

# La castration chez les chevaux, poulains et adultes, n'affecte pas l'intégrité osseuse et cartilagineuse

Par : **ELKHATIB R.** [1], **LEGENDRE F.** [5], **DELALANDE C.** [1], **COUSTY M.** [6], **COGNIÉ J.** [2], **REIGNER F.** [3], **DELEUZE S.** [4], **BARRIÈRE P.** [3], **HANOUX V.** [1], **GALÉRA P.** [5] et **BOURAÏMA-LELONG H.** [1]

[1] Normandie Univ, France - UNICAEN, OeReCa, F-14032, Caen, France

[2] INRA, Université de Tours, Centre de recherche de Tours, UMR PRC, Nouzilly, France

[3] INRA, Université de Tours, Centre de recherche de Tours, UEPAO, Nouzilly, France

[4] Université de Liège, Belgique

[5] Normandie Univ, France ; UNICAEN, BIOTARGEN, Caen, France

[6] Centre Hospitalier Vétérinaire Equin du Livet, Saint-Michel-de-Livet, France

## Introduction

### Connaissances bibliographiques issues de l'étude d'autres modèles

Chez les équidés, la castration est pratiquée pour entraîner une privation de facteurs testiculaires, ce qui peut impacter d'autres fonctions physiologiques. Le principal effet recherché est une action sur le comportement. Mais d'autres fonctions pourraient être affectées. En effet, il est décrit chez l'espèce humaine un impact positif des stéroïdes gonadiques, testostérone et estradiol, sur la croissance osseuse en période pubertaire et aussi sur le maintien de l'intégrité osseuse tout au long de la vie (Oury *et al.*, 2011). La baisse de la fonction gonadique chez la femme ou l'homme âgé a pour conséquence une apparition d'ostéoporose et une augmentation du risque de fracture. Ces mécanismes ont été également observés chez les rongeurs (Karsenty et Oury, 2012).

### Hypothèse de travail

Nous avons donc posé l'hypothèse que la castration chez les équidés pouvait avoir un effet secondaire sur l'os ou le cartilage, dû à la disparition de facteurs produits partiellement ou en totalité par le testicule. De plus, cet effet pourrait varier en fonction de l'âge à laquelle la castration était pratiquée. En effet, on observe que certains animaux sont castrés en période de croissance alors que certains le sont à l'âge adulte. Les facteurs testiculaires étant également produits par d'autres tissus, un mécanisme de compensation pourrait se mettre en place plus ou moins rapidement pour atténuer la chute brutale de facteurs liée à l'ablation du testicule.

## Groupes d'animaux étudiés

Les animaux de cette étude ont été répartis en deux groupes : poulains âgés de 2 ans et adultes (âge supérieur à 4 ans). Un premier prélèvement sanguin a été effectué avant castration puis plusieurs prélèvements ont permis un suivi pendant 9 à 12 mois après la castration.

## Marqueurs étudiés

Nous avons donc réalisé des dosages sanguins de marqueurs révélateurs de l'état ostéo-cartilagineux. Les marqueurs étudiés sont répartis en plusieurs grandes familles :

- Les marqueurs CTX-I spécifiques de la dégradation osseuse et ostéocalcine révélatrice de la synthèse osseuse ;
- Les marqueurs CPII et CTX-II, respectivement révélateurs de la synthèse et de la dégradation du cartilage ;
- Les molécules COMP (« Cartilage Oligomeric Matrix Protein ») et HA (Acide Hyaluronique), biomarqueurs sériques caractéristiques de l'arthrose ;
- Les marqueurs prostaglandine E2 (PGE2) et interleukine-6 (IL-6) reflétant l'inflammation.

Parallèlement, les facteurs produits en partie par le testicule ont été quantifiés :

- Les hormones stéroïdes, testostérone et estradiol, décrites dans de nombreuses espèces comme étant responsables de la croissance liée à la puberté. Elles sont synthétisées principalement par le testicule ;
- La vitamine D qui joue un rôle crucial dans la formation et le remodelage osseux, en lien avec son implication dans l'homéostasie calcique. Chez l'Homme, le testicule est en partie responsable de la production de cette vitamine.

## Résultats

### Evolution des taux de testostérone après castration

La castration supprime 78% des taux circulants de testostérone chez le cheval adulte. Il reste néanmoins des quantités suffisantes de testostérone dans le compartiment sanguin pour être mesurées. Après castration, les taux circulants de testostérone n'évoluent pas, ainsi si une compensation se met en place, celle-ci est réalisée dans les jours suivants la castration. Le même profil est observé chez les poulains (figure 1).

Il est classiquement décrit que, chez le mâle, le testicule est responsable de 95% des taux circulants de testostérone (Vermeulen *et al.*, 2002). Il semblerait que cela ne soit pas le cas chez les équidés, suggérant que d'autres tissus stéroïdogènes prendraient une part non négligeable de la synthèse de ce stéroïde. Nous pouvons également émettre l'hypothèse qu'une compensation s'est mise en place après castration dans le délai de 3 mois entre les deux prises de sang.

