ($n = 18$ lots et $n = 8$ lots chez les bovins et les ovins, respectivement), il apparaît une corrélation positive entre GH et insuline circulante (r (GH, insuline) = 0,43, $P < 0,04$ et r (GH, insuline) = 0,53, $P < 0,07$ chez les bovins et les ovins respectivement).

Rôle des œstrogènes

Dans la majorité des essais où l'alimentation n'est pas restreinte, les œstrogènes accroissent l'insuline et la réponse insulinique à l'adrénaline (Bachman *et al*, 1992). Cependant, l'insulinémie est peu modifiée dans les essais où l'âge des animaux est plus élevé (Williams *et al*, 1991), ou lors de sous-alimentation (Rhind *et al*, 1984 ; Hunter et Vercoe, 1988). En dépit de l'existence de récepteurs pancréatiques aux œstrogènes, l'effet insulinotrope des œstrogènes n'apparaît cependant pas direct, mais il passe plus probablement par la stimulation de la GH à activité diabétogène (Peel, 1989).

Rôle des androgènes et des associations œstrogène/androgène

La testostérone à dose pharmacologique réduit l'insulinémie (Hunter, 1989) et l'augmentation de l'insuline induite par les œstrogènes est réduite par TBA (Donaldson *et al*, 1981 ; Toullec et Manis, 1986).

L'action des androgènes au niveau pancréatique est probablement directe, puisque la concentration en insuline n'est pas modifiée par l'association E-17 β /TBA, et ce en dépit d'une concentration en E-17 β accrue (Donaldson *et al*, 1981). Lors de sous-alimentation, TBA apparaît diminuer l'insulinémie, probablement en relation avec la modification du métabolisme de jeûne et la réduction du besoin d'entretien (Hunter et Vercoe, 1987).

Inter-relations avec les hormones thyroïdiennes (tri- [T3] et tétra-iodothyronine [T4])

Les données rapportant l'évolution de la T3 et de la T4 totale (Donaldson *et al*, 1981 ; Gopinath et Kitts, 1984b ; Rhind *et al*, 1984 ; Galbraith *et al*, 1985 ; Toullec et Manis, 1986 ; Gray *et al*, 1986 ; Williams *et al*, 1987 ; Mac Vinish et Galbraith, 1988 ; Williams *et al*, 1991) après traitement par diverses préparations anabolisantes ont été représentées à la figure 4.

Les résultats concernant les modifications des hormones T3 et T4 par les œstrogènes apparaissent contradictoires. Certains essais rapportent un accroissement plasmatique de la T4 totale ou la T4 libre (la fraction métaboliquement active de la T4 convertie en T3 au niveau cellulaire) par le DES et l'E-17 β (Gopinath et Kitts, 1984b). Ces effets peuvent être dus, soit à la réduction de la dégradation de la T4, soit à la diminution de la capacité de fixation de la TBG (*thyroxine binding globulin*) plasmatique par les œstrogènes, soit enfin à l'accroissement de poids de la thyroïde. L'augmentation de la T4 est rarement accompagnée d'une modification de la T3 (Gopinath et Kitts, 1984b), bien que cette dernière soit considérée comme l'hormone active sous sa forme libre, et qu'elle induise un effet biologique plus puissant que la T4.

D'autres essais rapportent, après traitement par les œstrogènes une diminution de la T4 totale (Donaldson *et al*, 1981 ; Galbraith *et al*, 1985 ; Gray *et al*, 1986) ou de la T3 totale (Williams *et al*, 1991) ou de l'activité de la thyroïde (Wiggins *et al*, 1979). Enfin, certains essais ne montrent aucune modification de la T3 ou de la T4 circulante (Rhind *et al*, 1984 ; Hunter et Vercoe, 1987 ; Galbraith *et al*, 1988). Cette inconsistance des effets des œstrogènes sur la T3 et la T4 peut être liée au fait que les animaux traités à des âges différents présentent des réactions variables du fait de maturités physiologiques différentes (Williams *et al*, 1987).

Les androgènes (en particulier TBA) seuls ou en association avec les œstrogènes réduisent de façon quasi systématique la T4 (Donaldson *et al*, 1981 ; Toullec et Manis, 1986 ; Mac Vinish et Galbraith, 1988), la T3 ainsi que la T3 libre et le poids de la thyroïde (Galbraith *et al*, 1985), excepté lors de sous-alimentation (Hunter et Vercoe, 1987).

CONCLUSION

Bien que l'ensemble des données sur le mode d'action des anabolisants hormonaux à action stéroïdienne soit important, les différents mécanismes d'action apparaissent encore relativement mal connus pour plusieurs raisons :

- les méthodologies très diverses mise en œuvre pour tenter de quantifier leurs effets directs sur le métabolisme des tissus souffrent d'une imprécision encore importante ;
- les comparaisons quantitatives entre expérimentations sur ces modes d'action semblent par ailleurs plus difficiles à effectuer dans la mesure où, d'une part, elles apparaissent moins nombreuses que dans le cas de la mesure de l'efficacité zootechnique de ces molécules (ce qui nous a

amené à élargir notre étude au rat et à l'homme) et, d'autre part, chacun des essais rapportés ne concerne qu'une partie souvent réduite des effets de ces molécules sur le métabolisme ;

– les inter-relations entre toutes les hormones étudiées apparaissent rarement ; par ailleurs, il est désormais bien connu que les concentrations circulantes des hormones ne sont qu'un reflet peu précis de leur activité biologique réelle qui passe par la notion de récepteur et d'événements post-récepteur sur lesquels peu d'études sont encore disponibles.

