



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Effets de traitements hormonaux sur le maintien de l'activité cyclique de la brebis texel

Alexandre, Anne

Award date:
1989

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

250889



FACULTÉS UNIVERSITAIRES N.D. DE LA PAIX
NAMUR
FACULTÉ DES SCIENCES

**EFFETS DE TRAITEMENTS HORMONAUX SUR
LE MAINTIEN DE L'ACTIVITE CYCLIQUE DE
LA BREBIS TEXEL.**

Mémoire présenté pour l'obtention du grade
de Licencié en Sciences
biologiques
par

**ALEXANDRE ANNE
1989**

Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix

Faculté des Sciences

Rue de Bruxelles 61 - 5000 NAMUR

Tél. 081/22.90.61 - Telex 59222 facnam-b - Telefax 081/23.03.91

EFFETS DE TRAITEMENTS HORMONAUX SUR LE MAINTIEN DE L'ACTIVITE CYCLIQUE DE LA BREBIS TEXEL.

ALEXANDRE ANNE.

Résumé

Le mouton Texel a une saison de reproduction très courte limitée à la période de jours courts.

Dans la perspective de prolonger cette saison, une meilleure connaissance des différentes hormones intervenant dans la reprise et le maintien de l'activité sexuelle de la brebis est indispensable. Notre travail va dans ce sens. Nous avons étudié les effets de la prolactine (PRL), de la mélatonine et du cortisol. En effet, le modèle endocrinien saisonnier présente une élévation des taux de prolactine et de cortisol et une diminution de la production de mélatonine en jours longs, période d'anœstrus.

Trois groupes de brebis Texel ont été soumis à des traitements au Parlodel[®] (inhibiteur de la sécrétion de PRL), à la mélatonine et à la Métopirone (inhibiteur de la synthèse du cortisol) et leurs résultats sont comparés à ceux d'un groupe témoin sans traitement.

L'arrêt de l'activité ovulatoire et l'influence des traitements sur les sécrétions de PRL, LH et FSH ont été déterminés par dosage radioimmunologique.

Le traitement au Parlodel[®] a été très efficace pour supprimer la sécrétion de PRL. L'établissement de l'anœstrus saisonnier a été tardif mais nous ne pouvons l'attribuer uniquement à l'effet du traitement. Aucun effet sur les sécrétions de FSH et de LH n'a été mis en évidence.

Le traitement à la mélatonine nous a permis de mettre en évidence qu'une exposition prolongée à cette hormone peut provoquer un état réfractaire. Il n'a cependant pas affecté les profils de sécrétion de la LH et de la FSH. Par contre, les fortes concentrations en mélatonine ont provoqué une diminution de la prolactinémie.

Le traitement à la Métopirone n'a pas eu l'effet escompté sur la chute du taux sanguin de cortisol. IL n'a donc pas influencé non plus l'établissement de l'anœstrus ni les profils de sécrétion de PRL, LH et FSH.

Mémoire de licence en Sciences Biologiques

Septembre 1989

Promoteur : R. Paquay

Au terme de ce travail, qu'il me soit permis d'exprimer ma profonde gratitude à mon promoteur Monsieur Paquay qui m'a accueillie dans son laboratoire et m'a permis de réaliser ce travail.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance au Dr. J.L. Bister pour sa disponibilité, ses remarques avisées et ses lectures attentives qui m'ont été d'une aide précieuse, ainsi que pour sa compréhension lors du choix de ce mémoire.

Je voudrais remercier tout particulièrement Madame Chantal Piraux pour son aide, sa constante disponibilité et les conseils qu'elle m'a prodigués tout au long de cette année.

Que tous les membres du personnel du département de Physiologie Animale et du Centre de Recherches Ovines de Faulx-les-Tombes soient remerciés pour l'accueil qu'ils m'ont réservé, pour leur sympathique assistance ainsi que pour la bonne ambiance de travail qu'ils ont su créer au laboratoire.

Je remercie également mes parents qui m'ont permis, par leur confiance et leur aide, d'arriver au terme de ces études; ainsi que mon frère, ma sœur, ma belle-sœur et mon beau-frère pour leurs encouragements et leurs aides multiples.

Enfin, j'exprime ma plus profonde reconnaissance aux nombreuses personnes, amis et membres de la famille, qui m'ont soutenue tout au long de ces années.

ABREVIATIONS.

ACTH	: Adrenalo-Corticotropic Hormone.
As	: Antisérum.
B.G.	: Back ground.
CORT	: Cortisol.
E ₂ ou E _{17β}	: œstradiol 17β.
F.B.	: Feed-back ou boucle de rétroaction.
FSH	: Follicle Stimulating Hormone.
GH	: Growth Hormone ou hormone de croissance.
GnRH = LHRH	: Gonadotrophin Releasing Hormone ou Luteinizing Hormone- releasing Hormone.
H ⁰	: Hormone froide.
H*	: Hormone marquée radioactivement.
hCG	: human Chorionic Gonadotropine.
HIOMT	: Hydroxyindole-O-methyltransferase.
INH	: Inhibine.
LH	: Luteinizing Hormone.
MEL	: Mélatonine.
NAT	: N-acetyltransferase.
N.I.H.	: National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A. .
P ₄	: Progestérone.
PG	: Prostaglandine.
PIH	: Prolactin Inhibiting Hormone.
PRH	: Prolactin Releasing Hormone.
PRL	: Prolactine.
T ₄	: Thyroxine.
TC	: Total Count.
TRH	: Tyrotrophin Releasing Hormone.
TSH	: Tyrotrophin Stimulating Hormone.
8 L/ 16 D	: 8 heures de lumière suivies de 16 heures d'obscurité.
μl	: microlitre = 10 ⁻⁶ l.
μg/ml	: microgramme par millilitre = 10 ⁻⁶ g /10 ⁻³ l.
ng/ml	: nanogramme par millilitre = 10 ⁻⁹ g /10 ⁻³ l.
pg/ml	: picogramme par millilitre = 10 ⁻¹² g /10 ⁻³ l.

INTRODUCTION.....	2.
-------------------	----

PREMIERE PARTIE: REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.

Chapitre I: phénomènes sexuels chez la brebis.

I. Généralités.....	4.
II. Le cycle œstral.....	5.
1. Modifications de l'ovaire.....	5.
* Croissance folliculaire.	
* Formation du corps jaune.	
2. Contrôle endocrinien du cycle.....	6.
a) L'hypothalamus.....	7.
b) L'hypophyse.....	7.
- FSH.	
- LH.	
- Prolactine.	
- Ocytocine.	
c) L'ovaire.....	9.
- Les œstrogènes.	
- La progestérone.	
- L'inhibine.	
d) L'utérus.....	10.
III. L'œstrus.....	13.
- LH.	
- FSH.	
- Stéroïdes.	
IV. Les périodes de transition: premier et dernier cycles	15.
1. Le premier cycle.	
2. Le dernier cycle.	

CHAPITRE II. Implication de trois hormones: prolactine, mélatonine, cortisol dans les phénomènes sexuels de la brebis.

I. Introduction.....	16.
II. La prolactine chez le mouton.	
A. Emission.....	18.
1. Relation avec la photopériode.	
a) Evolution annuelle.	

b) Evolution journalière.	
2. Emission de PRL au cours du premier cycle œstral.....	19.
3. Emission de PRL au cours du cycle œstral.....	20.
4. Emission de PRL au cours du dernier cycle et de l'œstrus.....	20.
5. Emission de PRL pendant la gestation.....	21.
6. Emission de PRL pendant la lactation.....	22.
B. Actions de la prolactine.....	22.
C. Contrôle de la sécrétion de PRL.....	24.
III. La mélatonine chez le mouton.	
A. Sécrétion.....	26.
1. Mode de sécrétion.	
2. Mode de transport.	
3. Métabolisme.	
B. Emission.....	27.
1. Relation avec la photopériode.	
a) Voies impliquées.	
b) Evolution journalière.	
c) Evolution annuelle.	
2. Emission de MEL pendant les différents états reproducteurs de la brebis.....	28.
C. Actions de la Mélatonine.....	33.
1. Sites et mécanisme d'action.	
2. Actions principales.	
D. Contrôle de la sécrétion de MEL.....	35.
E. Relation entre la MEL et la PRL.....	35.
F. Traitements à la Mélatonine.....	37.
1. Modes d'administration.	

- a) Implants.
- b) Administration par voie orale.
- c) Injections.
- d) Bolus.

2. Effets des traitements.....38.

IV. Le cortisol chez le mouton.

A. Sécrétion.....40.

- 1. Synthèse.
- 2. Transport.
- 3. Métabolisme.

B. Emission.....41.

- 1. Emission circadienne.
- 2. Emission annuelle.

C. Actions générales.....42.

D. Contrôle de la sécrétion de cortisol.....43.

E. L'axe surrénalien et la reproduction.....45.

F. Relation entre le cortisol et la prolactine.....46.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.

Buts poursuivis.....48.

Chapitre I: plan expérimental.....48.

Chapitre II: matériel et méthode.....50.

- A. Les animaux expérimentaux.
- B. Les conditions expérimentales.
- C. Prélèvement et conditionnement des échantillons sanguins.
- D. Les traitements.
 - A. Parlodel® L.A.
 - B. Implants de MEL.

C. Métopirone.

E. Les dosages.....	51.
A. Principes des dosages.....	51.
B. Caractéristiques des dosages R.I.A.....	52.
C. Solutions.....	52.
D. Dosage de la PRL.....	53.
E. Dosages des gonadotropines (LH et FSH).....	55.
F. Dosage de la progestérone.....	56.
G. Dosage du cortisol.....	57.

Chapitre III: résultats.

1. Sécrétion de progestérone et arrêt des cycles.....	58.
2. Sécrétion de prolactine.....	60.
a) Evolution générale au cours de l'expérience.....	60.
b) Profil nyctéméral.....	62.
b1: les 5 et 6 janvier 1989.	
b2: les 9 et 10 février 1989.	
b3: les 16 et 17 mars 1989.	
3. Sécrétion de LH.....	66.
4. Sécrétion de FSH.....	69.
5. Sécrétion de cortisol.....	70.