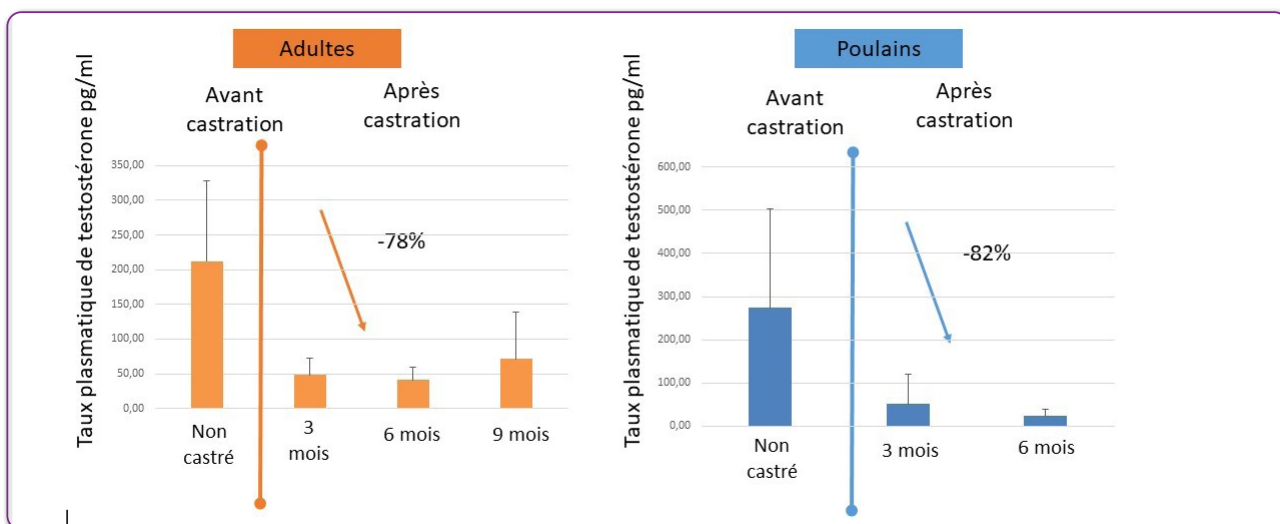


Figure 1 / Evolution des taux de testostérone après castration chez des chevaux adultes et des poulains. On observe une baisse significative des taux de testostérone circulants après castration chez les deux groupes étudiés.

### Evolution des taux d'estradiol après castration

Pour l'estradiol, la castration chez le cheval adulte supprime 94% des taux circulants, mais comme pour la testostérone, les taux résiduels restent mesurables. Après castration, les taux d'estradiol n'évoluent pas, comme pour la testostérone. En revanche, on observe une différence entre adultes et poulains. Chez les poulains, le taux d'estradiol n'est pas significativement différent avant et après castration alors qu'il chute chez les adultes. Il semble donc que la production testiculaire d'estradiol soit spécifique de l'âge adulte (figure 2).

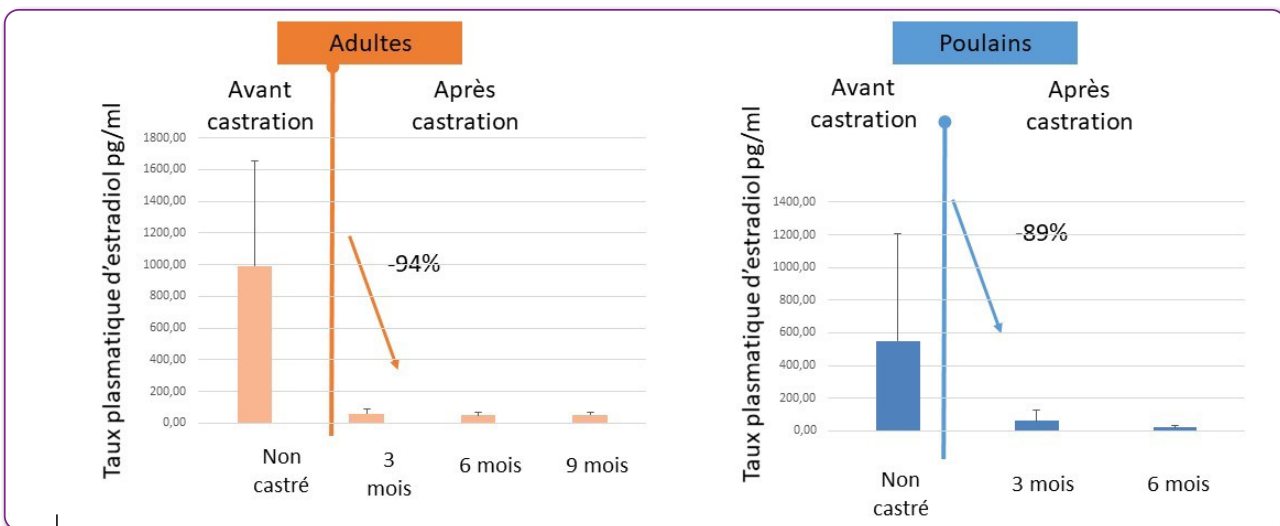


Figure 2 / Evolution des taux d'estradiol après castration chez des chevaux adultes et des poulains. On observe une baisse significative des taux d'estradiol circulants après castration chez les adultes mais pas chez les poulains.