Néanmoins, les essais rassemblés ici devraient permettre de constituer une base de données suffisamment riche, afin de tenter d'élaborer dans un futur assez proche un modèle mécaniste de la croissance basé sur des régulations hormonales qui assurent la partition des nutriments vers un tissu prioritaire à un stade donnée. En effet, la majorité des modèles de croissance publiés aujourd'hui (Di Marco et Baldwin, 1989 ; Danfaer, 1991) ne prennent que faiblement en compte cet aspect régulateur.

RÉFÉRENCES

- Alderson EM, Scaife JR, Galbraith H (1988) The effect of oestradiol-17 β and Cimaterol given alone or in combination on lipid metabolism and cAMP concentrations in tissues of male castrated lambs. *Proc Nutr Soc* 47, 109A
- Amann RP, Schanbacher BD (1983) Physiology of male reproduction. *J Anim Sci* 57 (suppl 2), 380
- Asakawa K, Takawa K, Kagawa M, Hasumi Y, Shizume K (1982) Effects of glucocorticoids on body growth and serum levels of somatomedin A in the rat. *Acta Endocrinol* 100, 206-210
- Bachman SE, Galyean ML, Hallford DM, Heird CE, Duff GC (1992) A note on the influence of oestradiol-17 β implants on serum hormone and metabolite concentrations in response to an epinephrine challenge in lambs. *Anim Prod* 55, 295-298
- Ballard RJ, Francis GL (1983) Effects of anabolic agents on protein breakdown in L6 myoblasts. *Biochem J* 210, 243-249
- Barraud B, Lugnier A, Dirheimer G (1984) Comparaison de la liaison covalente *in vivo* de la trenbolone à l'ADN du foie de rat, et de celles de l'oestradiol-17 β , de la testostérone et du zéranol. In : *Anabolisants en production animale* (E Meissonnier, ed) OIE, Paris, 345-358
- Bass JJ, Carter DW, Duganzich DM, Kirton AH, Breier BH, Gluckman RD (1989) Effect of 17 β -oestradiol on growth and IGF-1 of steers on different pasture allowances. *Livestock Prod Sci* 21, 303-309
- Bates PC, Odedra B, Millward DJ (1984) The role of insulin and corticosterone in the increase in muscle protein synthesis in refed fasted rats. *Proc Nutr Soc* 43, 4A
- Bechet DM, Perry BN, Toong A, Lovell RD (1986) Oestrogen specific binding site in bovine muscle nuclei. *J Steroid Biochem* 24, 1127-1134
- Beverly JR (1984) Ralgro – its mode of action. In: *Proc symp on implanting for growth*. IMC Corp, Calgary, Alberta, 5-19
- Blair EL (1983) Hormones and metabolism: a background. *Proc Nutr Soc* 42, 103-111
- Bohorov O, Buttery PJ, Correia JHR, Soar JB (1987) The effect of the β -2-adrenergic clenbuterol or implantation with oestradiol plus trenbolone acetate on protein metabolism in wether lambs. *Br J Nutr* 57, 99-107
- Borger ML, Wilson LL, Sink JD, Ziegler JH, Davis SL (1973) Zeranor and dietary protein level effects on live performance, carcass merit, certain endocrine factors and blood metabolite levels of steers. *J Anim Sci* 36, 706-711
- Breier BH, Bass JJ, Butler JH, Gluckman PD (1986) The somatotrophic axis in young steers: influence of nutritional status on pulsatile release of growth hormone and circulating concentration of Insulin-like growth factor-I. *J Endocrinol* 111, 209-215
- Breier BH, Gluckman PD, Bass JJ (1988) The somatotrophic axis in young steers: influence of nutritional status and oestradiol-17 β on hepatic high- and low-affinity somatotrophic binding sites. *J Endocrinol* 116, 169-177

