

## PROSTAGLANDINES ET CYCLE SEXUEL CHEZ LES ANIMAUX DOMESTIQUES

par

J. DERIVAUX, Membre titulaire,  
F. ECTORS et J.F. BECKERS

Dans les espèces animales à ponte spontanée l'ovulation est réglée par la phase lutéinique du cycle précédent si bien que, en l'absence de fécondation, c'est de la régression du corps jaune que dépend l'installation d'un nouveau cycle.

Les techniques de dosages hormonaux comme aussi certaines observations cliniques ont permis de préciser les mécanismes qui régissent son activité et de montrer que, si son développement est contrôlé par des facteurs lutéotropiques, sa régression est déclenchée par des facteurs lutéolytiques d'origine utérine.

Cet exposé aura pour objet :

- a) les facteurs lutéolytiques et les relations utéro-ovariennes;
- b) la cinétique des sécrétions hormonales au cours du cycle œstral chez les bovins;
- c) l'analyse des effets des prostaglandines sur l'équilibre hormonal;
- d) les applications pratiques entrevues en Médecine Vétérinaire suite à l'emploi des prostaglandines.

### I. *Relations utéro-ovariennes. — Facteur lutéolytique.*

Dès 1927 Loeb constate que l'hystérectomie totale, pratiquée au 15<sup>e</sup> jour après l'ovulation chez le cobaye, s'accompagne de la persistance du corps jaune pendant plusieurs mois et il en pressent l'intervention dans la régulation du cycle œstral.

La réalité des interrelations utéro-ovariennes est incontestable chez un certain nombre d'espèces animales et les faits suivants, relevés chez la vache et la brebis, en portent témoignage :

- a) L'insertion, dans l'utérus, d'un corps étranger tel que « device » plastique, ballon insufflé, etc., entraîne un raccourcissement du cycle pour autant que l'objet soit déposé dans la corne ipsilatérale à l'ovaire porteur du corps jaune. Cet effet unilatéral plaide en faveur d'un mécanisme d'ordre local;
- b) L'injection d'ocytocine au cours de la période de formation du corps jaune chez la vache raccourcit la durée du cycle chez les sujets normaux (Armstrong et Hansel 1959 - Andersen et coll. 1965 - Black et Daby 1965) mais elle est sans effets chez les sujets ayant subi l'hystérectomie totale ou l'hystérectomie de la corne ipsilatérale à l'ovaire porteur du corps jaune (Ginther et coll. 1967);
- c) L'ablation de l'utérus au cours de la période d'activité fonctionnelle du corps jaune prolonge la vie de ce dernier pendant une période qui peut dépasser la durée normale d'une gestation, soit 270 jours chez la vache, 150 jours chez la brebis, 114 jours chez la truie. La clinique montre, et nous l'avons personnellement observé à plusieurs reprises, que le corps jaune se maintient de façon anormale au niveau de l'ovaire correspondant à une corne congénitalement absente chez la vache (Spriggs et Bletchley 1946 - Bland 1970) et chez la brebis (Mc Cracken - Cadwell 1969).

Diverses hypothèses ont été émises pour expliquer ce mécanisme de relations utéro-ovariennes :

- a) Stimuli à point de départ utérin intervenant au niveau hypophysaire sur le facteur lutéotrope;
- b) Action de l'endomètre sur la stéroïdogénèse;
- c) Sécrétion d'une substance lutéolytique, à point de départ utérin, agissant localement.

La stimulation hypophysaire aboutissant à une sécrétion accrue du facteur lutéotrope ne peut être totalement exclue si l'on sait que la régression lutéale survient chez la truie et la brebis hystérectomisées mais hypophysectomisées et qu'elle n'est que partielle

chez les bovins traités à partir de sérum anti-L.H. Mais le mécanisme d'action locale semble devoir être davantage retenu si l'on considère les faits suivants :

- a) le corps jaune ne se maintient que si l'hystérectomie est totale ou a porté sur la corne ipsilatérale;
- b) l'énucléation du corps jaune chez un bovin hystérectomisé est suivi d'une reformation de l'organite qui se maintient pendant une longue période; ceci plaide pour une action de l'utérus à la fin de la vie du corps jaune plutôt qu'au moment de sa formation;
- c) le corps jaune se maintient et le taux de progestérone reste élevé dans le sang veineux efférent des ovaires transplantés au niveau du cou et ainsi soustraits à l'action de l'utérus;
- d) la greffe du bloc utéro-ovarien ne s'accompagne d'aucune modification du cycle;
- e) la perfusion de l'ovaire transplanté à partir de sang veineux utérin provenant d'une femelle en fin de cycle entraîne la régression lutéale et la chute du taux progestéronique; il n'en est rien lors de la perfusion à partir de sang veineux périphérique (Mc Cracken et coll. 1972 - Baird et coll. 1973).

L'activité lutéolytique de l'utérus se transmet par voie veineuse; élaborée au niveau de l'utérus la substance lutéolytique est reprise par la veine utérine d'où elle diffuse dans l'artère utérine. Cet échange et cette diffusion entre sang veineux et sang artériel est rendue possible par la disposition anatomique particulière des vaisseaux utéro-ovariens dans les espèces animales où l'utérus tient un rôle majeur dans la lutéolyse (vache-brebis); dans ces espèces l'artère utérine est tortueuse et entourée d'un véritable lacis veineux rappelant quelque peu la disposition de l'artère testiculaire et du plexus pampiniforme (Delcampo et Ginther et coll. 1973).

La séparation de l'artère du réseau veineux qui l'entoure et l'interposition entre ces vaisseaux d'un fragment d'épiploon empêche la diffusion si bien que le corps jaune persiste chez les sujets ainsi traités (expérience faite chez la brebis). La section du ligament large au point d'anastomose des vaisseaux utéro-ovariens, réalisée entre les jours 10 et 12 du cycle chez la vache, a les mêmes effets que l'hystérectomie.

La réalité de l'origine utérine d'un principe lutéolytique est confirmée par le fait que cette propriété est retrouvée dans des extraits préparés à partir de muqueuse utérine de vache (Williams et coll. 1967 - Lukaszewoska et Hansel 1971 - Hansel et coll. 1973) et de brebis (Cadwell et coll. 1968).

Quant à la nature du principe lutéolytique ?

Celui-ci paraît bien être un principe identique ou analogue à la  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Hansel et coll. (1973) ont isolé de l'endomètre bovin des quantités importantes d'acides gras non saturés qui furent identifiés comme étant de l'acide arachidonique, précurseur immédiat de la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (Shemeses et coll. 1974).

L'injection de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  dans l'artère ovarienne entraîne régulièrement la régression du corps jaune périodique quel que soit son « âge ».

La perfusion de prostaglandine dans l'artère d'un ovaire transplanté provoque une chute rapide du taux de progestérone.

La concentration de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  dans l'endomètre et le sang veineux utérin augmente chez la brebis au moment où le corps jaune périodique commence à régresser (Wilson et coll. 1972).