Contrairement à la testostérone, il est décrit que le testicule est responsable de 20% des taux circulants d'estradiol chez l'Homme (Vermeulen *et al.*, 2002). Il semble donc que les équidés représentent une exception puisque la quasi-totalité des taux circulants d'estradiol sont dus à une sécrétion testiculaire qui a été montrée comme étant très importante chez l'étalon comparé aux autres espèces.

## Evolution des taux de vitamine D après castration

Pour la vitamine D, nous n'observons aucune variation des taux circulants de vitamine D3 (forme bioactive) avant et après castration. Le même profil est observé chez les adultes et les poulains (figure 3).

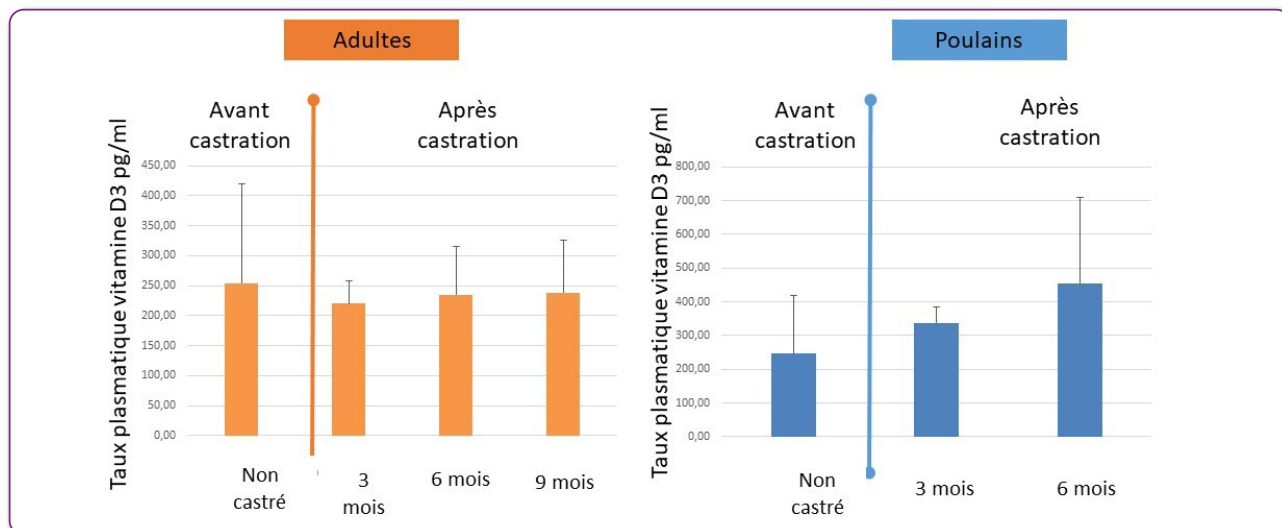


Figure 3 / Evolution des taux de vitamine D3 après castration chez des chevaux adultes et des poulains

Le cheval est déjà une exception chez les herbivores car il présente des taux plasmatiques de vitamine D3 faibles (Uhl *et al.*, 2018). Il semblerait donc que le testicule ne contribue pas à la synthèse de la vitamine D bioactive. Ceci a d'ailleurs été confirmé par l'étude de l'expression des gènes responsables de cette voie métabolique dans le testicule, qui montre que ces enzymes sont très peu voire pas du tout exprimées dans ce tissu. De manière intéressante, une étude similaire a été publiée chez le bélier et, chez cette espèce, le tractus génital est impliqué dans la synthèse de cette vitamine, comme chez l'Homme et les rongeurs.

## Evolution des marqueurs de la synthèse et de la dégradation osseuse après castration

Chez les chevaux adultes, l'ostéocalcine n'a été détectable que sur un seul prélèvement 9 mois post-castration (figure 4).

Chez les poulains, l'ostéocalcine a été quantifiable pour 4 prélèvements sur 5 au temps 0, puis pour 1 prélèvement sur 4 entre 3 et 6 mois après la castration, et ensuite elle devient non détectable. Les taux d'ostéocalcine sont ainsi plus élevés chez les poulains que dans le groupe d'adultes, reflétant **un anabolisme osseux plus élevé chez les individus les plus jeunes** (figure 4). Chez les poulains et les adultes, il n'y a pas de variation significative des taux d'ostéocalcine avant et après castration. Dans les deux groupes, **la castration ne semble pas influencer les concentrations plasmatiques d'ostéocalcine qui restent très faibles ou indétectables.**

— La castration chez les chevaux, poulains et adultes, n'affecte pas l'intégrité osseuse et cartilagineuse ■