- Broome AWJ (1980) Mechanisms of action of growth-promoting agents in ruminant animals. In: *Growth in animals* (TLJ Lawrence, ed) Butterworths, Londres, 189-207
- Bukoski HP, Mars RH, Zinn SA, Merkel RA (1986) Effect of testosterone on cortisol production in porcine adrenal gland slices *in vitro*. *J Anim Sci* 63 (suppl 1), 216
- Burch L, Scaife JR, Galbraith H (1982) Effect of anabolic steroids on lipogenic and lipolytic enzymes in sheep tissues. *Horm Metabol Res* 14, 52-53
- Buttery PJ, Vernon BG (1983) Protein metabolism in animals treated with anabolic agents. *Vet Res Commun* 7, 11-17
- Buttery PJ, Vernon BG, Pearson JT (1978) Anabolic agents—some thoughts on their mode of action. *Proc Nutr Soc* 37, 311-315
- Calkins CR, Clanton DC, Berg TJ, Kinder JE (1986) Growth, carcass and palatability traits of intact males and steers implanted with zeranol or estradiol early and throughout life. *J Anim Sci* 62, 625-631
- Choo JJ, Emery PW (1986) Effect of an anabolic steroid on body composition of rats fed on protein and energy restricted diets. *Proc Nutr Soc* 45, 109A
- Clemmons DR, Underwood LE, Ridgway EC, Kliman B, Kjelberg RN, Van Wyk JJ (1980) Estradiol treatment of acromegaly: reduction of immunoreactive somatomedin-C and improvement in metabolic status. *Am J Med* 69, 571-576
- Coelho JFS, Galbraith H, Topps JH (1981) The effect of combination of trenbolone acetate and oestradiol-17 β on growth performance and blood carcass and body characteristics of wether lambs. *Anim Prod* 32, 261-266
- Cohen RDH, King BD, Janzen ED, PSW Hunter (1991) Efficacy of chemical castration and effects of age at castration and implant regime on growth rate, testicular measurements and testosterone levels of beef calves. *Can J Anim Sci* 71, 1-11
- Copeland KC, Johnson DM, Kuhla TJ, Castacane VD (1984) Estrogen stimulates growth hormone and somatomedin-C in castrate and intact female baboons. *J Clin Endocrinol Metab* 58, 698-703
- Croose JD, Schanbacher BD, Cross HA, Seideman SC, Smith SB (1987) Growth and carcass traits of heifers as affected by hormonal treatment. *J Anim Sci* 64, 1434-1440
- Danfaer A (1991) Mathematical modelling of metabolic regulation and growth. *Livestock Prod Sci* 27, 1-18
- Davis SL, Ohlson DL, Klindt J, Anfinson MS (1977) Episodic GH secretion patterns and relationship to gonadal steroid hormones. *Am J Physiol* 233, E519-E523
- Dawson JM, Buttery PJ, Lamminan MJ, Soar JB, Essex CP (1991) Nutrition and endocrinological manipulation of lean deposition in forage fed steers. *Br J Nutr* 66, 171-185
- De Pirro R, Amori P, Camagna A, Giacobazzo M, Monaco F, Lauro R (1981) Action *in vivo* d'oestrogènes conjugués sur le récepteur de l'insuline et sur la fixation du glucose dans les adipocytes isolés du rat mâle. *CR Soc Biol* 175, 281-287
- Deschamps JC, Ott RS, Weston RS, Shanks RD, Kesler DJ, Bold DJ, Hixon JE (1987) Effect of zeranol on reproduction in beef bulls: luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and testosterone secretion in response to gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotrophin. *Am J Vet Res* 48, 31-36
- Di Marco ON, Baldwin RL (1989) Implementation and evaluation of a steer growth model. *Agric Syst* 29, 247-265
- D'Occhio MJ, Schanbacher BD, Kinder JE (1984) *In vitro* testosterone secretion by testicular tissue from young bulls and the effect of chronic and acute exposure to estradiol-17 β . *J Anim Sci* 58, 949-953
- Donaldson IA, Hart IC, Heitzman RG (1981) Growth hormone, insulin, prolactin and total thyroxine in the plasma of sheep implanted with the anabolic steroid trenbolone acetate alone or in combination with oestradiol. *Res Vet Sci* 30, 7-13
- Dumelow NW, Pearson JT, Essex CP, Buttery PJ (1982) The effect of durabolin on protein metabolism in female rat. *Proc Nutr Soc* 41, 57A
- Elsasser TH, Bolt DJ, Bradley BD, Roper M (1983) Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin secretion in ewes and wethers after zeranol or estradiol injection. *J Anim Sci* 57, 443-448
- Elsasser TH, Rumsey TS, Hammond AC (1989) Influence of diet on basal and growth-