Enfin toute une série de faits et l'emploi courant de la prostaglandine prouve son activité lutéolytique *in vivo*, que la substance soit déposée au niveau de la corne ipsilatérale au corps jaune (Rowson - Tervit - Brand 1972) ou administrée par voie parentérale, sous-cutanée ou intramusculaire, chez les femelles normales en phase lutéale du cycle (Lauderdale 1972 - Liehr et coll. 1972 - Lammond et coll. 1973 - Louis et coll. 1975).

Un dernier argument en faveur de cette interprétation est fourni par l'expérience suivante : des vaches se trouvant entre le 9<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour du cycle sont hystérectomisées et lors de l'intervention les corps jaune sont identifiés à l'encre de chine (Lavoie et coll. 1975). Vingt-cinq à cinquante jours plus tard, la moitié des animaux est traitée à la  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , l'autre moitié ne recevant que le solvant. Les sujets traités à la  $\text{P.G.F}_{2\alpha}$  présentent des signes de chaleurs normales et ovulent dans les 3 à 4 jours tandis que les témoins restent insensibles et n'accusent aucune manifestation.

L'ensemble de ces faits autorise, semble-t-il, la conclusion que, chez certaines espèces animales, l'utérus possède une fonction lutéolytique, que celle-ci s'exerce sur l'ovaire homologue et selon toute vraisemblance par voie veineuse et que la substance active peut être considérée comme étant une P.G.F<sub>2a</sub> ou un analogue de cette dernière.

## II. *Cinétique des sécrétions hormonales au cours du cycle œstral chez la vache.*

La vache est une espèce polyœstrienne, de type œstral continu; la durée de celui-ci est de 21 jours en moyenne chez la plupart, de 20 jours chez la génisse. Dans cette espèce l'œstrus est de courte durée : 14 à 15 heures et, fait particulier, l'ovulation, qui est spontanée, survient 10 à 14 heures après la fin des chaleurs.

Nous avons recherché, par la méthode radio-immunologique, les modifications présentées par les composantes hormonales hypophyso-ovariennes au cours du cycle œstral dans cette espèce.

Vu la parenté antigénique entre la L.H. et la F.S.H. du rat, du mouton, du porc, de la vache, nous avons employé comme antigène la L.H. et la F.S.H. du rat et comme antisérums des antisérums anti-L.H. et anti-F.S.H. ovins obtenus sur lapins.

L'immunisation de nos lapins est réalisée en répartissant l'antigène en 20 à 25 injections intradermiques (0,01 cc) au niveau de la région dorsale et ces injections sont répétées jusqu'à obtention d'un taux suffisant d'anticorps, soit environ 21 semaines.

Grâce au couplage de la progestérone et du B-Oestradiol à différentes protéines, nous avons pu obtenir des immunosérums très sensibles et hautement spécifiques permettant l'application de la méthode radio-immunologique aux stéroïdes plasmatiques.

Nos recherches ont été menées sur un troupeau de 23 vaches dont 15 de type laitier appartenant à la race Pie-noire hollandaise et 7 de type viandeux de la race Pie-bleue de Haute et Moyenne Belgique.

Ces animaux âgés de 3 à 6 ans n'avaient aucun passé pathologique sur le plan gynécologique. Ils ont été maintenus en stabulation

permanente et soumis aux mêmes conditions d'entretien et d'alimentation pendant toute la durée de l'expérience.

Diverses méthodes ont été mises en œuvre pour le contrôle du cycle œstral : examen journalier des ovaires par fouiller rectal, appréciation de l'élasticité de la glaire cervicale et recherche à son niveau des images de cristallisation en feuilles de fougère et surtout la mise en présence du taureau. Pendant la période de 4 à 5 jours précédant et entourant l'œstrus, les femelles étaient testées deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle.

Les échantillons de sang étaient prélevés journallement au cours de la période interœstrale et toutes les 3 heures au cours de la période œstrale. Ils étaient recueillis en tubes héparinés à partir d'un cathéter placé à demeure au niveau de la jugulaire ou par ponction directe de la veine; après centrifugation le plasma était conservé au frigo à  $-20\text{ C}^{\circ}$  jusqu'au moment du dosage. 2.700 échantillons ont servi à la détermination du L.H. et plus de 3.000 à celle du F.S.H.; 1.048 échantillons, répartis sur 50 cycles œstraux, ont été examinés au point de vue progestérone tandis que 666 échantillons couvrant 17 cycles complets ont servi au dosage du B-Oestradiol.

Les valeurs sont exprimées en ng/ml pour la progestérone, la L.H. et la F.S.H. et pg/ml pour le B-Oestradiol.

#### *Progestérone.*

Au plus bas (0,5 ng/ml) au jour de l'œstrus, appelé jour O, le taux de progestérone augmente progressivement à partir du 3<sup>e</sup> jour pour atteindre une valeur oscillant entre 6 et 9 ng/ml pendant la phase lutéale proprement dite soit entre les jours 6 à 16 du cycle. La phase de régression est rapide, elle se situe entre les jours - 4 à - 2; la valeur à ce moment est de 1 à 1,5 ng/ml.

Les résultats sont comparables à ceux fournis par la littérature bien que les méthodes de dosage employées soient parfois différentes (Stabenfeldt et coll. 1969 - Beckers et coll. 1975 - Lemon et coll. 1975 - Hendricks et coll. 1971 - Snook et coll. 1971 - Lamond et coll. 1971 - Thibier et coll. 1973).

### *B-Oestradiol.*

Le B-Oestradiol se caractérise par une courbe de fluctuation comprenant un pic principal en période pré-ovulatoire 8,6 à 9 pg/ml et trois pics accessoires se situant respectivement aux jours 4-5, 7 et 12-14 du cycle; les valeurs respectives de ces 3 pics sont de 6 pg/ml, 3 pg/ml et 5 pg/ml.

Nous devons signaler que le pic du 8<sup>e</sup> jour que nous avons pu mettre en évidence (Ectors et coll.) n'a pas été retrouvé par d'autres auteurs.

Le pic principal correspond au moment où la femelle présente le maximum de placidité en présence du mâle; il est déjà réduit de moitié après 12 heures et il intervient vraisemblablement en tant que facteur déclenchant de la libération des hormones gonadotropes.

Les pics secondaires trouvent leur explication dans le fait de la croissance folliculaire continue au niveau ovarien comme l'ont montré les recherches histologiques dues à Rajakoski (1960), Marion et Gier (1971), Mariana et coll. (1971) et que le confirment aussi les observations cliniques.

Quant aux gonadostimulines hypophysaires leur production ne paraît vraiment importante qu'en période œstrale si bien que l'on peut parler de véritable décharge antéhypophysaire.

### *F.S.H.*

La teneur moyenne plasmatique en F.S.H. (112,4 ng/ml) est assez constante au cours des 15 premiers jours du cycle; les fluctuations en sont peu significatives bien que l'on observe fréquemment deux légères augmentations situées respectivement aux jours 4-5 et 12-14 du cycle. Comme ces fluctuations se situent aux mêmes périodes que celles du B-Oestradiol, il est possible de les considérer comme interdépendantes (Derivaux et coll. 1974).