Chapitre IV: discussion.

1. Effets de l'injection de Parlodel®.....	71.
2. Effets de l'implant de Mélatonine.....	73.
3. Effets de l'injection de Métopirone.....	75.

Conclusion.....	76.
-----------------	-----

Références bibliographiques.

INTRODUCTION.

La Belgique ne produit que 20% de la viande ovine vendue sur son marché et l'élevage ovin tend à s'y développer. Chaque éleveur est à la recherche d'une rentabilité maximale de son élevage. Pour augmenter cette dernière, il serait intéressant d'allonger la saison de reproduction du mouton, qui est un animal qui se reproduit en jours courts, soit en avançant l'établissement des premiers cycles, soit en prolongeant les cycles plus tard dans le printemps.

Pour arriver à ce but, il importe de mieux connaître les phénomènes sexuels chez la brebis et particulièrement les mécanismes impliqués dans l'établissement de la saison sexuelle et dans l'établissement de l'anoestrus.

C'est dans ce contexte que se situe notre étude. Nous allons, dans un premier temps, détailler dans une revue bibliographique le cycle œstral, l'anoestrus et les périodes de transitions anoestrus-cycles et cycles-anoestrus. Dans la perspective d'approfondir les connaissances des différentes hormones intervenant dans ces phénomènes et particulièrement dans les périodes de transition, nous détaillerons, dans un deuxième temps, les connaissances actuelles concernant trois hormones: la prolactine, la mélatonine et le cortisol. Il semble, en effet, intéressant de mieux connaître ces hormones et leur influence car c'est peut-être par leur intermédiaire que la photopériode influence la saison sexuelle de la brebis.

C'est également sur ces trois hormones que portera notre étude expérimentale et plus précisément sur leur implication dans l'établissement de l'anoestrus saisonnier chez la brebis Texel. A cette fin, nous utiliserons une substance anti-prolactinique, de la mélatonine, ainsi que de l'anti-cortisol.

PREMIERE PARTIE :
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE .

CHAPITRE I : PHENOMENES SEXUELS CHEZ LA BREBIS .

I. GENERALITES.

La brebis ne se reproduit que pendant une période bien précise de l'année; il s'agit d'une activité sexuelle de type polyoestrus saisonnier.

Les cycles sexuels des brebis adultes débutent entre juillet et octobre et se poursuivent jusque décembre à février sauf si la fécondation a eu lieu.

Le cycle œstral consiste en des transformations cycliques des organes reproducteurs sous l'influence de diverses hormones libérées par différentes glandes endocrines dont les principales sont les gonades, l'hypothalamus, l'hypophyse.

Le but est de libérer les cellules germinales (ovules) et d'en favoriser la fécondation, ceci afin d'amener à la gestation et d'aboutir à la naissance de jeunes qui perpétuent l'espèce.

La gestation dure chez la brebis environ 145 jours. Elle se manifeste par un arrêt des cycles œstraux et des modifications morphologiques et endocriniennes. Le corps jaune est persistant puis son activité est relayée progressivement par le placenta.

L'anœstrus est l'état où la brebis n'est ni cyclique, ni gestante. L'anœstrus est donc défini par l'absence de comportement d'œstrus ou par la non-cyclicité ovarienne bien qu'une certaine croissance folliculaire subsiste.

Nous décrirons plus particulièrement dans ce chapitre deux phases de l'activité sexuelle de la brebis: le cycle œstral et l'anœstrus, ainsi que les périodes de transition entre ces deux phases. Quelques documents serviront de base à cette description: Bister (1980), Jacques (1983), Bister (1988).

II. LE CYCLE ŒSTRAL.

Le cycle œstral de la brebis a une durée moyenne de 17 jours. Des modifications du tractus génital femelle et du comportement apparaissent suivant un rythme bien défini, supportées par les variations de l'activité endocrinienne.

1. Modification de l'ovaire.

Les modifications du tractus génital femelle au cours du cycle œstral ont pour but de produire des gamètes femelles, de favoriser au maximum leur fécondation (descente de l'ovule vers l'ampoule de l'oviducte et montée des spermatozoïdes) et d'assurer la survie de l'embryon dans les premiers jours de son existence.

Les premières modifications que subit l'ovaire sont dues à la croissance folliculaire.

Les follicules primordiaux sont établis dans l'ovaire pendant le développement embryonnaire. L'ovaire de la brebis compte à la naissance de 200 000 à 400 000 follicules primordiaux. Ces follicules contiennent un ovocyte dont la méiose réductionnelle est arrêtée à la première prophase en ce moment.

Ces follicules vont croître en taille et se modifier en structure. Ils vont évoluer en follicules primaires, secondaires, tertiaires puis cavitaires ou de De Graaf.

Les follicules primaires sont constitués d'une ou de deux assises de cellules folliculeuses entourant l'ovocyte I. Une zone pellucide apparaît autour de l'ovocyte.

Les follicules secondaires possèdent plus de deux couches de cellules folliculeuses. L'ovocyte et la zone pellucide augmentent en volume. Comme le follicule grandit, il s'éloigne progressivement du centre de l'ovaire; il possède des couches cellulaires de plus en plus différenciées: la granulosa et la thèque, elle-même divisée en deux couches: externe et interne. Il se transforme ainsi en follicule tertiaire.

Les follicules en croissance forment, par coalescence de petites cavités entre les cellules folliculeuses, un antrum rempli de fluide. Les follicules de De Graaf sont donc caractérisés par un grand antrum dans lequel l'ovocyte, la membrane pellucide et des cellules folliculeuses s'avancent. Le diamètre de l'ovocyte a approximativement doublé quand l'antrum apparaît.

Le passage d'un follicule du stade primaire au stade antral nécessite environ six mois. Mauléon et Cahill (1980) l'ont montré en mesurant l'index mitotique, c'est-à-dire le pourcentage de cellules qui se divisent après traitement à la colchicine.

La croissance folliculaire terminale des follicules de De Graaf est un processus dynamique qui se fait par vagues successives. Une séquence de follicules croissent, régressent et sont remplacés par d'autres grands follicules. En effet, quelques follicules entreprennent des transformations plus ou

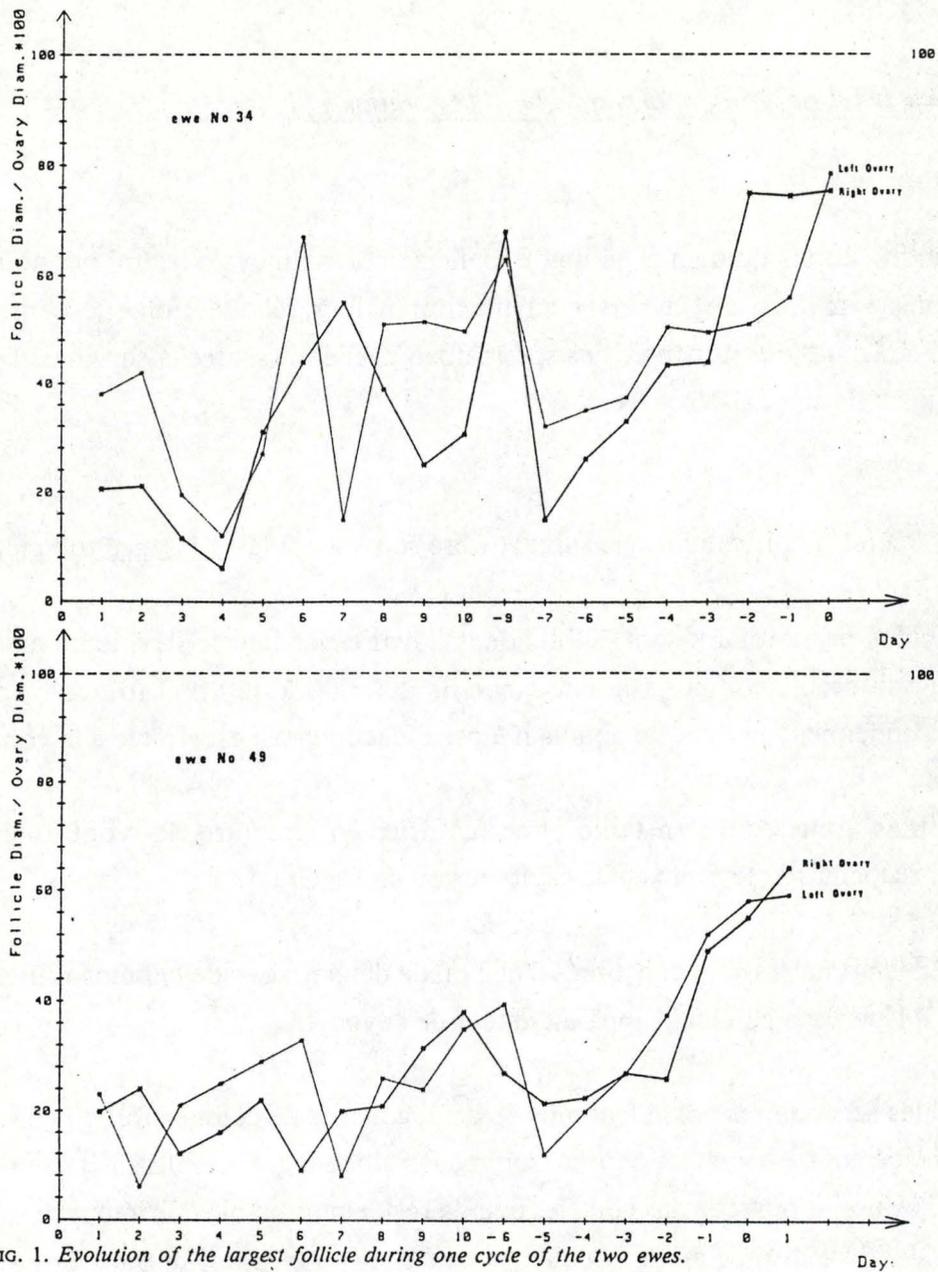


FIG. 1. Evolution of the largest follicle during one cycle of the two ewes.