- hormone stimulated plasma concentrations of IGF-I in beef cattle. *J Anim Sci* 67, 128-141
- Enright WJ, Tucker HA, Merkel RA (1989) Effect of testosterone and estradiol-17 β on growth hormone release from dispersed anterior pituitary cells *in vitro*. *J Anim Sci* 67 (suppl 1), 204
- Etherton TD, Bauman DG, Romans JR (1977) Lipolysis in subcutaneous and perirenal adipose tissue from sheep and dairy steers. *J Anim Sci* 44, 1100-1106
- Fabry J, Renaville R, Halleux V, Burny A (1983) Plasma testosterone and LH response to LHRH in double muscled bulls treated with trenbolone acetate and zeranol. *J Anim Sci* 57, 1138-1145
- Field RA, Maiorano G, Hinds FC, Murdoch WJ, Riley ML (1990) Bone ossification and carcass characteristics of wethers given silastic implants containing oestradiol. *J Anim Sci* 68, 3663-3668
- Fitzgerald JA (1984) The effect of castration, estradiol and LHRH on LH secretion of lambs fed at different levels of dietary energy. *J Anim Sci* 59, 460-469
- Ford JJ, Gregory KE (1983) Effect of late castration and zeranol on feedlot performance and carcass characteristics of bovine males. *J Anim Sci* 57, 286-291
- Galbraith H (1980) The effect of trenbolone acetate on growth, blood hormones and metabolites and nitrogen balance of beef heifers. *Anim Prod* 30, 389-394
- Galbraith H, Watson HB (1978) Performance, blood and carcass characteristics of finishing steers treated with trenbolone acetate and hexoestrol. *Vet Res* 103, 28-30
- Galbraith H, Singh SB, Scaife JR, Henderson GD (1985) Effect of oestrogenic compounds on some endocrine and body characteristics of male castrated lambs. *Proc Nutr Soc* 43, 94A
- Galbraith H, Scaife JR, Alderson EM, Hatendi PR, Watt D, Stewart EC (1988) Effect of oestradiol-17 β and cimaterol alone or combined on corticosteroid status and other endocrine and body characteristics of male castrated lambs. *Proc Nutr Soc* 47, 107A
- Gettys TW, D'Occhio MJ, Henricks DM, Schanbacher BD (1984) Suppression of LH secretion by estradiol, dihydrotestosterone and trenbolone acetate in the acutely castrated bull. *J Endocrinol* 100, 107-112
- Glueck CJH, Fallat RW, Scheel D (1975) Effect of estrogenic compounds on triglyceride kinetics. *Metabolism* 24, 537-545
- Godfrey RW, Randel RD, Rouquette FM (1989) Effect of zeranol on sexual development of crossbred bulls. *J Anim Sci* 67, 1751-1756
- Gopinath R, Kitts WD (1982) N-Methylhistidine excretion and muscle protein turnover in growing beef steers *in vivo*: effects of anabolic compounds. *J Anim Sci* 55 (suppl 1), 219
- Gopinath R, Kitts WD (1984a) Growth hormone secretion and clearance rates in growing beef steers implanted with estrogenic anabolic compounds. *Growth* 48, 499-514
- Gopinath R, Kitts WD (1984b) Plasma thyroid hormone concentrations in growing beef steers implanted with estrogenic anabolic growth promotants. *Growth* 48, 515-526
- Gray JM, Nunez AA, Siegel LI, Wade JN (1979) Effect of testosterone on body weight and adipose tissues: role of aromatization. *Physiol Behav* 23, 465-471
- Gray DG, Unruh JA, Dikeman ME, Stevenson JS (1986) Implanting young bulls with zeranol from birth to four slaughter ages: III. Growth performance and endocrine aspect. *J Anim Sci* 63, 747-756
- Gregory KE, Ford JJ (1983) Effect of late castration, zeranol and breed group on growth, feed efficiency and carcass characteristics of late maturing bovine males. *J Anim Sci* 56, 771-780
- Guesnet P, Demarne Y (1987) Les hormones stéroïdes : corticostéroïdes, progestérone, œstrogènes et androgènes. In : *La régulation de la lipogenèse et de la lipolyse chez les mammifères*. INRA Paris, 67-83
- Guler HP, Zapf J, Binz K, Froesch ER (1989) Growth promotion using recombinant insulin-like growth factor-I. In : *Biotechnology in growth regulation* (RB Heap, CG Prosser, GE Lamming, eds) Butterworths, Londres, 119-122
- Hamosh M, Hamosh P (1975) The effects of estrogen on the lipoprotein lipase activity of the rat adipose tissue. *J Clin Invest* 55, 1132-1135
- Hansen FM, Fahmy N, Nielsen JH (1980) The influence of sexual hormones on lipogenesis