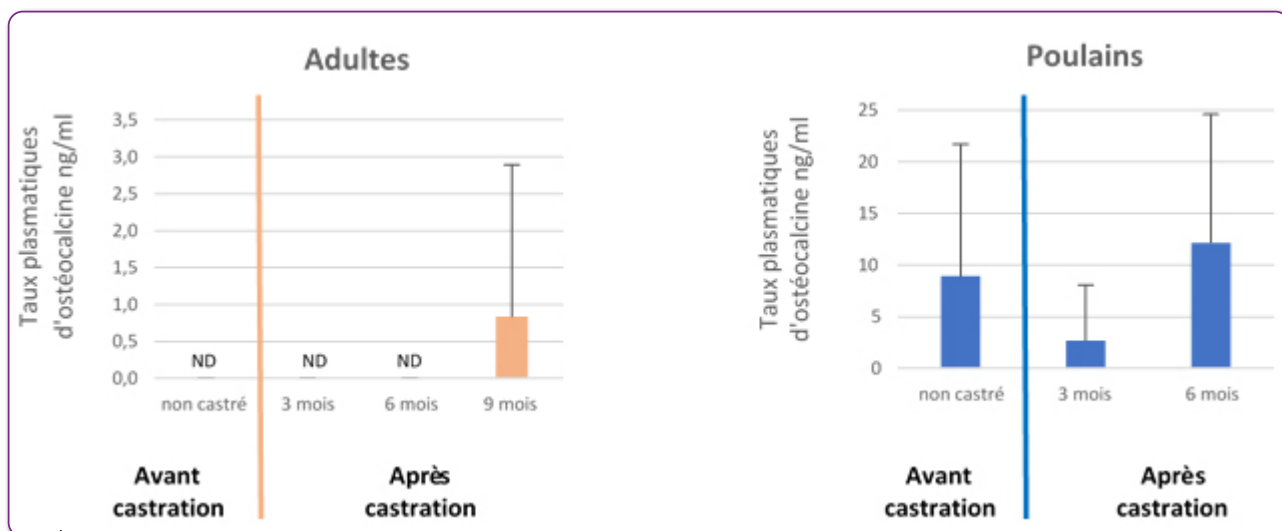


Figure 4 / Evolution des taux plasmatiques d'ostéocalcine après castration chez des chevaux adultes et des poulains

Concernant CTX-I, pour le premier prélèvement effectué avant la castration, les résultats obtenus sont hétérogènes à l'intérieur des deux groupes, montrant une variabilité individuelle pour ce dosage. Cette variabilité est retrouvée au fil du temps. De ce fait, nous n'observons pas de variation significative des taux de CTX-I avant et après castration, que ce soit chez les adultes ou les poulains. De plus, les taux de CTX-I ne varient pas significativement d'un groupe à l'autre. **La castration ne semble pas influencer les taux de CTX-I qui sont stables au cours du temps et identiques chez les animaux castrés à l'âge adulte ou en cours de croissance** (figure 5).

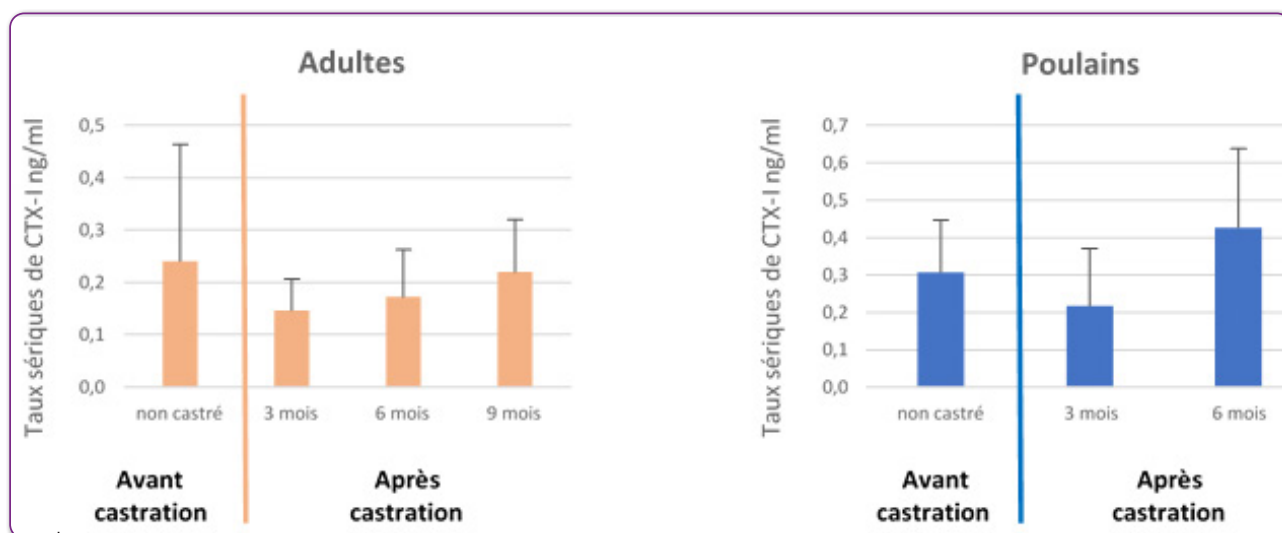


Figure 5 / Evolution des taux sériques de CTX-I après castration chez des chevaux adultes et des poulains