Fig.1: Croissance folliculaire pendant le cycle sexuel de la brebis (Bister et al., 1983).

moins profondes. Certains arrivent jusqu'au stade préovulatoire mais beaucoup subissent l'atrésie (plus de 99%). Les membranes d'atrésie subsistent pendant un certain temps dans l'ovaire.

Matton et al. (1981) ont bien remarqué ce processus dynamique chez la génisse. Ils ont marqué de grands follicules avec de l'encre de Chine et rapportent que la majorité des grands follicules présents sur l'ovaire au jour 3 (le jour 0 étant le jour de l'ovulation) régressent et sont remplacés par d'autres follicules au jour 8. De plus, la moitié de tous les grands follicules présents au jour 8, ne sont plus les plus gros au jour 13 et ces derniers sont remplacés au jour 18.

Smeaton et al. (1971) en injectant les follicules d'encre de Chine chez la brebis notent au cours d'un même cycle œstral trois vagues de croissance successives. Cette observation a également été faite par Bister et al. (1983) (fig.1). La dernière vague de croissance conduit à l'ovulation. Les follicules ovulatoires sont caractérisés par une reprise de la méiose de l'ovocyte jusqu'en métaphase II, une heure avant l'ovulation. L'ovule se détache de la granulosa, s'entoure de mucus et flotte dans le liquide folliculaire. Au moment de l'ovulation, suite à l'amincissement de la paroi de l'ovaire par les enzymes protéolytiques sécrétés par les cellules folliculaires, le liquide folliculaire se répand dans la cavité péritonéale et l'ovule est capté par le pavillon de l'oviducte.

La formation du corps jaune sur l'ovaire fait suite à l'expulsion de l'ovule. Les couches cellulaires du follicule se réorganisent et se multiplient. Le corps jaune fait saillie à la surface de l'ovaire. Les cellules acquièrent une nouvelle capacité de synthèse hormonale, de la progestérone est sécrétée et passe dans la circulation sanguine grâce à la riche vascularisation du corps jaune. En absence de gestation, il y a disparition progressive du corps jaune à partir de 13-14 jours après l'ovulation. C'est la lutéolyse. La vascularisation diminue fortement, on observe une dégénérescence cellulaire. Cela a pour conséquence une diminution de la synthèse de progestérone. Le rapport E_2/P_4 augmente, ce qui permet une nouvelle maturation folliculaire suivie de l'ovulation.

2. Contrôle endocrinien du cycle.

Les modifications de tout le tractus génital et principalement de l'ovaire sont dépendantes d'un environnement hormonal particulier. Celui-ci est assuré par toute une série de glandes endocrines: l'axe hypothalamus- hypophyse- ovaires et utérus sous l'influence du système nerveux et de stimuli externes.

Avant toute description supplémentaire, il est utile de signaler que trois termes sont fréquemment associés à la description des profils hormonaux (Brinkley, 1981).

- "basal": concentration basale, constante, trouvée le plus souvent dans le sang.

- "pulse": augmentation brusque et de courte durée de la concentration plasmatique en hormone, due à la décharge simultanée de vésicules de stockage par les cellules sécrétrices. Ceci représente le mode d'émission normal de nombreuses hormones.

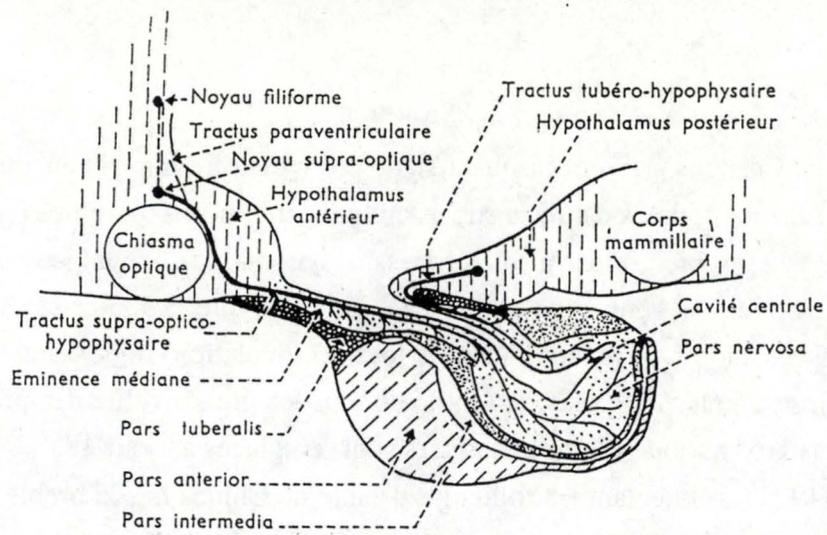


Fig.2: Représentation schématique d'une coupe sagittale faite à travers l'hypothalamus représentant les relations anatomiques du tractus neuro-hypophysaire (Leafa, Coggins, 1972).

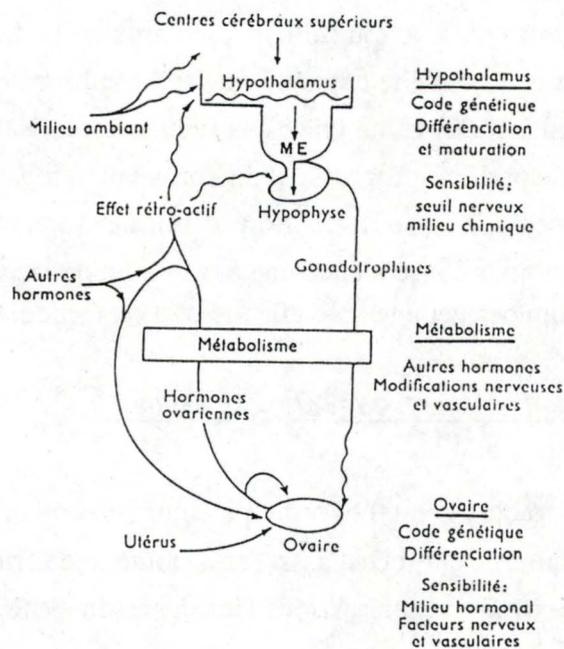


Fig.3: Représentation schématique du circuit hypothalamo- hypophyso- ovarien avec les variables qui peuvent en modifier le fonctionnement. Les flèches en traits ondulés indiquent l'existence d'un caractère rythmique (Lloyd, 1972).

- "surge": augmentation importante de la concentration en hormone provenant d'une sommation de nombreux "pulses".

A) L'HYPOTHALAMUS.

On peut distinguer dans l'hypothalamus deux zones intervenant dans les mécanismes de reproduction. L'aire médiane préoptique serait le centre cyclique du contrôle des sécrétions hormonales et l'hypothalamus ventro-médian constituerait le centre tonique.

L'hypothalamus secrète la GnRH (Gonadotrophin releasing hormone) de façon pulsatile et constante sauf en période ovulatoire. La GnRH est un décapeptide dont la demi-vie dans le sang est estimée à quelques minutes (Vaissaire, 1977b).

La GnRH est libérée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire et est véhiculée par le flux sanguin. Elle stimule la sécrétion d'hormones gonadotropes par l'hypophyse. L'AMPC est impliqué comme médiateur de l'action de la GnRH sur la libération de LH et de FSH.

Le centre tonique assure une sécrétion pulsatile régulière basale de GnRH qui se traduit par un même type de sécrétion basale des hormones gonadotropes hypophysaires et donc des hormones sexuelles. C'est le site d'action des feed-back négatifs exercés par la GnRH elle-même, les hormones hypophysaires et ovariennes.

Le centre tonique, quant à lui, n'est stimulé que quand les conditions hormonales de l'organisme sont favorables. Il subit l'action d'un feed-back positif de taux élevés d'œstradiol entraînant ainsi, lors de l'œstrus, une importante augmentation de la sécrétion de GnRH puis de LH, ce qui déclenche l'ovulation.

B) L'HYPOPHYSE.

L'hypophyse produit entre autres de la FSH, de la LH, de la PRL et de l'ocytocine. La LH et la FSH sont des hormones gonadotropes.

La FSH est sécrétée sous forme de vagues au cours du cycle sauf en phase préovulatoire où on note une décharge plus importante.

Bister et Paquay (1983) montrent une diminution du taux de FSH avant l'œstrus puis une augmentation accompagnant le pic préovulatoire de LH. Celui-ci est suivi d'un second pic post-ovulatoire s'étalant sur 24 à 36 heures. L'inhibition momentanée suivie du second pic est attribuée par Jacques (1983) à une libération massive d'inhibine lors de la rupture du follicule. L'augmentation post-ovulatoire de FSH pourrait jouer un rôle dans le recrutement de follicules pré-antraux (Hansel, 1983).

La période de vagues de sécrétion de FSH est de 5 à 6 jours (Bister, 1980). Le cycle peut donc être partagé en trois vagues de croissance folliculaire.