- and lipolysis in rat fat cells. *Acta Endocrinol* 95, 566-570
- Harris CI, Milne G, Mac Diarmid RM, Brewer AC (1984) Effect of trenbolone acetate + oestradiol-17 β on the excretion of 3-methylhistidine by beef steers. *Proc Nutr Soc* 43, 5A
- Hayden JM, Bergen WG, Merkel RA (1992) Skeletal muscle, protein metabolism and serum growth hormone, insulin and cortisol concentrations in growing steers implanted with estradiol-17 β , trenbolone acetate, estradiol-17 β plus trenbolone acetate. *J Anim Sci* 70, 2109-2119
- Hays CL, Davenport GM, Mulvaney DR (1992) Effect of dietary protein and estradiol-17 β implantation on serum IGF-I concentration in cattle during compensatory growth. *J Anim Sci* 70 (suppl 1), 211
- Heitzman RJ (1979) The efficiency and mechanism of action of anabolic agents as growth promoters in farm animals. *J Steroid Biochem* 11, 927-930
- Heitzman RJ (1980) Manipulation of protein metabolism, with special references to anabolic agents. In: *Protein deposition in animals* (PJ Buttery and DB Lindsay, eds) Butterworths, Londres
- Heitzman RJ, Gibbons DN, Little W, Harrison LP (1981) A note on the comparative performance of beef steers implanted with the anabolic steroids trenbolone acetate and oestradiol-17 β , alone or in combination. *Anim Prod* 32, 219-222
- Henricks DM, Gimenez T, Gettys TW, Schanbacher BD (1988) Effect of castration and an anabolic implant on growth and serum hormones in cattle. *Anim Prod* 46, 35-41
- Hongerholt DD, Crooker BA, Wheaton JE, Carlson KM, Jorgenson JE (1992) Effect of growth hormone-releasing factor and an estradiol-trenbolone acetate implant on somatotropin, insulin-like growth factor I, and metabolite profiles in growing Hereford steers. *J Anim Sci* 70, 1439-1448
- Hopkins TD, Dikeman ME (1987) Effect of oestradiol-17 β implantation on performance, carcass traits, meat sensory traits and endocrine aspects of bulls and steers. *Meat Sci* 21, 51-65
- Hunt DW, Henricks DM, Skelley GC, Grimes LW (1991) Use of trenbolone acetate and estradiol in intact and castrate male cattle: effect on growth, serum hormones, and carcass characteristics. *J Anim Sci* 69, 2452-2462
- Hunter RA (1989) Effect of pharmacological dose of testosterone on growth rate, feed intake and energy metabolism of steers gaining or losing weight on roughage diets. *J Agric Sci (Camb)* 112, 257-265
- Hunter RA, Vercoe JE (1987) Reduction of energy requirements of steers fed on low-quality roughage diets using trenbolone acetate. *Br J Nutr* 58, 477-483
- Hunter RA, Davey JB, Buttery PJ (1987) Fractional protein synthesis in liver and in individual muscles in lambs: effect of time of sampling following the use of the continuous infusion technique. *J Agric Sci (Camb)* 108, 511-514
- Hunter RA, Vercoe JE (1988) Effect of oestradiol-17 β on energy metabolism of steers fed roughage diets. *J Agric Sci (Camb)* 111, 187-190
- Hunter RA, Magner T (1990a) Whole body and tissue protein synthesis in steers losing weight on a low-protein-quality roughage diet: the effect of trenbolone acetate. *J Agric Sci (Camb)* 115, 121-127
- Hunter RA, Magner T (1990b) Effect of trenbolone acetate on urea metabolism in cattle fed low protein roughage diets. *J Agric Sci (Camb)* 114, 55-58
- Hutcheson JP, Greene LW, Carstens GE, Byers FM (1992) Effect of zeranol and two dietary levels of calcium and phosphorus on performance, carcass and bone characteristics, and calcium status in growing lambs. *J Anim Sci* 70, 1346-1351
- Imakawa K, Day ML, Zalesky DD, Clutter A, Kitok RJ, Kinder EJ (1987) Effects of 17 β -estradiol and diets varying in energy on secretion of luteinizing hormone in beef heifers. *J Anim Sci* 64, 805-815
- Istasse L, Evrard P, Van Eenaeme C, Gielen M, Maghuin Rogister G, Bienfait JM (1988) Trenbolone acetate in combination with oestradiol-17 β : influence of implant supports and dose levels on animal performance and plasma metabolites. *J Anim Sci* 66, 1212-1223
- Janson JD, Ekberg S, Isaksson OGR, Eden S (1984) Influence of gonadal steroids on age and sex related secretory patterns of growth hormone in the rat. *Endocrinology* 114, 1287-1293