La période pro-œstrale est marquée par une baisse moyenne en F.S.H. d'environ 10 % tandis que les premières manifestations

œstrales correspondent à une forte et rapide augmentation aboutissant à un pic d'une valeur moyenne de 161,6 ng/ml et dont la durée est de 6 à 9 heures.

La faible teneur plasmatique en F.S.H. au cours des jours précédant l'œstrus correspond vraisemblablement à la mise en charge des cellules F.S.H. de l'hypophyse avant la libération de l'hormone.

### *L.H.*

La teneur en L.H. plasmatique est pratiquement constante tout au long de la période inter-œstrale : 1,5 ng/ml en moyenne (Ectors et coll. 1974). Cette teneur s'élève à 3-4 ng/ml la veille de l'œstrus et elle subit une brusque ascension en début d'œstrus; la valeur moyenne du pic est de 17,5 ng/ml.

Suite à des prises de sang effectuées toutes les 3 heures, nous pouvons situer l'ascension du L.H. vers 5 à 6 heures après le début de l'œstrus et en fixer la durée entre 6 à 9 heures.

Nos résultats concordent avec ceux d'autres auteurs (Niswender et coll. 1968 - Schams et Karg 1969 - Snook 1971 - Swanson et Hafs 1971 - Oxender et coll. 1972 - Hansel et Echterkamp 1972). Signalons que Walk et Hansel trouvent un petit pic entre le 2<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> jour, Schams et Karg de même que Snook et coll. en trouvent un vers le milieu du cycle et ils l'interprètent comme étant en rapport avec le développement folliculaire survenant à cette époque.

Il est à remarquer que les pics de F.S.H. et de L.H. surviennent de façon pratiquement simultanée et qu'ils se superposent en temps et en durée.

Au total on peut dire que la courbe de variation du L.H. est à l'inverse de celle de la progestérone; de faible valeur (1,5 ng/ml) en période interœstrale la L.H. plasmatique augmente fortement en début d'œstrus (17,5 ng/ml) et, comme dit ci-dessus, de manière pratiquement simultanée et pendant une période équivalente au F.S.H.

Ce mécanisme œstral est d'une parfaite régularité et, aux différences près quant aux valeurs absolues des teneurs plasmatiques, il se retrouve chez d'autres espèces animales telles la brebis, la truie, la jument.

L'analyse des résultats obtenus conduit aux conclusions suivantes :

- le silence sexuel, au cours du cycle, est lié à la présence d'un taux élevé de progestérone;
- la chute de cette dernière conditionne la brusque ascension du B-Oestradiol;
- les deux facteurs précédents peuvent être considérés comme les éléments responsables de la libération du F.S.H. et du L.H. dont l'intervention pratiquement simultanée assure l'achèvement de la croissance folliculaire, sa maturation et l'ovulation;
- les fluctuations du B-Oestradiol et de la F.S.H. trouvent explication dans la croissance folliculaire continue prouvée d'ailleurs par l'examen histologique de l'ovaire (Fig. 1).

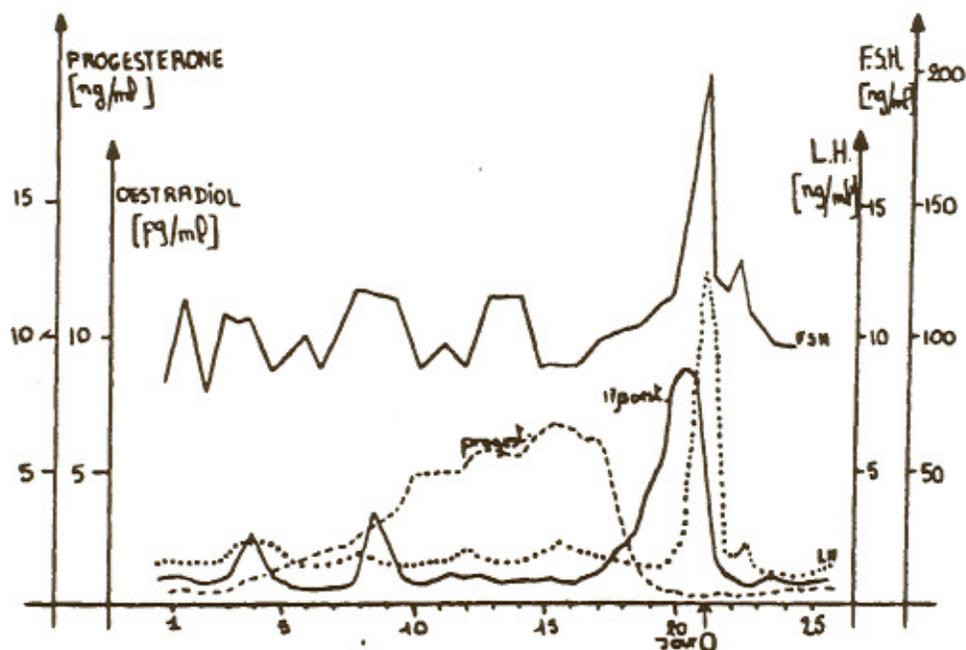


Figure 1. — Cinétique des sécrétions hormonales au cours du cycle œstral.

### III. *Effets des prostaglandines sur l'équilibre hormonal.*

L'effet lutéolytique des prostaglandines administrées par voie exogène n'a lieu qu'en période diœstrale soit du 6<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour chez la vache, du 4<sup>e</sup> au 11<sup>e</sup> jour chez la brebis, du 6<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour chez la jument.

Nous avons traité quarante femelles bovines en phase diœstrale à partir soit de la préparation Prostin (prostaglandine naturelle) à la dose de 25 mg par voie intramusculaire, soit d'une aryloxy-prostaglandine (I.C.I. 80 996) à la dose de 500 µg également par voie intramusculaire.

Parmi ces animaux se trouvaient dix de nos sujets d'expérience parfaitement cyclés que nous avons suivi journallement et même biquotidiennement par dosage radioimmunologique. Tous les examens ont été pratiqués de façon similaire à celle suivie pour l'établissement des variations hormonales au cours du cycle; les animaux se trouvaient toujours dans les mêmes conditions d'alimentation et d'entretien.

Nous avons procédé de même manière et dans le même temps chez deux vaches hospitalisées pour infertilité et ayant subi l'énucléation du corps jaune périodique, intervention clinique pratiquée depuis tout temps en médecine vétérinaire en vue de déclencher artificiellement les chaleurs chez la vache.

La majorité des animaux traités aux prostaglandines ont présenté les signes de l'œstrus dans les 48 à 72 heures qui suivent l'intervention; un petit nombre ne réagit qu'après 72 heures. Les modifications hormonales enregistrées sont chronologiquement de même nature et de même intensité chez tous les sujets examinés et analogues à celles observées au cours du cycle normal.

La progestérone, dont le taux oscillait entre 3 et 7,5 ng/ml suivant le jour du cycle où se trouvait l'animal traité, chute rapidement dans les 6 à 12 heures qui suivent l'injection et elle atteint le taux basal, c'est-à-dire < de 1 ng/ml dans les 24 heures.