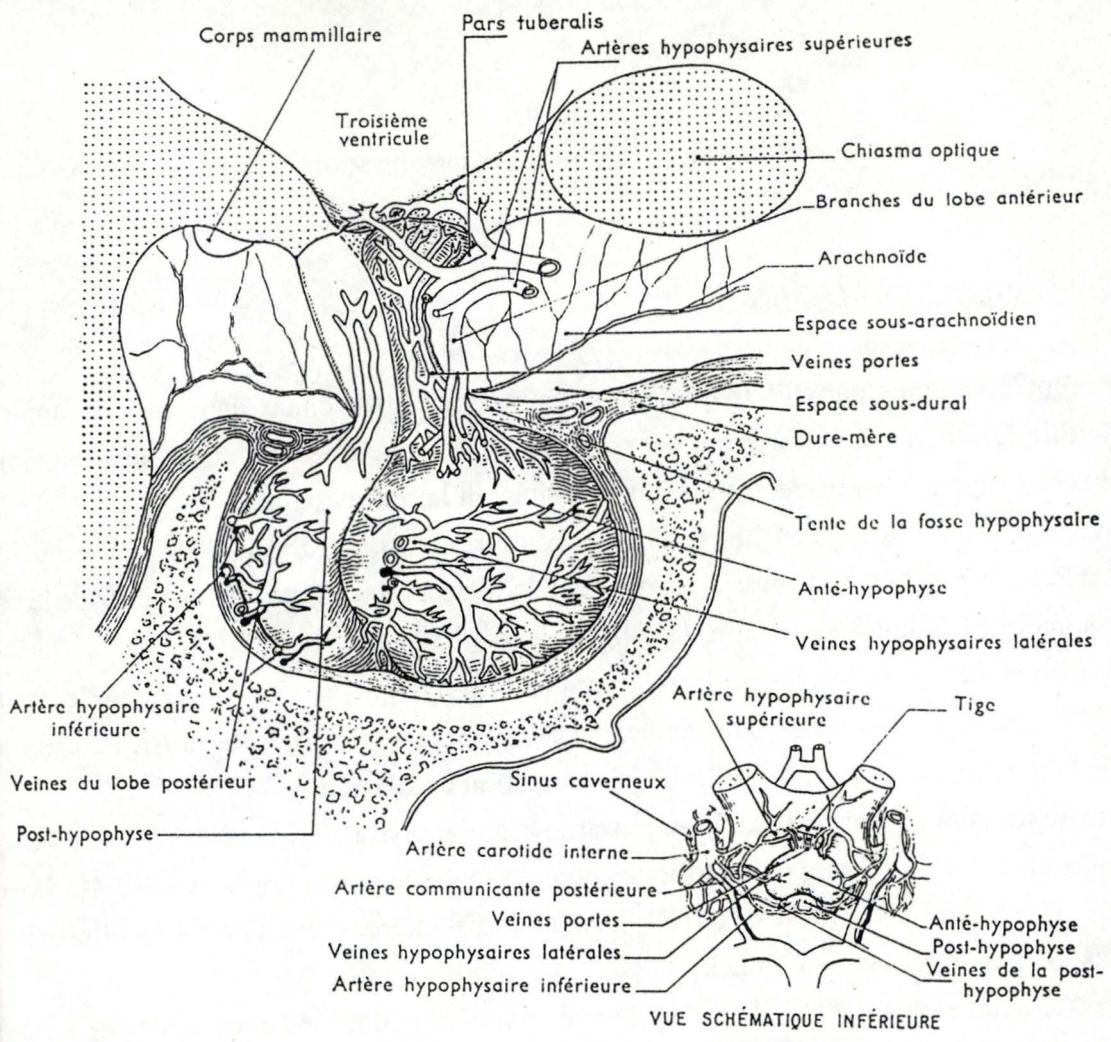


Fig.4: Rapports de l'hypophyse et de ses vaisseaux avec les structures importantes voisines (Daughaday, 1972).

Le taux de FSH fluctue ainsi entre 4 et 10 ng/ml tout au cours du cycle sauf aux jours 0, +1, +2 au cours desquels les niveaux peuvent atteindre 17 ng/ml (Bindon et al., 1980). Bister (1980), quant à lui, trouve une variation des taux de FSH entre 30 et 200 ng/ml, avec les valeurs les plus élevées au jour 0 (150 ng/ml et même 700 ng/ml pour une brebis), mais les résultats sont exprimés en ng d'hormones de référence différentes.

La FSH est, comme son nom l'indique, une hormone stimulant les follicules ovariens. En effet, elle augmente le métabolisme cellulaire et favorise la multiplication cellulaire. Elle augmente également le nombre de récepteurs à la LH à la surface des cellules des follicules, ainsi que les enzymes impliquées dans le mécanisme d'ovulation. Elle a encore une action stimulante sur les mitoses des cellules qui vont former le corps jaune après l'ovulation.

La LH est émise de façon pulsatile et sa sécrétion reste plus au moins constante tout au long du cycle sauf une augmentation du rythme de la pulsativité qui se traduit par un pic en phase préovulatoire.

L'émission tonique de la LH est continue et assure le niveau basal de cette hormone dans le sang. Il s'agit d'une série de pulses dont l'amplitude et la fréquence dépendent du moment du cycle (Baird, 1978; Pelletier, 1983). La fréquence de leur décharge est de \pm un pulse par 2 heures (Jacques, 1983). Baird (1978) observe que cette fréquence est de un pulse par heure en phase folliculaire et seulement un pulse par 3 heures 33 en phase lutéale. Ces pulses sont séparés par des périodes de sécrétion faible et constante: le taux de base. L'intensité des pulses peut atteindre 10 fois le taux de base. Les valeurs du taux de base sont comprises entre 1 et 5 ng/ml (Pelletier et al., 1968; Foster et al., 1974).

L'émission cyclique se traduit par un pic d'une durée de 8 à 20 h (Land et al., 1973; Pelletier et al., 1977). Bister (1980) observe une durée d'environ 12 h chez la brebis Texel et Jacques (1983), une durée de 15 h. L'amplitude de ce pic se situe entre 50 et 150 ng/ml (Niswender et al., 1968; Pelletier et al., 1968-1977), soit de l'ordre de 100 fois le taux de base. Bister (1980) observe aussi un pic d'amplitude pouvant atteindre 200 ng/ml chez la brebis Texel. En fait, ce "surge" est constitué d'un ensemble de "pulses" très rapprochés.

De nombreuses hypothèses ont été émises concernant le contrôle de l'émission de LH au cours du cycle. Elle est soumise bien entendu à l'influence de la GnRH. Elle est également soumise au contrôle de l'œstradiol et de la progestérone.

Nous verrons ces influences en détail lorsque nous examinerons les interactions hypothalamus-hypophyse-ovaires pendant le cycle. Signalons déjà que la P₄ agit en réduisant la fréquence des pulses de LH alors que l'E₂ en réduit seulement l'amplitude (Goodman et al., 1980; Williams et al., 1982). De plus, Goodman (1980) signale que la P₄ détermine le profil de la LH circulante entre les surges de LH dans les cycles successifs tandis que l'E₂, agissant seul pendant la phase folliculaire et de concert avec la P₄ pendant la phase lutéale, établit les limites supérieures et inférieures entre lesquelles la LH fluctue.

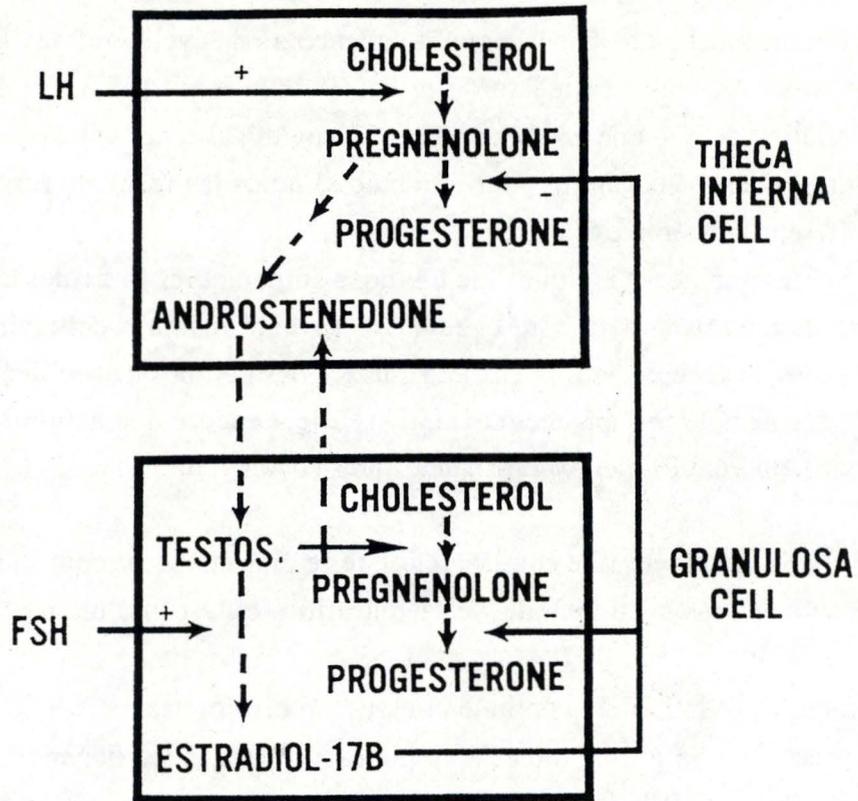


Fig.5: Contrôle de la stéroïdogénèse des follicules préovulatoires bovins (Hansel, 1983).

La LH agit au niveau des follicules où elle stimule les cellules de la thèque qui produisent les androgènes, ceux-ci servant de précurseurs à l'œstradiol sécrété par les cellules de la granulosa. Elle stimule également l'activité du corps jaune, amenant à la production de P_4 par augmentation de l'adénylate cyclase et de l'AMPc. Niswender et al. (1981) proposent la séquence des événements suivante:

- 1) La LH se lie à son récepteur dans la membrane plasmique.
- 2) L'adénylate cyclase est activée et la production d'AMPc se produit.
- 3) La protéine kinase est activée.
- 4) Des enzymes stéroïdogéniques sont phosphorylées.
- 5) Une partie du pont de LH au récepteur est internalisée et dégradée.
- 6) Les récepteurs à la LH sont recyclés via des granules de sécrétion et incorporés dans la membrane plasmique par exocytose.

La LH a une demi-vie plasmatique de ± 15 minutes.

La sécrétion de prolactine (PRL) ainsi que son action seront examinés ultérieurement.