- Jones SJ, Johnson RD, Calkins CR, Dikeman ME (1991) Effect of trenbolone acetate on carcass characteristics and serum testosterone and cortisol concentrations in bulls and steers on different management and implant schemes. *J Anim Sci* 69, 1363-1369
- Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA, Mordecai D (1979) Zearalenones: characterization of the estrogenic potencies and receptor interactions of a series of fungal β -resorcyclic acid lactones. *Endocrinology* 105, 33-40
- Kawai K, Ogata E, Takano K, Hizuka N, Yamashita K, Shizume K (1982) Effects of testosterone and estradiol on serum somatomedin A and growth rate of rats. *Endocrinol Jpn* 49, 435-411
- Kim HJ, Kalkhoff RK (1975) Sex steroid influence on triglyceride metabolism. *Horm Metab Res* 13, 224-228
- Laarveld B, de Lorme B, de Kerr (1982) Lipotropic effect of estradiol-17 β in the fed and fasted cow. *J Anim Sci* 65, 920-925
- Lee CY, Henricks DM, Skelley GC, Grimes LW (1990) Growth and hormonal response of intact and castrate male to trenbolone acetate and estradiol. *J Anim Sci* 68, 2682-2689
- Lobley GE, Connel A, Mollison GS, Brewer A, Harris CI, Buchan V, Gailbraith H (1985) The effect of a combined implant of trenbolone acetate and oestradiol-17 β on protein and energy metabolism of growing steers. *Br J Nutr* 54, 681-694
- Lobley GE, Connel A, Milne E, Buchan V, Calder AG, Anderson SE, Vint H (1990) Muscle protein synthesis in response to testosterone administration in wether lambs. *Br J Nutr* 64, 691-7040
- Mac Grath JA, Goldspink DF (1982) Glucocorticoid action on protein synthesis and protein breakdown in isolated skeletal muscles. *Biochem J* 206, 641-645
- Mac Guire MA, Vicini JL, Bauman DE, Veenhuizen JJ (1992) Insulin-like growth factors and binding proteins in ruminants and their nutritional regulation. *J Anim Sci* 70, 2901-2910
- Mac Vinish LJ, Galbraith H, Chesworth JM (1983) Steroid concentrations in sheep implanted with trenbolone acetate. *Proc Nutr Soc* 42, 57A
- Martinez JA, Buttery PJ, Pearson JT (1984) The mode of action of anabolic agents: the effect of testosterone on muscle protein metabolism in the female rat. *Br J Nutr* 52, 515-521
- Mayer M, Shafir E, Kaiser N, Milholland RJ, Rosen F (1976) Interaction of glucocorticoids with rat skeletal muscle; catabolic effects and hormone binding. *Metabolism* 25, 157-167
- Meyer HHD, Rapp M (1985) Estrogen receptor in bovine skeletal muscle. *J Anim Sci* 60, 294-299
- Michel G, Baulieu EE (1980) Androgen receptor in rat skeletal muscle: characterisation and physiological variations. *Endocrinology* 107, 2088-2094
- Michel G, Baulieu EE (1984) Mode d'action des anabolisants. In: *Anabolisants en production animale* (E Meissonier, ed) OIE, Paris, 57-68
- Millward DJ, Bates PC, de Benoist B, Brown JG, Halliday D, Odedra B, Rennie MJ (1983) Protein turnover: the nature of the phenomenon and its physiological regulation. In: *Protein metabolism and nutrition, 4th international symposium* (M Arnal, R Pion, Bonin D, eds) INRA, Paris, 69-96
- Moran C, Quirke JF, Prendville DJ, Bourke S, Roche JF (1991) The effect of estradiol, trenbolone acetate, or zeranol, on growth rate, mammary development, carcass traits, and plasma estradiol concentrations in beef heifers. *J Anim Sci* 69, 4249-4258
- Muir LA, Wiens S, Duquette PF, Rickes EL, Cordes EH (1983) Effect of exogenous growth hormone and DES on growth and carcass composition in growing lambs. *J Anim Sci* 56, 1315-1323
- Nold RA, Unruh JA, Spaeth CW, Minton JE (1992) Effect of zeranol implants in ram and wether lambs on performance traits, carcass characteristics, and subprimal cut yields and distribution. *J Anim Sci* 70, 1699-1707
- Olsen RF, Wangness PJ, Martin RJ, Gahagan JH (1977) Effect of zeranol on blood metabolites and hormones in wether lambs. *J Anim Sci* 45, 1392-1396
- Parker MW, Johnson AJ, Rogol AD, Kaiser DL, Blizzard RM (1984) Effect of testosterone on somatomedin-C concentrations in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 58, 87-91
- Payne E, Cope BC (1991) The effect of hormones, other pharmacological agents and nutrition on plasma triglycerides and carcass composition in lambs and steers. *Anim Prod* 53, 51-60