Cette chute de la progestérone est suivie d'une augmentation du B-Œstradiol plasmatique dont l'ascension débute après 24 heures

mais devient très nette après 48 heures et se maintient parfois jusqu'à 72 heures. Le taux peut s'élever entre 9,7 et 13,7 ng/ml. L'ascension folliculinique est rapidement suivie de l'apparition des pics F.S.H. et L.H.; ceux-ci apparaissent 60 à 84 heures après le traitement, ils sont très nets (200 ng/ml pour le F.S.H., 20 ng/ml pour le L.H.) et ils s'étalent sur une durée de 5 à 6 heures. Ils correspondent à la période d'acceptation du mâle et à la placidité de la femelle (Fig. 2).

Le cycle induit est ovulatoire et les animaux peuvent être soumis à la saillie ou à l'I.A. dans les 60 à 72 heures qui suivent l'injection de prostaglandine.

Les effets de l'énucléation du corps jaune sont similaires à ceux observés lors d'administration de prostaglandines et la réapparition

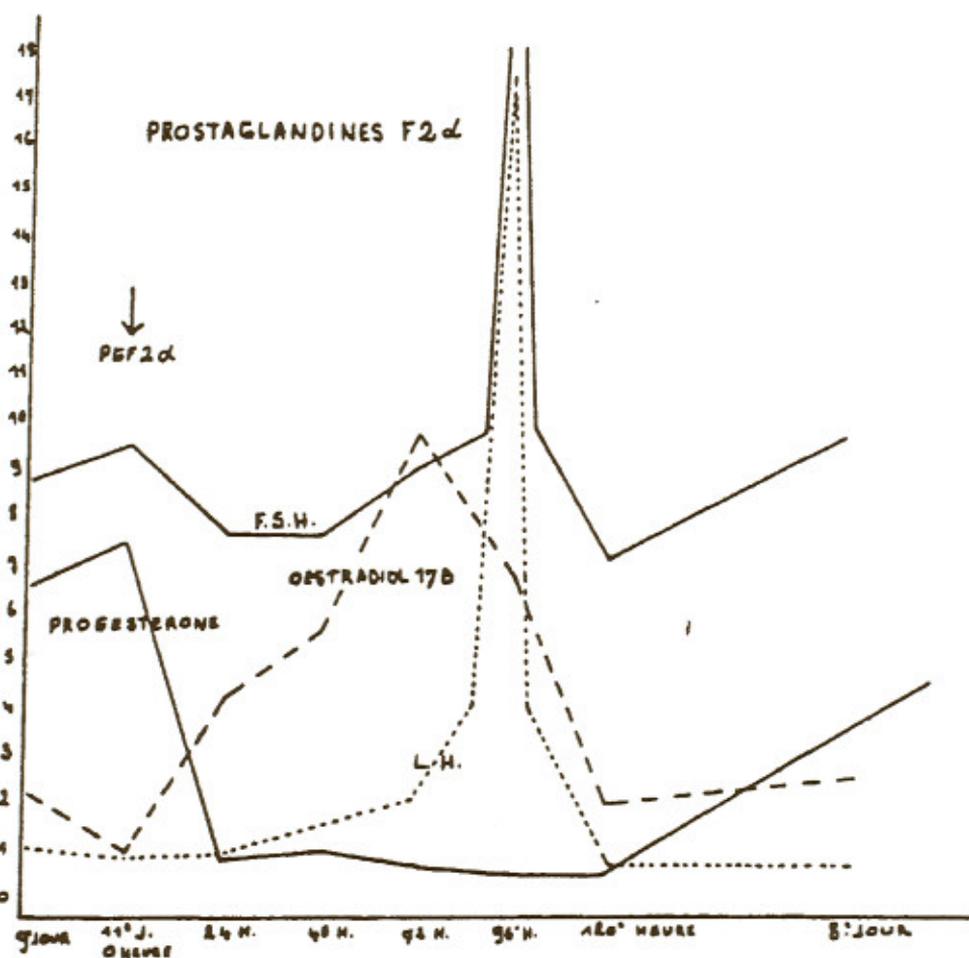


Figure 2. — Effet des prostaglandines sur l'équilibre hormonal.

des chaleurs survient dans les 3 à 4 jours qui suivent l'intervention (Fig. 3).

Nos résultats confirment ceux mentionnés par Louis et coll. (1975), Oxender et coll. (1974), Lauderdale et coll. (1975) lesquels ont, comme nous, utilisé soit la prostaglandine naturelle, soit l'aryloxyprostaglandine I.C.I. 80 996.

On peut donc conclure que la prostaglandine  $F_{2\alpha}$  administrée en phase diœstrale du cycle chez la vache, comme aussi chez la brebis et la jument, déclenche l'œstrus et l'ovulation et que les modifications hormonales plasmatiques sont de mêmes nature que lors du cycle normal aussi bien par leur intensité que par la chronologie de leur apparition.

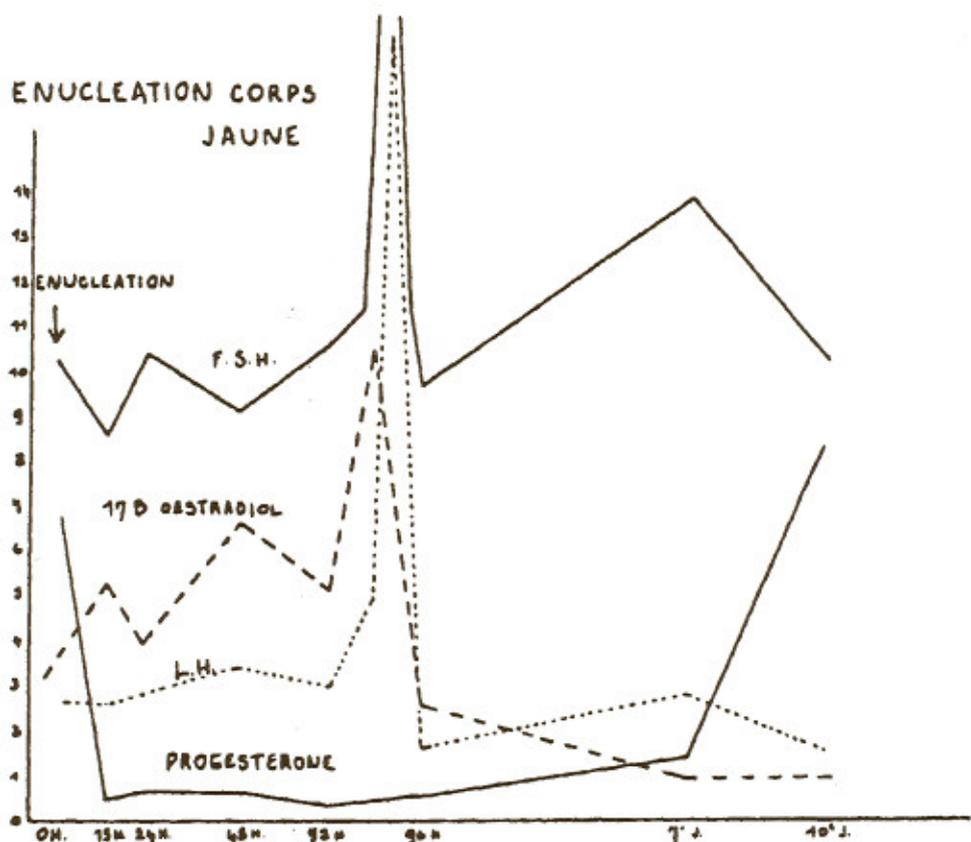


Figure 3. — Effet de l'enucléation du corps jaune sur l'équilibre hormonal.