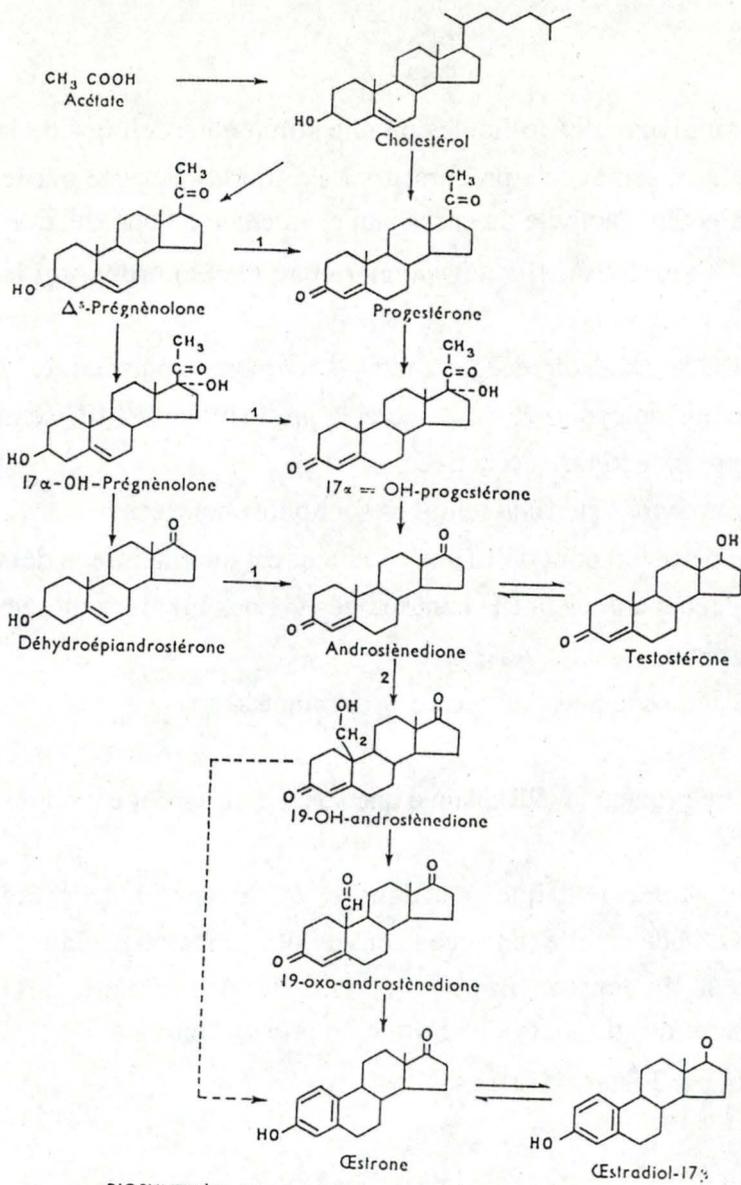
L'ocytocine n'intervient que peu dans le cycle œstral. Elle favorise le déplacement des spermatozoïdes. En effet, elle renforce l'activité des fibres musculaires lisses dont celles du tractus génital. Elle est également impliquée dans le phénomène de lutéolyse, son rôle étant vraisemblablement de stimuler la libération de prostaglandines (PG), notamment de la $PGF_{2\alpha}$ par l'utérus (cité par Bister, 1980).

C) L'OVAIRE.

L'ovaire est soumis à l'influence de la FSH et de la LH. Les follicules produisent des œstrogènes et de l'inhibine et le corps jaune secrète de la progestérone. Ces hormones interagissent sur l'hypothalamus et l'hypophyse, elles stimulent également le développement de l'utérus et du tractus génital.

Le cycle sexuel comprend ainsi deux phases hormonales successives. La phase œstrogénique courte où les taux d'œstrogènes sont croissants simultanément à la croissance folliculaire. La phase progestéronique plus longue est caractérisée par un profil en plateau.

Les œstrogènes sont synthétisés par les cellules de la granulosa des follicules ovariens suite à la stimulation par la FSH. Le plus actif d'entre eux est l'œstradiol 17β (E_2 17β). En fait, aussi bien les cellules de la thèque interne que celles de la granulosa participent à cette synthèse. En effet, les premières synthétisent des androgènes à partir de cholestérol sous l'influence de la LH. Les deuxièmes aromatisent les androgènes en œstradiol sous le contrôle de la FSH (fig.5).



BIOSYNTHESE DES ŒSTROGENES ET DES ANDROGENES

Système enzymatique : 1. 3 β -ol-déshydrogénase
 2. 19-hydroxylase

Fig.6: Biosynthèse des œstrogènes et des androgènes (Lloyd, 1972).

INTRODUCTION.....	2.
-------------------	----

PREMIERE PARTIE: REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.

Chapitre I: phénomènes sexuels chez la brebis.

I. Généralités.....	4.
II. Le cycle œstral.....	5.
1. Modifications de l'ovaire.....	5.
* Croissance folliculaire.	
* Formation du corps jaune.	
2. Contrôle endocrinien du cycle.....	6.
a) L'hypothalamus.....	7.
b) L'hypophyse.....	7.
- FSH.	
- LH.	
- Prolactine.	
- Ocytocine.	
c) L'ovaire.....	9.
- Les œstrogènes.	
- La progestérone.	
- L'inhibine.	
d) L'utérus.....	10.
III. L'œstrus.....	13.
- LH.	
- FSH.	
- Stéroïdes.	
IV. Les périodes de transition: premier et dernier cycles	15.
1. Le premier cycle.	
2. Le dernier cycle.	

CHAPITRE II. Implication de trois hormones: prolactine, mélatonine, cortisol dans les phénomènes sexuels de la brebis.

I. Introduction.....	16.
II. La prolactine chez le mouton.	
A. Emission.....	18.
1. Relation avec la photopériode.	
a) Evolution annuelle.	

b) Evolution journalière.	
2. Emission de PRL au cours du premier cycle œstral.....	19.
3. Emission de PRL au cours du cycle œstral.....	20.
4. Emission de PRL au cours du dernier cycle et de l'œstrus.....	20.
5. Emission de PRL pendant la gestation.....	21.
6. Emission de PRL pendant la lactation.....	22.
B. Actions de la prolactine.....	22.
C. Contrôle de la sécrétion de PRL.....	24.
III. La mélatonine chez le mouton.	
A. Sécrétion.....	26.
1. Mode de sécrétion.	
2. Mode de transport.	
3. Métabolisme.	
B. Emission.....	27.
1. Relation avec la photopériode.	
a) Voies impliquées.	
b) Evolution journalière.	
c) Evolution annuelle.	
2. Emission de MEL pendant les différents états reproducteurs de la brebis.....	28.
C. Actions de la Mélatonine.....	33.
1. Sites et mécanisme d'action.	
2. Actions principales.	
D. Contrôle de la sécrétion de MEL.....	35.
E. Relation entre la MEL et la PRL.....	35.
F. Traitements à la Mélatonine.....	37.
1. Modes d'administration.	

- a) Implants.
- b) Administration par voie orale.
- c) Injections.
- d) Bolus.

2. Effets des traitements.....38.

IV. Le cortisol chez le mouton.

A. Sécrétion.....40.

- 1. Synthèse.
- 2. Transport.
- 3. Métabolisme.

B. Emission.....41.

- 1. Emission circadienne.
- 2. Emission annuelle.

C. Actions générales.....42.

D. Contrôle de la sécrétion de cortisol.....43.

E. L'axe surrénalien et la reproduction.....45.

F. Relation entre le cortisol et la prolactine.....46.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.

Buts poursuivis.....48.

Chapitre I: plan expérimental.....48.

Chapitre II: matériel et méthode.....50.

A. Les animaux expérimentaux.

B. Les conditions expérimentales.

C. Prélèvement et conditionnement des échantillons sanguins.

D. Les traitements.

- A. Parlodel® L.A.
- B. Implants de MEL.

La sécrétion d'œstrogènes se présente au cours du cycle sous forme d'ondes de 1 à 10 ng/ml avec un maximum vers les jours 5, 10, 15. L'élévation au jour 15 se produit pour atteindre des valeurs de 25 ng/ml. Il s'agit du pic préovulatoire qui précède de très peu le pic de LH. Ces résultats ont été obtenus par Hauger et al. (1977) et par Legan et Karsch (1979). Ainsi la concentration en œstrogènes augmente progressivement pendant la phase lutéale et atteint son maximum avant le comportement d'œstrus (Brinkley, 1981).

L'œstradiol agit à tous les niveaux de l'axe hypothalamus- hypophyse- gonades.

Au niveau de l'hypothalamus, cette hormone exerce une action en feed-back négatif sur le centre tonique. La GnRH est ainsi moins sécrétée; la FSH et la LH également. Cela provoque une diminution de la sécrétion d'œstrogènes en conditions normales. Il s'agit d'une autorégulation du système de sécrétion. Cependant quand les concentrations en œstradiol 17β sont nettement plus élevées en période préovulatoire, le centre cyclique de l'hypothalamus est stimulé par un effet en feed-back positif. Cela provoque une réaction en chaîne de type explosif: l'émission de GnRH augmente, celle de LH et de FSH également, ainsi que celle de E2 et ainsi de suite jusqu'à provoquer le pic préovulatoire de LH (Legan, 1977). Ce contrôle au niveau de l'hypothalamus se fait en synergie avec la progestérone.

Au niveau hypophysaire, l'E2 possède également dans les conditions normales un effet feed-back négatif qui ralentit la sécrétion de LH et de FSH.

Au niveau de l'ovaire, l'E2 stimule le métabolisme des follicules favorisant ainsi sa propre production. Cette hormone a également une action lutéolytique. En effet, elle est impliquée dans la stimulation de la libération de PGF 2α . La régression du corps jaune permet alors le plein développement folliculaire et la maturation des follicules (Thimonier, 1979). La prochaine ovulation peut se produire.