- Peel JM (1989) Growth promoting properties or recombinant growth hormone. In: *Biotechnology in growth regulation* (RB Heap, CG Prosser, GE Lamming, eds) Butterworths, 85-96
- Pelletier J, Terqui M, Thieulant ML (1985) Relationship of testosterone pulses to androgen binding in the pituitary of rams. *J Reprod Fert* 75, 441-447
- Peters AR, Evans DG, Read DJ, Beeby JM, Haresign N (1984) Effect of trenbolone acetate and hexoestrol on live weight gain, serum hormones and metabolite concentrations in steers. *Anim Prod* 38, 385-390
- Peters AR, Soughgate JR, Aughey E, Dixon SN (1988) The effect of oestrogenic agents on live weight gain, carcass composition, reproductive function and tissue residues in intensively reared beef bulls given cereal based diets. *Anim Prod* 47, 215-223
- Powers ML, Florini JR (1975) A direct effect of testosterone on muscle cells in tissue culture. *Endocrinology* 97, 1043-1047
- Prior RL, Smith SB, Schanbacher BD, Mersman HJ (1983) Lipid metabolism in finishing bulls and steers implanted with 17 β oestradiol-dipropionate. *Anim Prod* 37, 81-89
- Reynolds IP, Harrison LP, Mallinson CB, Harwood DJ, Heitzman JR (1988) The effect of trenbolone acetate on the bovine oestrous cycle. *Anim Reprod Sci* 4, 107-111
- Rhind SM, Zigoyiannis D, Doney JM, Leslie JM, Hart IC (1984) Effect of zeranol implants and dietary supplement on growth rate, endocrine status and blood metabolite levels of growing lambs at pasture. *Anim Prod* 39, 269-276
- Rodway RG, Galbraith H (1979) Effects of anabolic steroids on hepatic enzymes of amino-acid catabolism. *Horm Metab Res* 11, 489-490
- Sauerwein H, Meyer HHD (1989) Androgen and estrogen receptors in bovine skeletal muscle: relation to steroid induced allometric muscle growth. *J Anim Sci* 67, 206-212
- Scaife JR, Shelab-Eldin FM, Galbraith H (1982) Effect of subcutaneous implantation of trenbolone acetate and oestradiol-17 β on plasma lipid concentrations in sheep. *Horm Metabol Res* 14, 589-592
- Schanbacher BD (1984) Pituitary-testicular response of estradiol-17 β implanted bull calves to continuous versus pulsatile infusion of luteinizing hormone releasing hormone. *J Anim Sci* 58, 943-948
- Schanbacher BD, Prior RL, Smith SB (1983a) Effect of castration and subdermal silastic implants containing oestradiol-17 β -dipropionate on feedlot performance and carcass characteristics of male cattle. *Anim Prod* 37, 73-80
- Schanbacher BD, D'Occhio MJ, Gettys TW (1983b) Pulsatile luteinizing hormone secretion in the castrate male bovine: effects of testosterone and estradiol replacement therapy. *J Anim Sci* 56, 132-138
- Schmidely P (1993) Revue bibliographie quantitative sur l'utilisation des hormones anabolisantes à action stéroïdienne chez les ruminants en production de viande. I. Performances zootechniques. *Ann Zool* (sous presse)
- Sharpe PM, Haynes NB, Buttery PJ (1986a) Glucocorticoid status and growth. In: *Control and manipulation of animal growth* (PJ Buttery, Haynes NB, Lindsay DB, eds) Butterworths, Londres, 207-222
- Sharpe PM, Buttery PJ, Haynes NB (1986b) The effect of manipulating growth in sheep by diet or anabolic agents on plasma cortisol and muscle glucocorticoid receptors. *Br J Nutr* 56, 289-304
- Silcox RW, Keeton JT, Johnson BH (1986) Effect of zeranol and trenbolone acetate on testis function, live weight gain and carcass traits of bulls. *J Anim Sci* 63, 358-368
- Sillence MN, Redford RLH, Tyrer C, Wimbush AP, Rodway RG (1985) Growth stimulation in female rats by inhibition of glucocorticoid production. *Proc Nutr Soc* 44, 21A
- Sillence MN, Thomas KM, Anil H, Redfern EJ, Rodway RG (1987) Adrenal function in lambs treated with androgenic and oestrogenic stimulants. *Anim Prod* 44, 241-249
- Singh SB, Galbraith H, Henderson GD, Forbes G (1984) Response of young rapidly growing lambs to trenbolone acetate combined with oestradiol-17 β . *Proc Nutr Soc* 43, 41A
- Singh SB, Galbraith H, Scaife JR, Jessiman C (1985) Influence of oestrogenic and androgenic compounds on blood lipids, subcutaneous fatty acid composition and activities of certain lipogenic enzymes in sheep. *Proc Nutr Soc* 44, 95A
- Singh SB, Scaife JR, Galbraith H (1988) Blood and tissue composition and lipase activity in wether lambs treated with trenbolone acetate combined with oestradiol-17 β . *Anim Prod* 47, 87-96