### Evolution des marqueurs de la synthèse et de la dégradation cartilagineuse après castration

Les concentrations initiales en CPII, relatives à la synthèse de collagène de type II, varient de 1900 à 6000 ng/mL chez les poulains et les adultes, sans que l'on ne détecte de différence notable entre les deux groupes.

## — La castration chez les chevaux, poulains et adultes, n'affecte pas l'intégrité osseuse et cartilagineuse ■

Les concentrations en CPII diminuent de façon non significative chez les adultes après la castration, avec un retour au même taux qu'au temps 0, 9 mois après la castration. Les concentrations en CPII ne varient pas chez les poulains avant ou après castration. **Les taux de CPII ne semblent donc pas évoluer après la castration chez les poulains et chez les adultes** (figure 6).

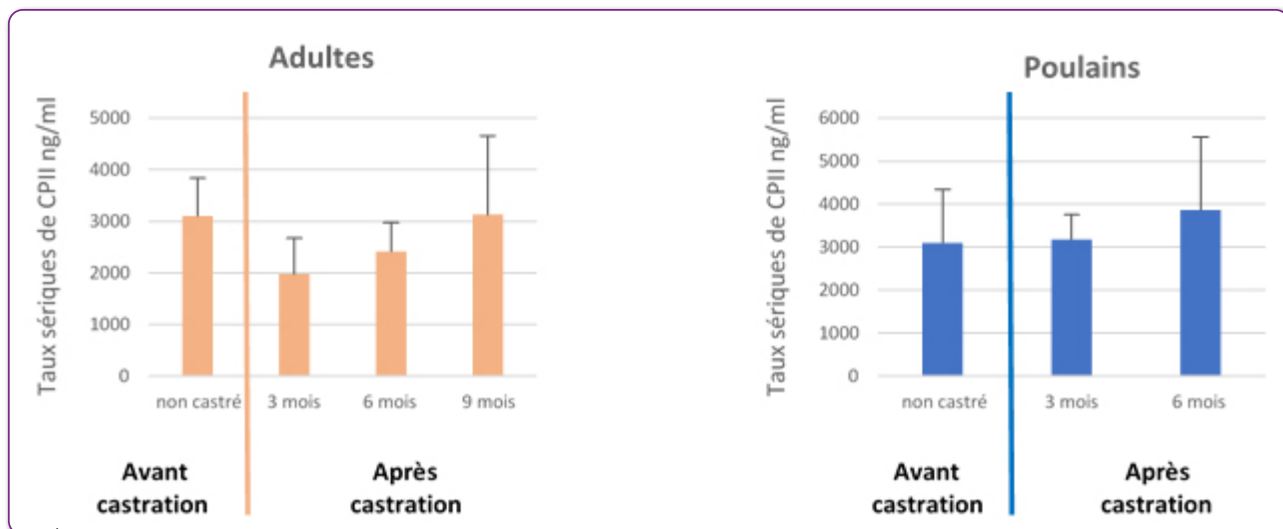


Figure 6 / Evolution des taux sériques de CPII après castration chez des chevaux adultes et des poulains

## Dosage de CTX-II, marqueur du catabolisme du cartilage

Comme pour CTX-I et CPII, les résultats des dosages du CTX-II obtenus sont hétérogènes à l'intérieur des deux groupes, démontrant une variabilité individuelle. Il semblerait néanmoins que les taux de CTX-II avant castration soient plus élevés dans le groupe des poulains que chez les adultes. Cette tendance est conservée après la castration. **Le catabolisme cartilagineux pourrait donc être plus prononcé chez les animaux plus jeunes**. Les taux de CTX-II n'évoluent pas après la castration dans les deux groupes. **La castration ne semble donc pas influencer le catabolisme cartilagineux, mais l'âge de l'animal pourrait l'affecter** (figure 7).