#### IV. *De l'application des prostaglandines en médecine vétérinaire.*

Les possibilités offertes par les prostaglandines en matière d'élevage et de médecine vétérinaire sont particulièrement importantes; elles s'inscrivent dans la synchronisation de l'œstrus, la transplantation ovulaire, la correction de certains états physiologiques ou pathologiques liés à la présence d'un corps jaune persistant et enfin, en raison de leur action stimulante sur la fibre utérine, dans le déclenchement de la parturition.

##### *Synchronisation de l'œstrus.*

Jusqu'ici la synchronisation était recherchée par le recours aux progestagènes : médroxyprogestérone - chlormadinone - fluorogestone - cronolone. L'emploi de ces substances a permis certains progrès mais il présente certains inconvénients : contraintes ou difficultés d'administration et irrégularité des effets et surtout le fait que le premier œstrus est fréquemment anovulatoire.

Les prostaglandines paraissent posséder sur les progestagènes les avantages suivants : facilité d'administration, régularité d'action, chaleurs vraies avec ovulation, pourcentage normal de fécondation lors du 1<sup>er</sup> œstrus. Elles sont sans action en phase immédiatement post-œstrale ou pro-œstrale du cycle.

La méthode la plus simple et la plus pratique de traiter un troupeau est de s'en tenir à un régime de 2 injections de prostaglandines, à un intervalle de 11 jours.

Lors de la première injection, seules réagissent les femelles en diœstrus établi c'est-à-dire entre le 5<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour; les chaleurs surviennent 2 à 4 jours plus tard; l'ovulation a lieu et un nouveau cycle s'installe.

Au 11<sup>e</sup> jour après la première injection ces femelles se retrouvent donc en période diœstrale favorable où elles rejoindront les femelles qui se trouvaient en phase post-œstrale ou pro-œstrale du cycle lors de la première injection.

Ainsi lors de la 2<sup>e</sup> injection, pratiquement toutes les femelles se trouvent en phase idéale pour répondre à la P.G.F<sub>2α</sub>, c'est-à-dire pour que survienne la lutéolyse. De par la chronologie des modifications hormonales qui suivent ce traitement, on peut estimer que la saillie ou l'insémination artificielle réalisée entre 60 et 72 heures après l'injection doit procurer un pourcentage normal de fertilisation. Cette méthode simple, pratique, n'impose aucun contrôle de l'œstrus et les faits prouvent que les taux de conception obtenus sont de même ordre que ceux enregistrés dans les conditions normales c'est-à-dire 60 à 65 % (Louis et coll. 1973 - Lauderdale et coll. 1974 - Cooper et Rowson 1975 - Moor 1975 - Karg et coll. 1976).

La prostaglandine F<sub>2</sub> est donc un excellent synchronisateur, son action est précise et elle présente aussi l'avantage d'une vie courte et d'une élimination rapide.

### *Superovulation.*

L'intérêt de la transplantation ovulaire, dont la réalisation a quitté le domaine expérimental pour aboutir à la pratique, réside dans l'exploitation du potentiel génétique de l'animal donneur d'où la nécessité de chercher à obtenir, à un moment déterminé, un nombre suffisant d'œufs à transplanter.

La superovulation s'obtient par le recours aux substances gonadotrophiques à activité folliculo-stimulante F.S.H. et P.M.S.G.; cette dernière plus facile à obtenir, d'égale efficacité et d'un prix de revient moins élevé, est actuellement le seul produit pratiquement employé.

Initialement l'intervention se situait au début de la régression lutéale soit vers le 16<sup>e</sup> jour du cycle; la dose de P.M.S. est de 2.000 à 3.000 U. et on fait suivre 4 jours plus tard de l'injection de 2.000 U. d'H.C.G.

Cette technique procure un taux variable d'ovulations et elle présente un inconvénient à savoir que l'œstrus n'est pas toujours très apparent.

En 1973 Tervit, Rowson et Brand ont signalé l'utilité d'associer P.M.S.G. et prostaglandines et d'intervenir vers le milieu du cycle, soit entre le 8<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> jour. Ce procédé est devenu d'emploi courant. L'injection de P.M.S.G., à des doses variant entre 2 à 3.000 U. est suivie, 48 heures plus tard, de l'injection soit de prostaglandine naturelle (25 mg Prostin) soit d'une aryloxyprostaglandine (500 µg I.C.I. 80.996).

Les chaleurs apparaissent normalement 48 à 60 heures plus tard et la femelle est alors soumise à la saillie ou à l'I.A. (Fig. 4).

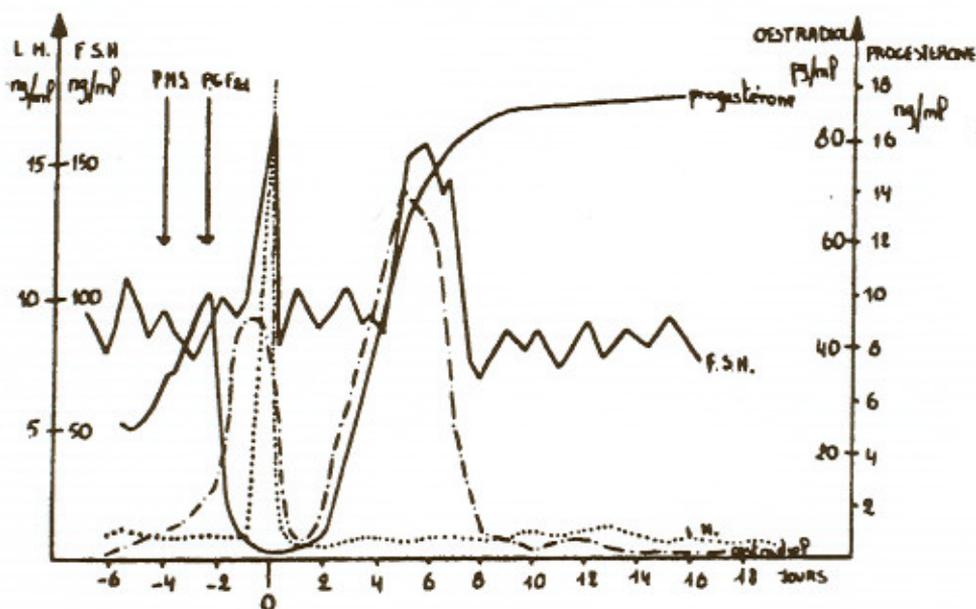


Figure 4. — Déclenchement de la superovulation par association de PMSG et de prostaglandine F<sub>2</sub>α.

La récolte des œufs se situe 5 ou 6 jours plus tard, c'est-à-dire au moment où ils ont atteint l'état blastocytaire.