- Sinnet-Smith PA, Dumelw NW, Buttery PJ (1983a) Effect of trenbolone acetate and zeranol on protein metabolism in male castrate and female lambs. *Br J Nutr* 50, 225-234
- Sinnet-Smith PA, Dumelow NW, Buttery PJ (1983b) Protein turnover in sheep treated with trenbolone acetate and zeranol. *Proc Nutr Soc* 42, 58A
- Sinnet-Smith PA, Palmer CA, Buttery PJ (1983c) Androgen and oestrogen binding in sheep skeletal muscle cytosol after treatment with trenbolone acetate. In: *Protein metabolism and nutrition: 4th international symposium* (M Arnal, R Pion, Bonin D, eds) INRA, Paris, 77-80
- Sinnet-Smith PA, Palmer CA, Buttery PJ (1987) Androgens receptors in skeletal muscle cytosol from sheep treated with trenbolone acetate. *Horm Metab Res* 19, 110-114
- Snochowsky M, Lundstrom K, Dahlberg E, Petersen H, Edqvist LE (1981) Androgen and glucocorticoid receptors in porcine skeletal muscle. *J Anim Sci* 53, 80-90
- Spencer GSG (1985) Hormonal system regulating growth: a review. *Livestock Prod Sci* 12, 31-47
- Staigmiller RB, Brownson RM, Kartchner RJ, Williams JH (1985) Sexual development in beef bulls following zeranol implants. *J Anim Sci* 60, 342-351
- St John LC, Ekeren PA, Crouse JD, Schanbacher BD, Smith SB (1987) Lipogenesis in adipose tissue from ovariectomized and intact heifers immunized against estradiol and (or) implanted with trenbolone acetate. *J Anim Sci* 64, 1428-1433
- Thomas KM, Rodway RG (1982) Suppression of adrenocortical function in rats treated with the anabolic steroid trenbolone acetate. *Proc Nutr Soc* 41, 138A
- Tomas FM, Murray AJ, Jones LM (1984) Modification of glucocorticoid induced changes in myofibrillar protein turnover in rats by protein and energy deficiency as assessed by urinary excretion of N¹-methylhistidine. *Br J Nutr* 51, 323-337
- Toong A, Perry BN, Lopez A, Vantanis J (1981) Sex and trenbolone acetate (TBA) anabolic activity. *Proc Nutr Soc* 40, 99A
- Toullec R, Manis Y (1986) Association oestradiol-acétate de trenbolone et rétention azotée chez le veau de boucherie. *Bull Tech CRZV Theix*, 65, 25-30
- Unruh JA, Gray DG, Dikeman ME (1986) Implanting young bulls with zeranol from birth to four slaughter age. I. Live measurement, behavior, masculinity and carcass characteristics. *J Anim Sci* 62, 279-289
- Vanderwert W, Berger LL, Mc Keith FK, Baker AM, Gonyou HW, Bechtel PJ (1985a) Influence of zeranol implants on growth, behavior and carcass traits in Angus and Limousin bulls and steers. *J Anim Sci* 61, 310-319
- Vanderwert W, Berger LL, Mc Keith FK, Shanks D, Bechtel PJ (1985b) Influence of zeranol implants on growth carcass and palatability traits in bulls and late castrates. *J Anim Sci* 61, 537-545
- Vandermeersch-Doize F, Bouchat JC, Bouckoms-Vandermeir MA, Paquay R (1983) Effect of long term *ad libitum* feeding on plasma lipid components and blood glucose, β -hydroxybutyrate and insulin concentrations in lean adult sheep. *Reprod Nutr Dev* 23, 51-63
- Van Eenae C, Baldwin P, Lambot O, Bienfait JM (1983) Estimation of *in vivo* muscle protein turnover in young bulls treated with anabolic agents. In: *Protein metabolism and nutrition, 4th international symposium* (M Arnal, R Pion, Bonin D, eds) INRA, Paris, 81-84
- Van Sickle DC (1985) Control of bone growth. *J Anim Sci* 61 (suppl 2), 76
- Vernon BG, Buttery PJ (1976) Protein turnover in rats treated with trenbolone acetate. *Br J Nutr* 36, 575-579
- Vernon BG, Buttery PJ (1978a) Protein metabolism of rate treated with trenbolone acetate. *Anim Prod* 26, 1-9
- Vernon BG, Buttery PJ (1978b) The effect of trenbolone acetate with time on the various responses of protein synthesis of the rat. *Br J Nutr* 40, 563-5725
- Vernon BG, Buttery PJ (1981) The effect of the growth promoter trenbolone acetate, dexamethasone and thyroxine on skeletal muscle cathepsin activity. *Proc Nutr Soc* 40, 13A
- Vignerot P, Dainat J Bacou F (1989) Propriétés des fibres musculaires squelettiques. II. Influences hormonales. *Reprod Nutr Dev* 29, 27-53
- Wade GN, Gray JM (1979) Gonadal effects on food intake and adiposity: a metabolic hypothesis. *Physiol Behav* 22, 583-593

- Wangness PJ, Olsen RF, Martin RJ (1981) Effects of breed and zeranol implantation on serum insulin, somatomedin-like activity and fibroblast proliferative activity. *J Anim Sci* 52, 57-62
- Weekes TEC (1986) Insulin and growth. In: *Control and manipulation of animal growth* (PJ Buttery, DB Lindsay, NB Haynes, eds) Butterworths, Londres, 187-207
- Wiggins JP, Wilson LL, Rothenbacher H, Davis SL (1976) Effect of DES, zeranol and sex on live blood metabolism and carcass. *J Anim Sci* 43, 518-528
- Wiggins JP, Rothenbacher H, Wilson LL, Martin RJ, Wangness PJ, Ziegler JH (1979) Growth and endocrine response of lambs to zeranol implants: effect of preimplant growth rate and breed of sire. *J Anim Sci* 49, 291-297
- Williams JE, Miller SJ, Mollet TA, Grebing SE, Bowman DK, Ellersieck MR (1987) Influence of frame size and zeranol on growth, composition of growth and plasma hormone characteristics. *J Anim Sci* 65, 1113-1123
- Williams JE, Ireland SJ, Mollett TA, Hancock DL, Beever EE, Hannah S (1991) Influence of zeranol and breed on growth composition of gain, and plasma hormone concentrations. *J Anim Sci* 69, 1688-1696
- Xu X, de Pergola G, Björntorp P (1990) The effect of androgens on the regulation of lipolysis in adipose precursor cells. *Endocrinology* 126, 1229-1234
- Xu X, de Pergola G, Björntorp P (1991) Testosterone increases lipolysis and the number of β -adenoreceptors in male rat adipocytes. *Endocrinology* 128, 379-382
- Zarkawi A, Galbraith H, Hutchinson JSM (1991) Influence of trenbolone acetate, zeranol and oestradiol-17 β implantation on growth performance and reproductive functions in beef heifers. *Anim Prod* 52, 249-253