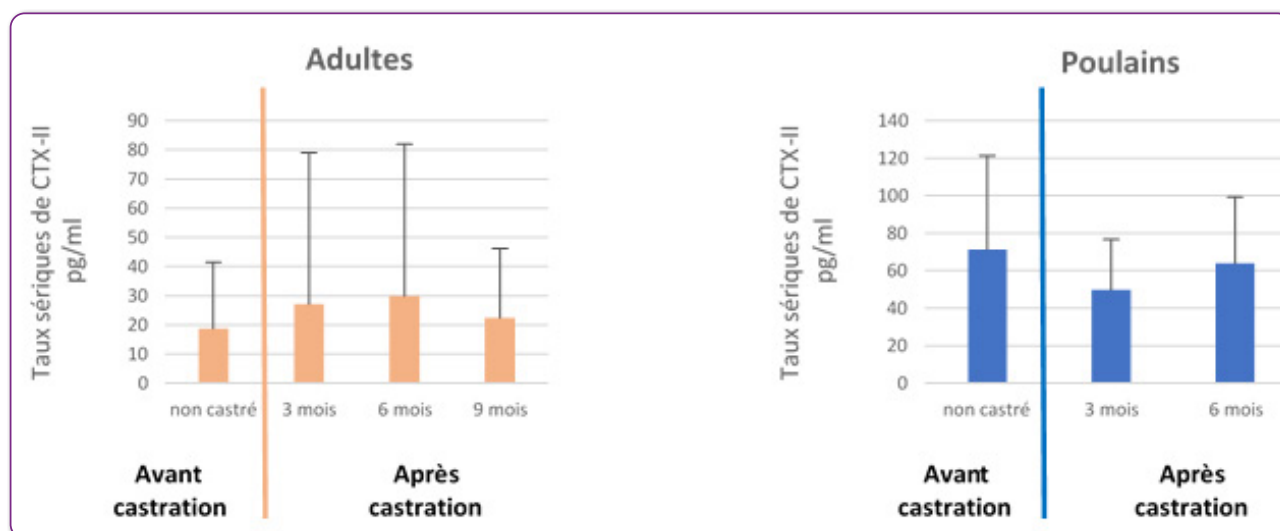


Figure 7 / Evolution des taux sériques de CTX-II après castration chez des chevaux adultes et des poulains

— La castration chez les chevaux, poulains et adultes, n'affecte pas l'intégrité osseuse et cartilagineuse ■

## Evolution des marqueurs de l'arthrose après castration

La concentration initiale de COMP avant castration varie de 40 à 100 ng/mL, que ce soit chez les adultes ou chez les poulains, sans noter de différence particulière entre les deux groupes. Les taux de COMP diminuent de façon non significative (30%) après la castration chez les adultes, mais pas chez les poulains. **La castration n'influence donc pas significativement les taux de la COMP** (figure 8).

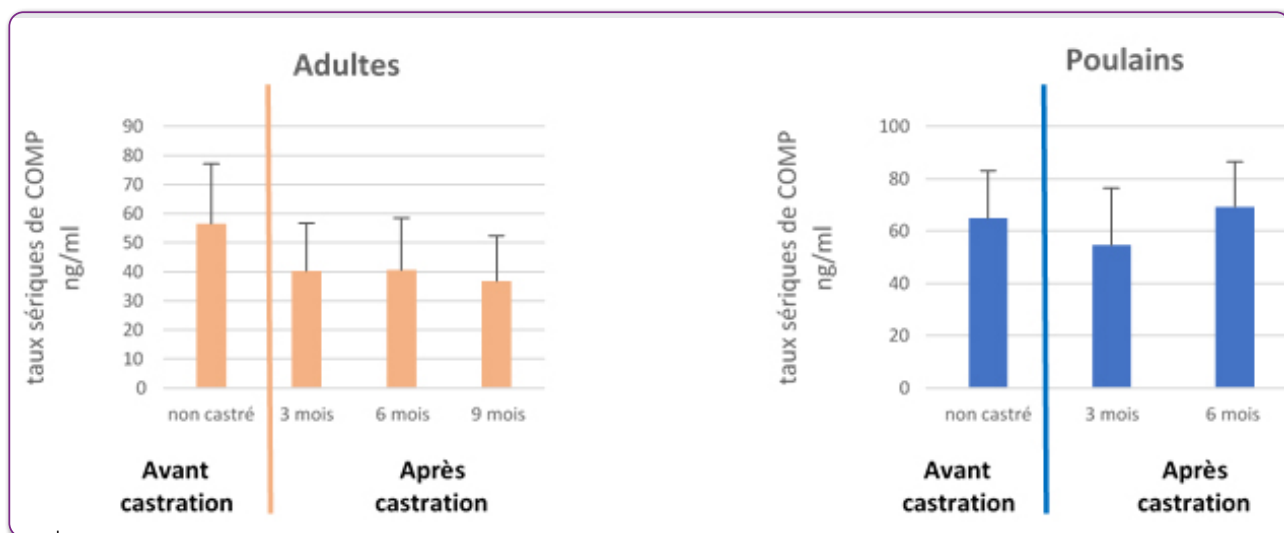


Figure 8 / Evolution des taux de COMP après castration chez des chevaux adultes et des poulains

Les concentrations d'acide hyaluronique (HA) sont hétérogènes à l'intérieur des deux groupes (de 10 à 80 ng/mL). Les taux d'HA n'évoluent pas après la castration, quel que soit le groupe. **L'âge de l'animal au moment de la castration et la castration elle-même ne semblent donc pas influencer les taux d'HA** (figure 9).