Les bons résultats obtenus suite à l'intervention entre le 8<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> jour tiennent sans doute au fait que la croissance folliculaire, normalement présente à ce moment, se trouve stimulée par le P.M.S.G. et que la lutéolyse déclenchée par la prostaglandine enclenche immédiatement un nouveau cycle. Nous avons signalé ci-dessus que les modifications endocriniennes consécutives à cette thérapeutique sont superposables à ce qui survient lors de la régression normale du corps jaune.

La synchronisation des femelles receveuses avec la femelle donneuse s'opère également à partir de prostaglandines, administrées en phase interœstrale; l'intervention doit être menée de manière telle que les 2 sujets, donneur ou receveur, se trouvent au même jour du cycle au moment de la transplantation ou en tout cas qu'il ne s'en écarte pas l'un de l'autre de plus de 24 heures.

#### *Avortement provoqué.*

Dans l'espèce bovine les saillies prématurées ou les accouplements indésirés motivent fréquemment intervention en vue d'interrompre la gestation.

Les méthodes jusqu'ici utilisées, telles que énucléation du corps jaune, injection d'œstrogènes, bien qu'efficaces, présentent l'une et l'autre certains inconvénients.

L'énucléation du corps jaune peut s'accompagner d'hémorragie pouvant être mortelle; quant aux œstrogènes, ils peuvent éventuellement conditionner des troubles fonctionnels permanents telle la nymphomanie, et ils ne sont guère indiqués, vu leur action galactoinhibitrice, chez les animaux en lactation.

Toute une série de génisses pleines ont été traitées avec succès par administration de prostaglandines; l'effet est obtenu dans les 48 heures. L'idéal est d'intervenir dans les 120 premiers jours de la gestation; les résultats étant constants au cours de cette période et plus aléatoires par après.

La jument gestante est particulièrement sensible aux prostaglandines et des avortements sont survenus dans cette espèce pour des posologies de 1,25 à 2,50 mg (Douglas et coll. 1974).

#### *L'hydromètre, le mucomètre, le pyomètre et la momification fœtale.*

Ce sont des états pathologiques bien connus chez la vache et ils sont toujours associés à la persistance d'un corps jaune.

Cette persistance peut être considérée comme dépendante soit de la destruction de l'endomètre, soit d'un trouble fonctionnel des cellules endométriales ou des systèmes biochimiques produisant la lutéolysine.

#### *Accouchement.*

Enfin, les prostaglandines interviennent lors de la mise bas.

La concentration en P.G.F<sub>2a</sub> du sang de la veine utérine de la brebis est d'environ 1 ng/ml pendant les 2 à 3 dernières semaines de la gestation; elle atteint un pic dépassant 14 ng/ml dans les 24 heures qui précèdent la parturition.

Chez la chèvre, la concentration en P.G.F<sub>2a</sub> augmente considérablement dans les 24 heures qui précèdent la mise bas et elle atteint des valeurs de l'ordre de 50 ng/ml. Des essais concluants ont été obtenus chez la truie au point de vue déclenchement de la parturition; dans cette espèce, où la durée de la gestation est de 114 jours, l'administration de 12,5 mg de Prostin après le 110<sup>e</sup> jour provoque l'accouchement dans les 25 à 30 heures et la durée de mise bas s'en trouve réduite d'environ 4 heures, ce qui a encore l'avantage de réduire le taux de mortalité natale.

Cette méthode de groupement des mises bas par recours aux prostaglandines peut éviter à l'exploitant les fatigues de veillées ou les contraintes du travail dominical ou du week-end.

En conclusion de cet exposé nous pouvons retenir l'intérêt considérable que présentent les prostaglandines en matière d'élevage et de médecine vétérinaire.

En permettant de diriger le cycle sexuel elles autorisent à donner à l'insémination artificielle sa pleine expression et elles permettent d'entrevoir une application plus étendue de la transplantation ovulaire. Par ailleurs, elles représentent une thérapeutique efficace dans une série de troubles génitaux liés à la persistance du corps jaune et dans le déclenchement de la parturition.

## RÉSUMÉ

Chez un certain nombre d'espèces animales domestiques, vache, brebis, truie, jument, la régression lutéale, et donc la régulation œstrale, est liée à l'action d'un facteur lutéolytique d'origine utérine; cette lutéolysine ne serait autre qu'une prostaglandine  $F_{2\alpha}$  ou un analogue.

Le progestérone constitue l'élément régulateur du cycle; le taux plasmatique est à son niveau basal le jour de l'œstrus (0,5 ng/ml) puis il s'élève progressivement pour atteindre 6 à 9 ng/ml entre les jours 6 à 16 du cycle.

Le B-œstradiol se caractérise par une courbe de fluctuation comprenant un pic principal pré-ovulatoire (9 pg/ml) et trois pics accessoires se situant respectivement aux jours 4-5, 8, 12-14 du cycle; le pic du 8<sup>e</sup> jour est cependant inconstant.

Les teneurs en F.S.H. et L.H. sont pratiquement constantes au cours de la période diœstrale; les pics de ces deux hormones se situent en début d'œstrus, ils sont pratiquement superposés et d'une durée de 6 à 9 heures.

L'administration de prostaglandine en phase lutéale entraîne des modifications plasmatiques hormonales identiques et superposables quant à leur nature, leur intensité, leur apparition chronologique à celles observées lors du cycle normal. Du fait de son action lutéolytique d'une part, et de ses effets sur la fibre utérine d'autre part, la prostaglandine  $F_{2\alpha}$  présente un intérêt particulier en matière d'élevage et de médecine vétérinaire. Elle permet de donner à l'I.A. sa pleine expression et laisse entrevoir une application plus étendue de la transplantation ovulaire. Elle représente une thérapeutique efficace des états liés à la persistance du corps jaune et un moyen de déclenchement de la parturition.

## SUMMARY

In some domestic animal species, cow, ewe, sow, mare, luteal regression, and therefore oestral regulation, depends on the action of a luteolytic factor of uterin origin. This luteolysine should be but a prostaglandin  $F_{2\alpha}$  or an analogue.

Progesterone is the regulator of the cycle; plasma level is low (basic level) on the day of oestrus (0,5 ng/ml) then increases gradually to reach a peak level value of 6 to 9 ng/ml on days 6 tot 16 of the cycle.

B-Oestradiol level fluctuates including a main peak before ovulation (9 pg/ml) and three accessory peaks on the days 4-5, 8, 12-14 of the cycle; however the peak of the 8th day is inconstant.

F.S.H. and L.H. levels are constant during diœstrus, peak level values are observed at the beginning of œstrus, they are practically superposed and of a 6 to 9 hours duration.

Administration of prostaglandins during luteal phase produces hormonal changes similar to those observed during the normal cycle.

Because of its luteolytic action and its effect on uterine fiber, prostaglandin  $F_{2\alpha}$  offers a special interest for stock farming and veterinary medicine. So a full expression can be given to A.I. and a more extended application of egg transfer can be foreseen.

It constitutes an effective therapy in the case of corpus luteum persistence and a way of induce parturition.

\* \* \*

#### BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON L.L. et A.M. BOWERMAN. *J. Anim. Sci.*, 22 : 1130-1142 (1963).