Au niveau de l'utérus, l'E2 stimule la production de PGF 2α et est ainsi à l'origine des contractions du myomètre.

Cette hormone intervient également dans le comportement d'œstrus.

La progestérone (P4) est le principal progestagène sécrété par les cellules du corps jaune à partir du cholestérol.

Sa concentration plasmatique est inférieure à 0,04 ng/ml pendant la période préovulatoire. Elle augmente progressivement après l'ovulation et le réarrangement des cellules de la thèque et de la granulosa folliculaire pour atteindre un plafond aux jours 9 et 12. Bister (1980) observe un maximum de l'ordre de 3 ng/ml en phase lutéale chez la brebis Texel. Le taux diminue ensuite brutalement du jour 14 au jour -1. A ce moment, le taux est à nouveau basal.

Le taux de progestérone du sang est un reflet direct du taux d'ovulation (Cahill et al., 1981). La chute de la progestéronémie est la conséquence de la lutéolyse.

La LH est la principale hormone lutéotrophique avec PGE 2 , tandis que l'œstradiol et la PGF 2α sont lutéolytiques. L'administration d'œstradiol 17β à la mi-cycle provoque une lutéolyse prématurée (Haulk et Bolt, 1970)

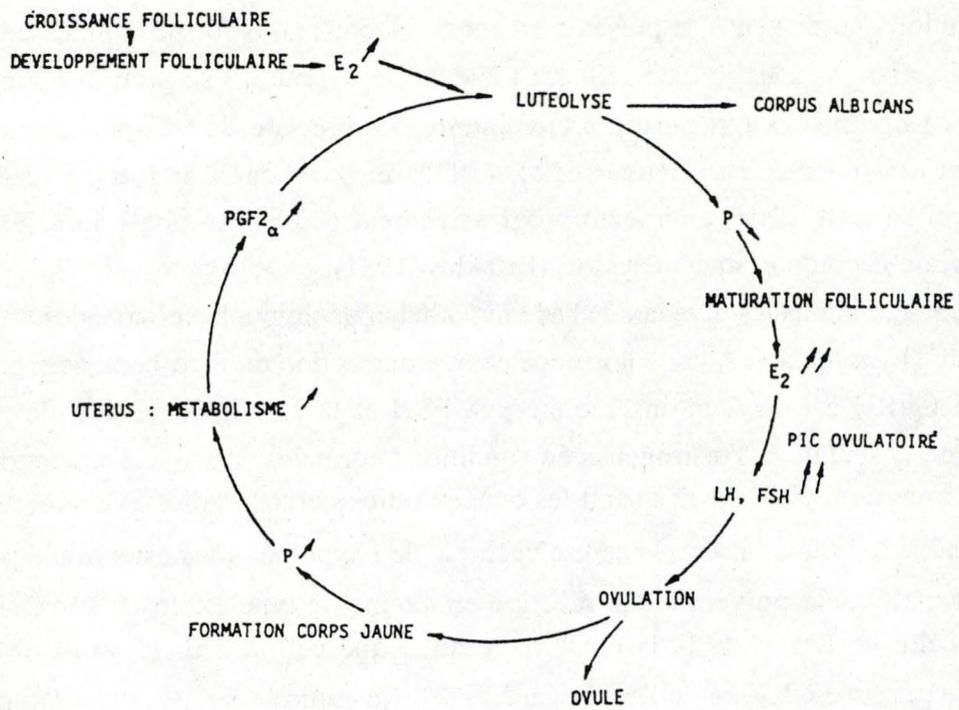


Fig.7: Représentation schématique du contrôle du cycle sexuel chez la brebis (Bister, 1982).

Le rôle de la progestérone est de maintenir un statu quo du système reproducteur. Elle agit aux niveaux hypothalamique et hypophysaire pour en inhiber les sécrétions. Ainsi la P4 peut inhiber la sécrétion tonique de LH pendant le cycle (Hauger et al., 1977). Hauger (1977) émet une hypothèse quant à l'évolution de la sécrétion de LH. Il explique que la sécrétion tonique de LH est augmentée pendant plusieurs jours après le pic préovulatoire de LH car les concentrations sériques en P4 sont trop faibles pour effectuer une action en feed-back négatif sur les décharges pulsatiles de LH. Comme le cycle avance, la P4 est sécrétée plus abondamment par le corps jaune et il y a une intensification de l'effet feed-back négatif. Cet effet pourrait bloquer, selon lui, l'action feed-back positif de l'E2 pendant la phase lutéale. Ainsi, les follicules qui se développent pendant la phase lutéale deviennent nécessairement atrétiques. La dernière vague de croissance des follicules devient apparente pendant les 36h-48h entre la régression du corps jaune et l'établissement du pic de LH; cette période correspond à l'augmentation des concentrations en E2 puis en LH en fin de phase lutéale. La concentration en E2 circulante provenant des follicules devient capable de provoquer l'effet feed-back positif car à ce moment la P4 circulante est faible. Le pic de LH et l'ovulation se produisent et un nouveau cycle commence.

Au niveau de l'utérus, la progestérone provoque une inhibition des contractions, un développement de l'endomètre, une augmentation du métabolisme rendant ainsi l'utérus capable de produire des quantités lutéolytiques de PGF₂α.

La progestérone agit également au niveau du système nerveux central pour faciliter le déclenchement du comportement d'œstrus par l'œstradiol.

L'inhibine (INH) est une autre hormone sécrétée par l'ovaire. Il s'agit d'une substance non stéroïdienne, de nature protéique, inactivée par la chaleur et les enzymes protéolytiques. Elle agirait au niveau de l'axe hypothalamus- hypophyse- ovaires par des mécanismes de feed-back négatif.

D) L'UTERUS.

L'utérus produit des quantités appréciables de prostaglandines, principalement de PGF₂α et de PGE₂. La PGE₂ est une hormone lutéotrope, elle stimule le développement du corps jaune et la production de P4. La PGF₂α est, quant à elle, lutéolytique et agit en synergie avec l'E₂; elle bloque les récepteurs cellulaires à la LH (Bister, 1982).

Ces deux hormones sont transférées de la veine utérine à l'artère ovarienne par un échange à contre-courant à travers les parois des vaisseaux aréolés et atteignent ainsi l'ovaire (Mc Cracken et al., 1971). La PGF₂α provoque une diminution du flux sanguin vers l'ovaire. Des études morphologiques indiquent que la PGF₂α affecte le composant vasculaire du corps jaune, provoquant un gonflement des cellules endothéliales et une diminution de perfusion (Hansel, 1983).

Elles agissent également sur la contractibilité des muscles du tractus génital. La PGE₂ provoque des mouvements descendants tandis que la PGF₂α stimule le déplacement de l'oeuf et des

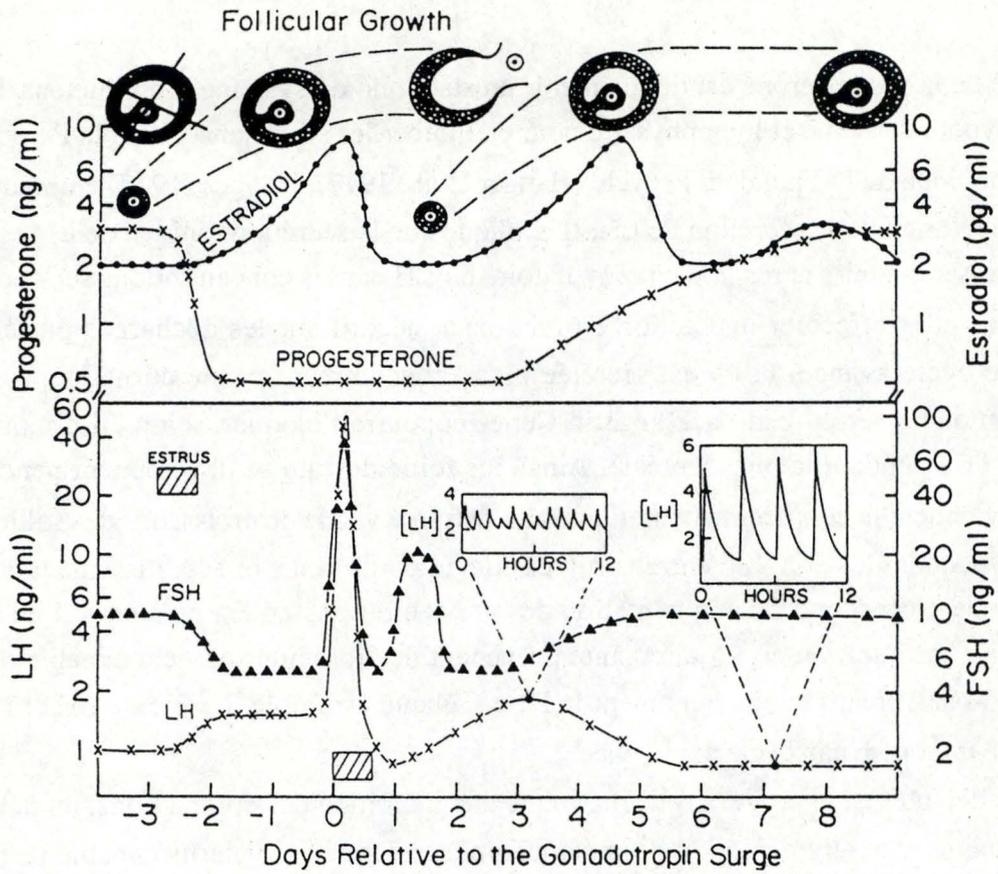


Fig 8: Représentation schématique des changements folliculaires et endocriniens de la régression lutéale au rétablissement du corps jaune chez la brebis (Hansel, 1983).

spermatozoïdes au niveau de l'utérus et de l'oviducte pendant la phase œstrale et provoque des contractions descendantes de l'utérus pendant la lutéolyse.

III. L'ANŒSTRUS.

L'anœstrus est un état caractérisé par un arrêt de l'activité cyclique sexuelle.