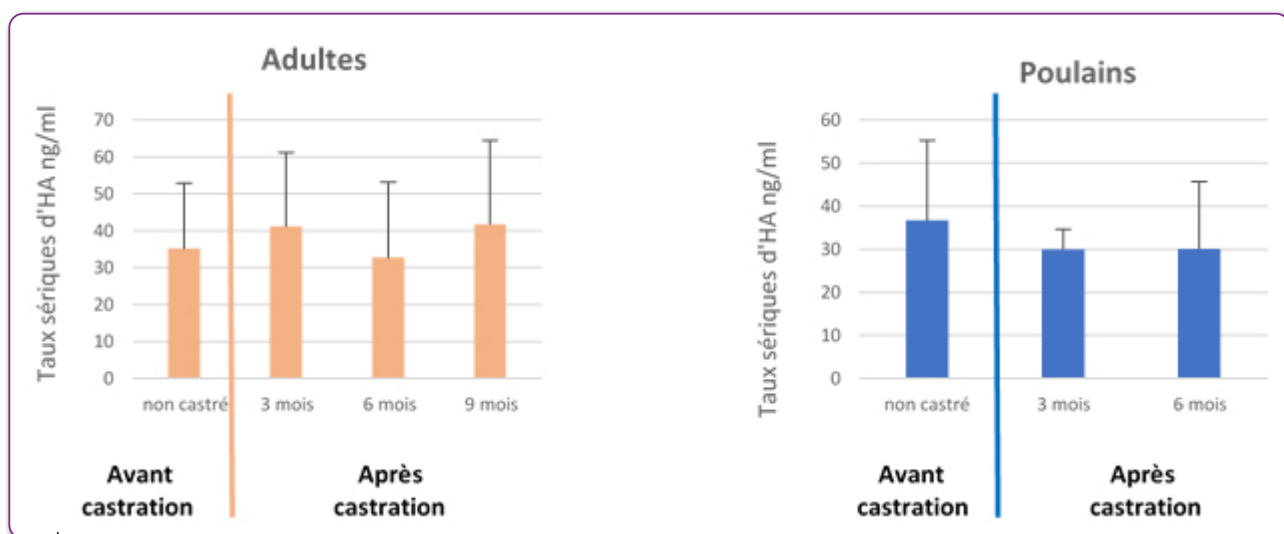


Figure 9 / Evolution des taux sériques d'HA après castration chez des chevaux adultes et des poulains

## Evolution des marqueurs de l'inflammation après castration

La PGE2 est l'un des principaux médiateurs de l'inflammation mis en jeu sous l'action des cytokines pro-inflammatoires. Avant castration, ses taux sont hétérogènes, surtout à l'intérieur du groupe de poulains (figure 10). On ne constate pas d'augmentation significative des taux de PGE2 même 3 mois après la castration, qui a pourtant dû engendrer des phénomènes inflammatoires. Ceci est sans doute lié au fait que la demi-vie de ce médiateur est très courte (< 1 min). Par la suite, les taux de PGE2 se stabilisent. **La castration ne semble donc pas influencer les concentrations de PGE2 chez les chevaux et les poulains.**

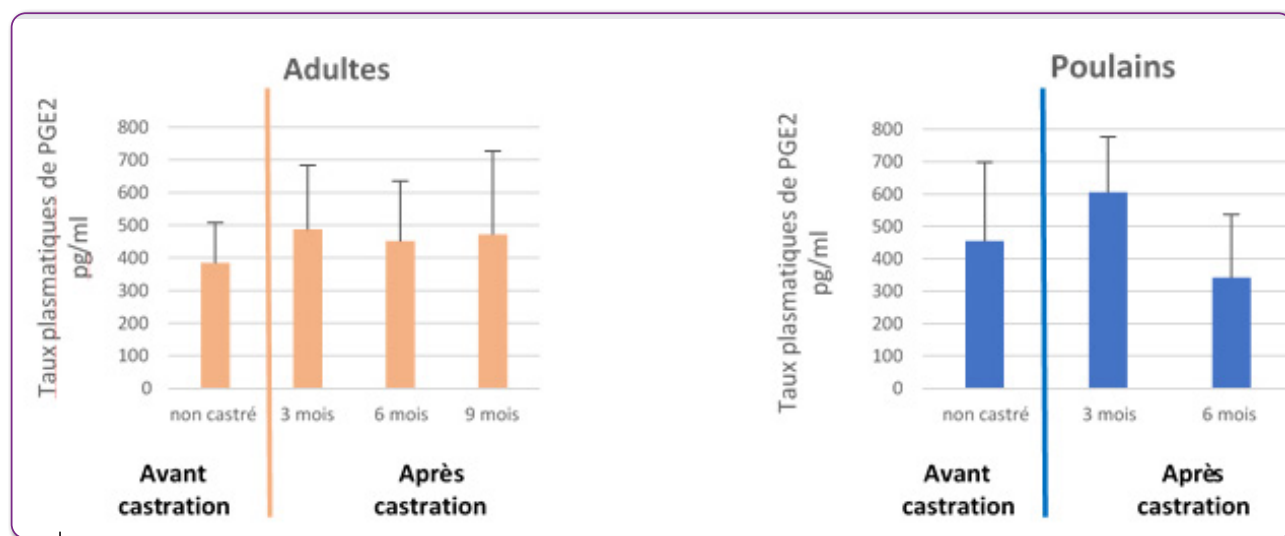


Figure 10 / Evolution des taux plasmatiques de PGE2 après castration chez des chevaux adultes et des poulains