ANDERSON L.L., A.M. BOWERMAN et R.M. MELAMPY. *J. Anim. Sci.*, 24 : 964 (1965).

ARMSTRONG D.T. et W. HANSEL. *J. Dairy Sci.*, 42 : 533 (1959).

ASH R.W. et R.B. HEAP. *J. Agric. Sci.*, 81 : 365 (1973).

BAIRD D.T., R.A. COLLETT, L.S. FRASER, R.W. KELLY, R.B. LAND et A.G. WHEELER. *J. Reprod. Fert.*, 35 : 13 (1973).

BLACK D.L. et R.T. DUBY. *J. Reprod. Fert.*, 9 : 3 (1965).

BLAND K.C., E.W. MORTON et N.L. POYSER. *Life Sci.*, 10 : 509-517 (1971).

BLATCHLEY F.R. et B.T. DONOVAN. *Nature (Lond)*, 221 : 1065-1066 (1969).

- BLATCHLEY F.R., B.T. DONOVAN, N.L. POYSER, E.W. HORTON, C.J. THOMPSON et M. LOS. *Nature (Lond.)*, 230 : 243 (1971).
- BECKERS J.F., P. BALLMAN, F. ECTORS et J. DERIVAUX. *C.R. Acad. Sci., Paris*, 280 : série D, 335 (1975).
- CADWELL R.V., R.M. MOOR et R.A.S. LAWSON. *J. Reprod. Fert.*, 17 : 567 (1968).
- COOPER M.J. et B.J.A. FURR. *Vet. Rec.*, 94 : 81-161 (1974).
- COOPER M.J. et B.J.A. FURR. Commission of E.C. Egg transfer in cattle, 249 (1976).
- COOPER M.J. et L.E.A. ROWSON. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.* 15 (2) : 427-436 (1975).
- DEL CAMPO C.H. et O.J. GINTHER. *Americ. J. Vet. Res.*, 34 : 1377-1385 (1973).
- DERIVAUX J., F. ECTORS, J.C. HENDRICK et P. FRANCHIMONT. *Ann. Endocrinol.*, 35 : 614-621 (1974).
- DOUGLAS R.H., E.L. SQUIRES et O.J. GINTHER. *J. Americ. Sci.*, 39 : 404 (1974).
- ECTORS F., J.C. HENDRICK, P. FRANCHIMONT et J. DERIVAUX. *Ann. Endocrinol.*, 35 : 489-497 (1974).
- ECTORS F., J.F. BECKERS, P. BALLMAN et J. DERIVAUX. *C.R. Acad. Sci.*, 281 : 1257 (1975).
- EINARSSON S., B. GUFSTAFSSON et K. LARSSON. *Nord. Vet. Med.*, 78 : 554 (1975).
- ELDSEN R.P., S. LEWIS, I.A. CUMMING et R.A.S. LAWSON. *J. Reprod. Fert.*, 36 : 455-456 (Abst) (1974).
- GINTHER O.J., C.O. WOODY, S. MAHAJAN, K. JANAKIRAMAN et L.E. CASIDA. *J. Reprod. Fert.*, 14 : 225 (1967).
- GINTHER O.J. et G.E. BISGARD. *Americ. J. Vet. Res.*, 34 : 1387-1393 (1973).
- GLENCROSS R.G., I.B. MUNRO, B.E. SENIOR et G.S. POPE. *Acta Endocrinol.*, 73 : 374 (1973).
- GODING J.R., M.D. CAIN, J. CERINI, M. CERINI, W.A. CHAMLEY et I.A. CUMMING. *J. Reprod. Fert.*, 28 : 146-147 (1972).
- GODING J.R. *J. Reprod. Fert.*, 38 : 261-271 (1974).
- HANSEL W. et R.B. SNOOK. *J. Dalry Sci.*, 53 : 945 (1970).
- HANSEL W. et S.E. ECHTERNKAMP. *Ann. Zool. Sci.*, 35 : 51-52 (1972).
- HANSEL W., R.W. CONCANNON et J.H. LUKASZEWSKA. *Blol. Reprod.*, 8 : 22 (1973).
- HENDRICKS D.M., J.F. DICKEY et J.R. HILL. *Endocrinol.*, 89 : 1350 (1971).
- INSKEEP E.K. *J. Anim. Sci.*, 36 : 1199 (1973).

- KARG H., M. HARTL, B. HOFFMAN, D. SCHAMS et W. SCHMIDT. *Zuchthyg.*, 11 : 7-18 (1976).
- KILLIAN D.B. et B.U. DAY. *J. Anim. Sci.*, 39 : 214 (Abst.) (1974).
- LAMOND D.R., D.M. HENRICKS, J.R. HILL et J.F. DICKEY. *Biol. Reprod.*, 5 : 258 (1971).
- LAMOND D.R., R.V. TOMLINSON, M. DROST, D.M. HENRICKS et W. JOECHLE. *Prostgl.*, 4 : 269 (1973).
- LAUDERDALE J.W., *J. Anim. Sci.*, 35 : 246 (Abst.) (1972).
- LAUDERDALE J.W., B.E. SEGUIN, J.N. STELLFLUG, J.R. CHENAULT, W.W. THATCHER, C.K. VINCENT et A.F. LOYANCANO. *J. Anim. Sci.*, 38 : 464-467 (1974).
- LAUDERDALE J.W. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 15 (2) : 419-425 (1975).
- LAVOIE V.A., G.R. PONCELET, D.K. HAN, C.L. SOLIDAY, P.W. LAMBERT et E.L. MOODY. *J. Anim. Sci.*, 41 : 166 (1975).
- LEMON M., J. PELLETIER, J. SAUMANDE et J.C. SIGNORET. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 15 : 102 (1975).
- LEMON M., J. PELLETIER, J. SAUMANDE et J.C. SIGNORET. *J. Reprod. Fert.*, 42 : 137 (1975).
- LHIER R.A., G.B. MARION et H.H. OLSON. *J. Anim. Sci.*, 35 : 247 (1972).
- LOEB L. *Americ. J. Physiology*, 89 : 202 (1927).
- LOUIS T.M., H.D. HAFS et B.E. SEGUIN. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 148 : 152 (1973).
- LOUIS T.M., H.D. HAFS et D.A. MORROW. *J. Anim. Sci.*, 38 : 347 (1974).
- LOUIS T.M., H.D. HAFS et J.N. STELLFLUG. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 15 : 407-417 (1975).
- LUKASZEWSKA J.H. et W. HANSEL. *Endocrinology*, 86 : 261 (1970).
- MALVEN P.V. et W.J. HANSEL. *J. Dairy Sci.*, 47 : 1388 (1964).
- Mc CRACKEN J.A. et B.V. CADWELL. *J. Reprod. Fert.*, 20 : 139 (1969).
- Mc CRACKEN J.A., D.T. BAIRD et J.R. GODING. *Recent. Prog. Horm. Res.*, 27 : 557 (1971).
- Mc CRACKEN J.A., J.C. CARLSON, M.E. GLEW, J.R. GODING, D.T. BAIRD, K. GREEN et B. SAMUELSON. *Nature*, 238 : 129 (1972).
- MARIANA J.C. et H. NGUYEN. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 13 (hors série) : 211 (1973).
- MARION G.B. et H.T. GIER. *J. Anim. Sci., Suppl. I*, 32 : 39 (1971).
- MOORE N.W. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 15 (2) : 451-460 (1975).
- NISWENDER G.D., A.R. MIDGLEY, S.E. MONROE et L.E. REICHERT. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 128 : 807-811 (1963).