On peut distinguer plusieurs types d'anœstrus selon leur cause: l'anœstrus prépubertaire, l'anœstrus saisonnier, l'anœstrus post-partum et de lactation, l'anœstrus de gestation, l'anœstrus pathologique.

Dans ce travail, seul l'anœstrus saisonnier nous intéresse. Il s'agit de la période qui s'étend entre deux périodes de reproduction. Pour la brebis Texel, cette période se situe entre février- mars et août- septembre mais elle est variable selon la race (Jeffcoate et al., 1984). Il semble qu'il s'agisse d'un phénomène d'adaptation de façon à ce que les jeunes naissent au moment de l'année le plus propice à leur survie. En effet, si la fécondation a lieu en octobre, le jeune naît en mars, quand la végétation commence à se développer à nouveau après le repos hivernal.

L'anœstrus saisonnier chez la brebis est associé à une absence d'ovulation cependant qu'une certaine croissance folliculaire existe toujours, peut-être un peu ralentie; tous les follicules qui se développent subissent ensuite l'atrésie. Il n'y a pas de manifestation comportementale d'œstrus. Une certaine activité sécrétrice se maintient. Ainsi, l'hypophyse sécrète toujours de la LH mais avec une fréquence réduite (Karsch et Foster, 1980) (environ un pulse toutes les 8h) (Scaramuzzi et Baird, 1979). La LH est sécrétée à un niveau basal (<5 ng/ml) mais présente une émission assez irrégulière et quelques petits pics sporadiques (Walton et al., 1977). Bister (1980) observe des taux situés entre $2,7 \pm 1,3$ ng/ml et $3,7 \pm 1,1$ ng/ml. Les pics sont le reflet de l'émission tonique ou le signe d'une ovulation silencieuse. Chaque pulse de LH provoque, en effet, une augmentation de la libération d'œstradiol par les follicules ovariens (Mc Neilly, 1982).

La sécrétion de FSH présente au cours de l'anœstrus des taux semblables à ceux observés pendant le cycle (Bister et Paquay, 1983). L'anœstrus léger serait, d'après Oussaid (1983), caractérisé par des concentrations plasmatiques élevées et la présence d'un rythme circadien alors que l'anœstrus profond serait caractérisé par des concentrations plasmatiques de FSH faibles.

Les stéroïdes présentent une sécrétion basale. Les taux d'œstrogènes sont situés entre 6 et 12 ng/ml: ils sont inférieurs à 0,5 ng/ml en ce qui concerne la progestérone.

De nombreuses expériences tendent à montrer que la disparition des phénomènes cycliques provient d'une perte du mécanisme de feed-back (F.B.) positif entre l'E₂ et la LH (Mc Neilly, 1982; Legan et al., 1977). En effet, l'E₂ n'est pas sécrété de façon suffisante pour exercer l'effet F.B. positif; seul l'effet F.B. négatif est possible.

L'ovulation peut être induite en anœstrus entre les jours 2 et 4 après le traitement à la GnRH. Certains follicules de la brebis en anœstrus peuvent donc être recrutés pour les étapes finales de la maturation (Mc Natty et al., 1982). La non-cyclicité ovarienne implique dès lors une sécrétion inadéquate de GnRH (Wright, 1983). Il est donc évident que la réceptivité de l'hypothalamus est complètement modifiée pendant l'anœstrus. Il semble que la mélatonine et la prolactine soient impliquées dans ce changement. Nous détaillerons les actions de ces deux hormones plus loin. En tout cas, ces altérations reflètent des actions de la photopériode.

Meyer (1986) a analysé le mode d'action de la photopériode au niveau hypothalamique. Il avait suggéré déjà en 1984 que pendant l'anœstrus, un seul groupe de neurones sensibles à l'œstradiol est activé et qu'il supprime les pulses de GnRH, alors que l'œstradiol n'a pas cet effet en période de reproduction quand le système de neurones est supposé être inactif. Les neurones catécholaminergiques pourraient être les médiateurs des actions stéroïdo-dépendantes de la photopériode d'anœstrus. En effet, des antagonistes dopaminergiques et alpha-adrénergiques peuvent augmenter la LH, cela par blocage spécifique des récepteurs. Ils sont inactifs pendant la période de reproduction.

Il pourrait exister des actions de la photopériode indépendantes des stéroïdes. En effet, Goodman et al. (1982) et Robinson (1983) observent une diminution de la fréquence des pulses de LH chez les animaux ovariectomisés pendant l'anœstrus. Dans ce cas, c'est la sérotonine et les récepteurs sérotoninergiques qui seraient impliqués (Meyer, 1986).

Legan (1977) suggère que l'anœstrus n'est pas un état de non-fonctionnement passif mais plutôt une période d'inhibition active du mécanisme contrôlant la sécrétion tonique de LH.

IV. LES PERIODES DE TRANSITION: PREMIER ET DERNIER CYCLES.

1. Premier cycle .

La reprise de la cyclicité ovarienne avec l'ovulation se fait généralement chez la brebis Texel vers août-septembre, quand la photopériode, c'est-à-dire la durée d'éclairement quotidienne, diminue. Les concentrations en PRL diminuent également à ce moment.

Le premier cycle est caractérisé par le pic ovulatoire de LH. Walton et al. (1977) ont observé que chez la brebis Clun-Forest, ce premier pic ovulatoire est précédé de 5 jours par un autre pic semblable. Ces deux pics marquent le début de la période de cyclicité normale. Bister (1980) a fait la même observation chez la brebis Texel.

La sécrétion de FSH ne semble pas modifiée avec la reprise des cycles si on excepte les pics de FSH associés aux pics ovulatoires de LH.

Le taux de progestérone, basal pendant l'anœstrus, commence à augmenter suite à la lutéinisation des follicules ovariens parvenus à l'ovulation.

La reprise des cycles peut se produire quand la sensibilité hypothalamique au F.B. négatif de l'œstradiol diminue à la fin de l'anœstrus, lors de l'établissement de jours courts (Legan et al., 1980). Des augmentations soutenues de LH et de E₂ deviennent à nouveau possibles et le seuil permettant à l'E₂ de provoquer la décharge préovulatoire de LH par F.B. positif diminue. De cette façon, la cyclicité serait rétablie (Karsch et al., 1980).

2. Le dernier cycle .

Les cycles se terminent par un pic de LH très faible le jour de l'ovulation. Celle-ci se produit néanmoins et est précédée de la hausse du taux d'œstrogènes et du comportement d'œstrus; le corps jaune produit normalement de la progestérone (Rawlings et al., 1974). Bister observe un dernier pic de LH d'amplitude normale mais qui n'est suivi que par une faible sécrétion de P₄, d'une durée de 5 à 6 jours. Legan et Karsch (1979), quant à eux, n'observent de pic ni de LH ni de P₄ après le dernier cycle normal.

En fin de période de reproduction, la production et l'émission sinusoïdale de FSH ne semble pas affectée (Bister, 1980).

A la transition vers l'anœstrus, la réponse à l'E₂ (F.B. négatif) augmente et reste élevée pendant tout l'anœstrus. Les jours longs augmentent la sensibilité au F.B. négatif de l'E₂ (Legan, 1980). Cela se passe en synergie avec la P₄. En effet, celle-ci exerce un effet F.B. négatif sur l'hypothalamus. L'E₂ n'atteignant pas le seuil pour la décharge de LH par manque de stimulus adéquat, l'ovulation ne se produit pas après que le dernier corps jaune de la saison de reproduction ait régressé.

CHAPITRE II: IMPLICATION DE TROIS HORMONES: PROLACTINE, MELATONINE, CORTISOL DANS LES PHENOMENES SEXUELS DE LA BREBIS.

I. INTRODUCTION.

Grâce à la description des phénomènes sexuels chez la brebis, nous nous rendons compte que le passage de la saison de reproduction à l'œstrus et vice-versa se produit lorsque la durée d'éclairement journalière commence à augmenter et à diminuer respectivement.

La photopériode joue un rôle essentiel dans ces transformations. Yeates fut le premier en 1949 à décrire cette influence. Depuis lors, beaucoup de chercheurs ont essayé de mieux comprendre ce phénomène. Ils ont soumis des brebis à un traitement photopériodique et ont remarqué qu'il y avait ainsi moyen d'induire l'œstrus chez la brebis, même à contre saison, par une diminution de la photopériode ou d'arrêter prématurément la saison d'activité sexuelle par une augmentation brutale de la photopériode (Means et al., 1959; Wilson et al., 1961; Mauléon, 1962; Clegg et al., 1964; Ducker et al., 1970a, 1970b, 1972; Ortavant, 1974; Bister, 1980). Il est même possible d'induire deux saisons sexuelles par an en rythme lumineux semestriel (Mauléon, 1962; Williams, 1970).

Une fois ce fait établi, les recherches ont été dirigées vers les hormones impliquées dans ce phénomène.

Pelletier (1969) a étudié l'action du photopériodisme sur la sécrétion et l'excrétion de LH. Il remarque des variations saisonnières de concentration de cette hormone dans l'hypophyse avec un maximum en juin, c'est-à-dire en fin de jours longs croissants et avant le début de la saison sexuelle. Il propose que la lumière stimulerait la décharge de LH tandis que l'obscurité permettrait son stockage. Ortavant (1964) arrive aux mêmes conclusions.

Comme nous l'avons expliqué, l'action de la lumière se situe probablement au niveau hypothalamique. L'hypothalamus est un véritable carrefour entre le système nerveux et l'appareil endocrinien. Il reçoit des informations provenant de tous les sens (visuelles directes, olfactives et auditives via d'autres formations) (Vaissaire, 1977).

Legan et al. (1977) proposent que les changements saisonniers des gonadotropines dépendent d'un feed-back des stéroïdes sexuels au niveau hypothalamique, reflétant peut-être la base du mécanisme par lequel la photopériode contrôle le reproduction saisonnière de la brebis.