Le statut inflammatoire lié à la castration ou non a été confirmé par l'évaluation des taux sériques d'IL-6. Tout comme pour la PGE2, les taux d'IL-6 sont similaires chez les poulains et les chevaux adultes, et **la castration ne module pas les taux de cette cytokine pro-inflammatoire** (figure 11).

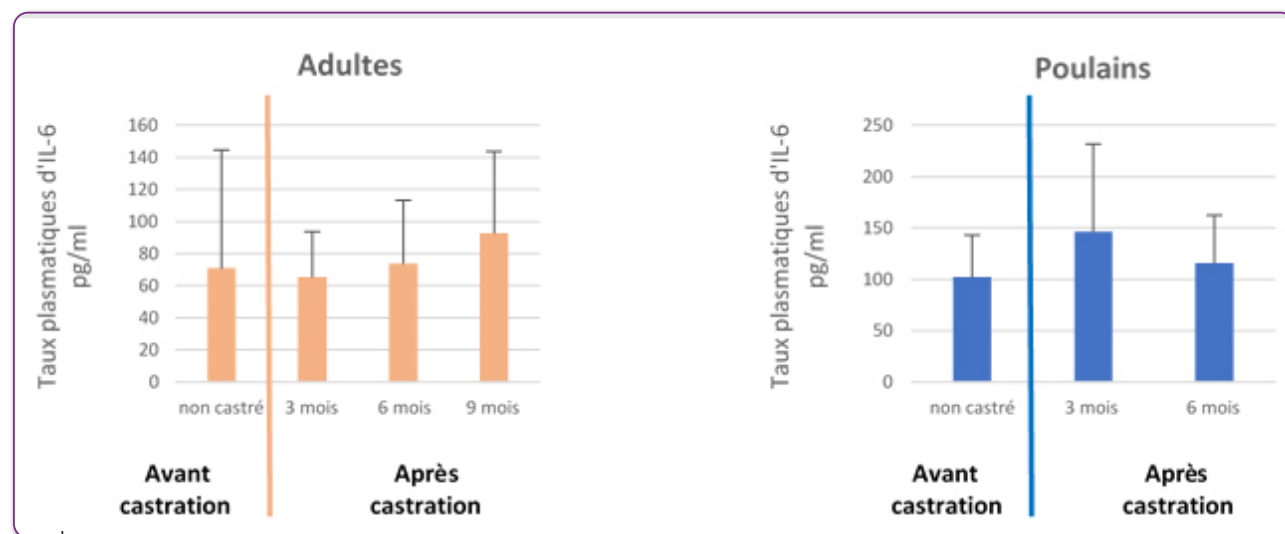


Figure 11 / Evolution des taux plasmatiques d'IL-6 après castration chez des chevaux adultes et des poulains



## Conclusion : la castration n'impacte pas le métabolisme ostéo-cartilagineux chez les équidés

Nos résultats montrent que si la castration supprime une source essentielle d'hormones stéroïdes sécrétés par le testicule, celles-ci sont synthétisés par d'autres tissus, en partie (testostérone et estradiol) ou totalement (vitamine D), en quantité suffisante pour être quantifiable dans le compartiment sanguin. Cette diminution n'impacte pas la synthèse et la dégradation osseuse puisque les marqueurs révélateurs de l'intégrité osseuse, cartilagineuse ou de l'arthrose ne sont pas modifiés par la castration. Nos résultats démontrent que le cheval est une exception sur trois points : contrairement aux autres espèces étudiées, il ne semble pas exister de dépendance entre le testicule et le système osseux, le testicule est le site majeur de synthèse de l'estradiol circulant et il ne participe pas à la biosynthèse de la vitamine D.

### Bibliographie

- **KARSENTY G.** et **OURY F.**, 2012. Biology without walls : the novel endocrinology of bone. *Annu. Rev. Physiol.*, 74, pages 87-105. Review.
- **OURY F., SUMARA G., SUMARA O., FERRON M., CHANG H., SMITH C.E., HERMO L., SUAREZ S., ROTH B.L., DUCY P.** et **KARSENTY G.**, 2011. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell.*, 144(5), pages 796-809.
- **UHL E.W.**, 2018. The pathology of vitamin D deficiency in domesticated animals : an evolutionary and comparative overview. *Int. J. Paleopathol.*, 23, pages 100-109. Review.
- **VERMEULEN A., KAUFMAN J.M., GOEMAERE S.** et **VAN POTTENBERG I.**, 2002. Estradiol in elderly men. *The Aging Male*, 5(2), pages 98-102. Review.