- OXENDER W.P., H.D. HAFS et L.A. EDGERTON. *J. Anim. Sci.*, 35 : 51-52 (1972).
- OXENDER W.D., P.A. NODEN, T.M. LOUIS et H.D. HAES. *Americ. J. Vet. Res.*, 35 : 996-1001 (1974).
- RAJAKOSKI E. *Acta Endocrinol. Copenh., Suppl.* 52 : 7 (1970).
- ROWSON L.E.A., R. TERVIT et A. BRAND. *J. Reprod. Fert.*, 29 : 145 (1972).
- SCHAMS D. et H. KARG. *Acta Endocrinol.*, 61 : 96 (1969).
- SCOTT T.W., W. HANSEL et L.E. DONALDSON. *Biochem. J.*, 108 : 317-323 (1969).
- SHEMESH H. et W. HANSEL. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 148 : 243 (1975).
- SHEMESH H. et W. HANSEL. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 148 : 123 (1975).
- SHEMESH H. et W. HANSEL. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 152 : 86-89 (1976).
- SNOOK R.B., R. SAATMAN et W. HANSEL. *Endocrinol.*, 88 : 678-686 (1971).
- SPRIGGS D.N. et B. BLETCHLEY. *Vet. Rec.*, 58 : 405 (1946).
- STABENFELDT G.H., L.L. EWING et L.E. Mc DONALD. *J. Reprod. Fert.*, 14 : 433 (1969).
- SWANSON L.V. et H.D. HAFS. *J. Anim. Sci.*, 33 : 1039-1040 (1971).
- TERVIT H.R., L.E.A. ROWSON et A. BRAND. *J. Reprod. Fert.*, 34 : 179-181 (1974).
- THIBIER M., M. CASTANIER, NGOAN TECK TEA et R. SCHOLLER. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 276 (série D) : 3049 (1973).
- WETTEMANN R.P., H.D. HAFS, L.A. EDGERTON et L.A. SWANSON. *J. Anim. Sic.*, 34 : 1020 (1972).
- WILLIAMS W.F., J.O. JOHNSON, M. LAUTERBACH, B. FAGAN. *J. Dairy Sci.*, 50 : 555 (1967).

## Discussion

*M. Z.M. Bacq.* — Si l'élimination du corps jaune dépend de la synthèse de prostaglandine  $F_{2a}$ , les inhibiteurs de la synthèse de PG (par les anti-inflammatoires non stéroïdiens : indométhacine par exemple) devraient prolonger la vie du corps jaune.

Puisque l'effet d'une seule injection de PG a un effet prolongé sur le corps jaune, alors que sur la pression sanguine, cet effet est très fugace, il semble qu'on doive admettre un *captage* de la PG injectée par le corps jaune. Ce phénomène pourrait être mis en évidence en utilisant une PG marquée.

*M. J. Derivaux.* — Pour répondre à la première question de M. Bacq, je citerai l'expérience suivante due à Blatchley, Danovan et Harton : à un lot de cobayes se trouvant entre le 14<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour du cycle, moment de la plus forte activité lutéale, ces auteurs insèrent dans l'utérus un bloc de paraffine imprégné d'indométhacine tandis qu'un lot témoin ne reçoit que le bloc de paraffine.

Le taux de progestérone ne subit aucune modification et le cycle est bloqué dans le premier lot, tandis que le corps jaune régresse normalement et que le cycle réapparaît dans le second lot.

Quant à l'hypothèse du captage de la prostaglandine par le corps jaune, je pense qu'elle doit être tenue pour une réalité et je crois savoir que quelques expériences à partir de P.G. marquée ont été faites et qu'elles plaident pour cette façon de voir.

*M. M. Herlant.* — L'exposé de M. Derivaux explique enfin l'expérience de Loeb qui sembla si longtemps mystérieuse, suivant laquelle l'ablation de l'utérus chez le cobaye, prolonge de manière pratiquement indéfinie la durée du corps jaune.

*M. P. Lefebvre.* — Après avoir félicité M. Derivaux pour son très intéressant exposé, j'aimerais lui demander si l'expérience cruciale pour démontrer que la prostaglandine  $PGF_{2a}$  pourrait être le facteur lutéolytique d'origine utérine ne consisterait pas à déposer ou à injecter dans la corne utérine ipsilatérale (par rapport à l'ovaire porteur du corps jaune) une petite quantité de  $PGF_{2a}$ , quantité qui serait de beaucoup inférieure à celle injectée par voie systématique. La provocation de la lutéolyse dans ces

conditions et l'absence de lutéolyse lorsqu'une même quantité de prostaglandine est administrée dans la corne controlatérale me sembleraient une élégante confirmation de la thèse défendue par M. Derivaux.

*M. J. Derivaux.* — L'expérience cruciale dont vous parlez a bien été réalisée. En effet, en 1972, Rowson montrait que le dépôt de 0,5 mgr de prostaglandine  $F_{2a}$  dans la corne ipsilatérale à l'ovaire porteur du corps jaune entre le 5<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour du cycle chez la vache déclenchait l'œstrus dans les trois jours. Ce traitement reste sans effet s'il est appliqué entre les jours 1 et 4 du cycle.

D'autres auteurs ont répété les mêmes essais et avec le même succès chez la vache et chez la jument.

En 1973, Tervit, Rowson et Brand ont traité de même manière toute une série de génisses à partir d'une prostaglandine synthétique et obtenu des résultats identiques.

Sur le plan pratique, la méthode du dépôt intra-utérin est plus contraignante et plus difficile à réaliser que l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire et c'est la raison de la préférence actuellement accordée à ces deux voies.

Les quantités injectées sont évidemment beaucoup plus élevées par voie parentérale, 25 mgr, contre 0,5 mgr par voie intra-utérine. Les mêmes constatations ont été faites à partir des 16 aryloxy-prostaglandines.

*M. P. Lefebvre.* — Je vous remercie de ces intéressantes précisions. Un tout dernier commentaire, si M. le Président le permet. En dehors d'une action à distance, je veux dire d'un effet sur l'ovaire, d'une prostaglandine élaborée au niveau de l'utérus, je pense qu'il ne faut pas sous-estimer la possibilité d'une synthèse *in situ*, dans l'ovaire ou dans le corps jaune, des prostaglandines. On sait actuellement, en effet, que plusieurs tissus ou organes, même en dehors de la sphère génitale, peuvent synthétiser des prostaglandines; un bel exemplé en est le tissu adipeux.

*M. J. Derivaux.* — L'hypothèse d'une sécrétion directe de prostaglandine par l'ovaire ne peut être exclue; certains travaux récents plaident d'ailleurs en ce sens.