Karsch et al. (1980) observent chez la brebis Suffolk des changements de fréquence et d'amplitude des décharges de LH indépendantes des stéroïdes. Cela pourrait signifier une action directe de la

photopériode sur le centre de contrôle tonique par des mécanismes n'impliquant pas l'action d'hormones stéroïdiennes.

Dans la perspective d'étendre la connaissance des différentes hormones intervenant dans la reprise et le maintien de l'activité sexuelle de la brebis, nous étudierons les effets de la prolactine, de la mélatonine et du cortisol. Ces trois hormones varient en concentration sérique en fonction de la photopériode. Peut-être est-ce par leur intermédiaire que la photopériode régule l'activité sexuelle saisonnière chez la brebis?

Nous commencerons par décrire l'état des connaissances actuelles par une revue bibliographique de ces hormones. Nous nous attarderons sur le mode de sécrétion de ces hormones, leur relation avec la photopériode, leurs actions et le contrôle de leur sécrétion chez le mouton.

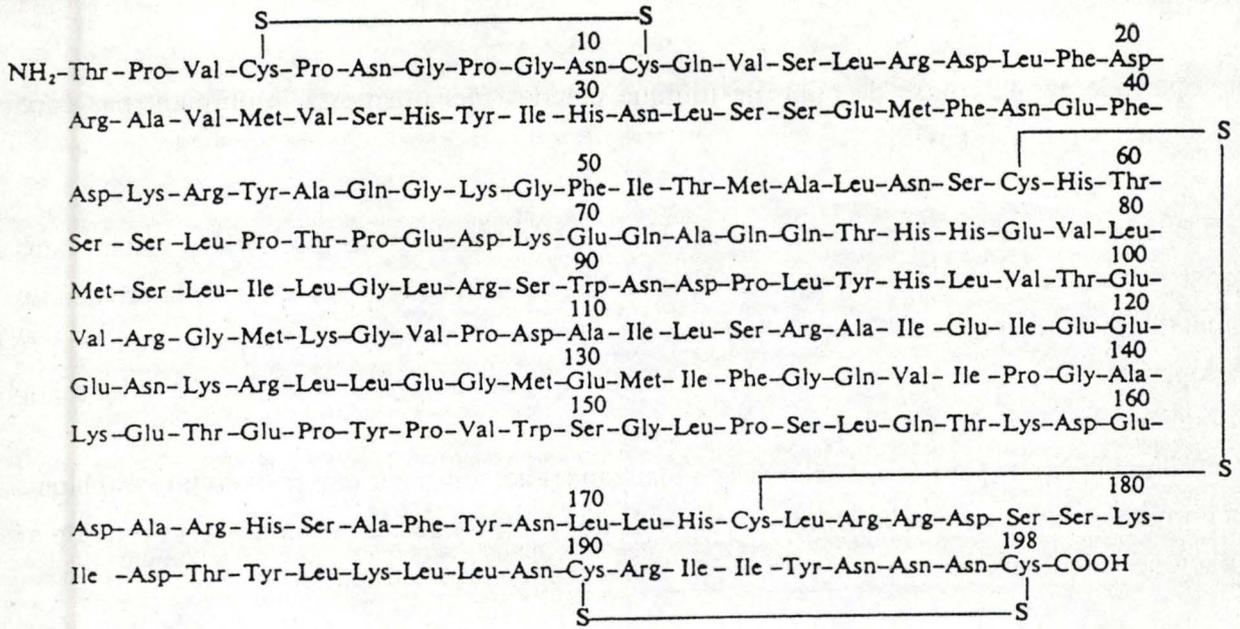


Fig.9: Structure primaire de la prolactine ovine (Li et al.,1970).

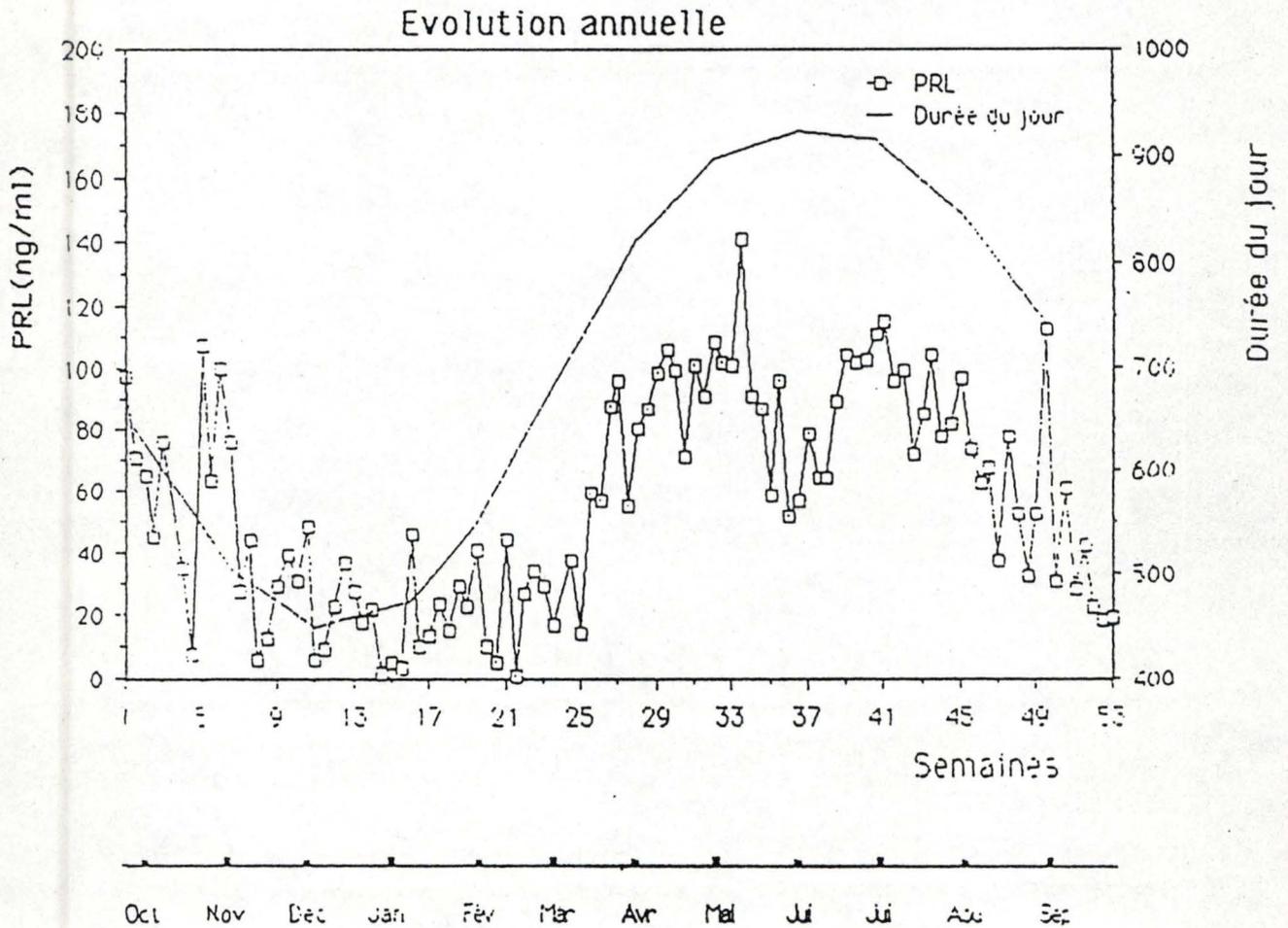


Fig.10: Evolution moyenne de la concentration en prolactine plasmatique au cours de l'année chez des brebis isolées du bélier (Piroux, 1988).

II. LA PROLACTINE CHEZ LE MOUTON.

La PRL est une hormone synthétisée par les cellules mammatropes de l'adénohypophyse.

La prolactine ovine est constituée d'une chaîne polypeptidique unique avec trois ponts disulfures.

La figure 9 représente sa séquence complète.

Une fois émise, cette hormone a une demi-vie plasmatique limitée à 30 minutes chez l'homme et à 20-21 minutes chez le mouton.

La description de l'émission de PRL selon les états reproducteurs de la brebis est basée sur le travail réalisé par Piraux (1986).

A. Emission.

L'émission de la PRL montre des rythmes nycthéral et annuel variables selon l'état physiologique reproducteur de la brebis.

1. RELATION AVEC LA PHOTOPERIODE.

a) Evolution annuelle.

Des études réalisées sur des brebis en anœstrus montrent que les valeurs maximales de concentration en PRL sont observées en juillet (> 250 ng/ml) et que les valeurs minimales sont relevées en septembre (< 50 ng/ml). La figure 10 montre l'évolution de la PRL au cours de l'année. Si on superpose à ce graphique la courbe d'évolution annuelle de la photopériode, on remarque une corrélation étroite entre ces deux évolutions. La PRL est faiblement émise en période de jours courts; cette émission devient de plus en plus élevée au fur et à mesure que la durée d'éclaircissement journalière s'accroît.

Munro et al. (1980) trouvent des résultats semblables. Ils émettent l'hypothèse que l'épiphyse est l'important intermédiaire de l'action de la photopériode sur la sécrétion de PRL chez la brebis, via la sécrétion de mélatonine. En effet, la pinéalectomie influence profondément le profil circa-annuel de sécrétion de PRL et conduit à une abolition de la relation entre la photopériode et la sécrétion de PRL.

b) Evolution journalière.

La figure 1.1 représente l'évolution moyenne de la concentration en PRL à quatre moments de la journée pendant le cycle œstral chez la brebis Texel au mois de novembre. On remarque une très grande variabilité des résultats. Cependant, les concentrations en PRL à 9h du matin sont plus faibles que celles de 15, 21 et 3 h.

Walton (1980) montre que chez les brebis en jours longs, le taux de PRL montre une variation diurne marquée. La concentration en PRL augmente pendant la période d'obscurité et diminue pendant le début de la période de lumière.

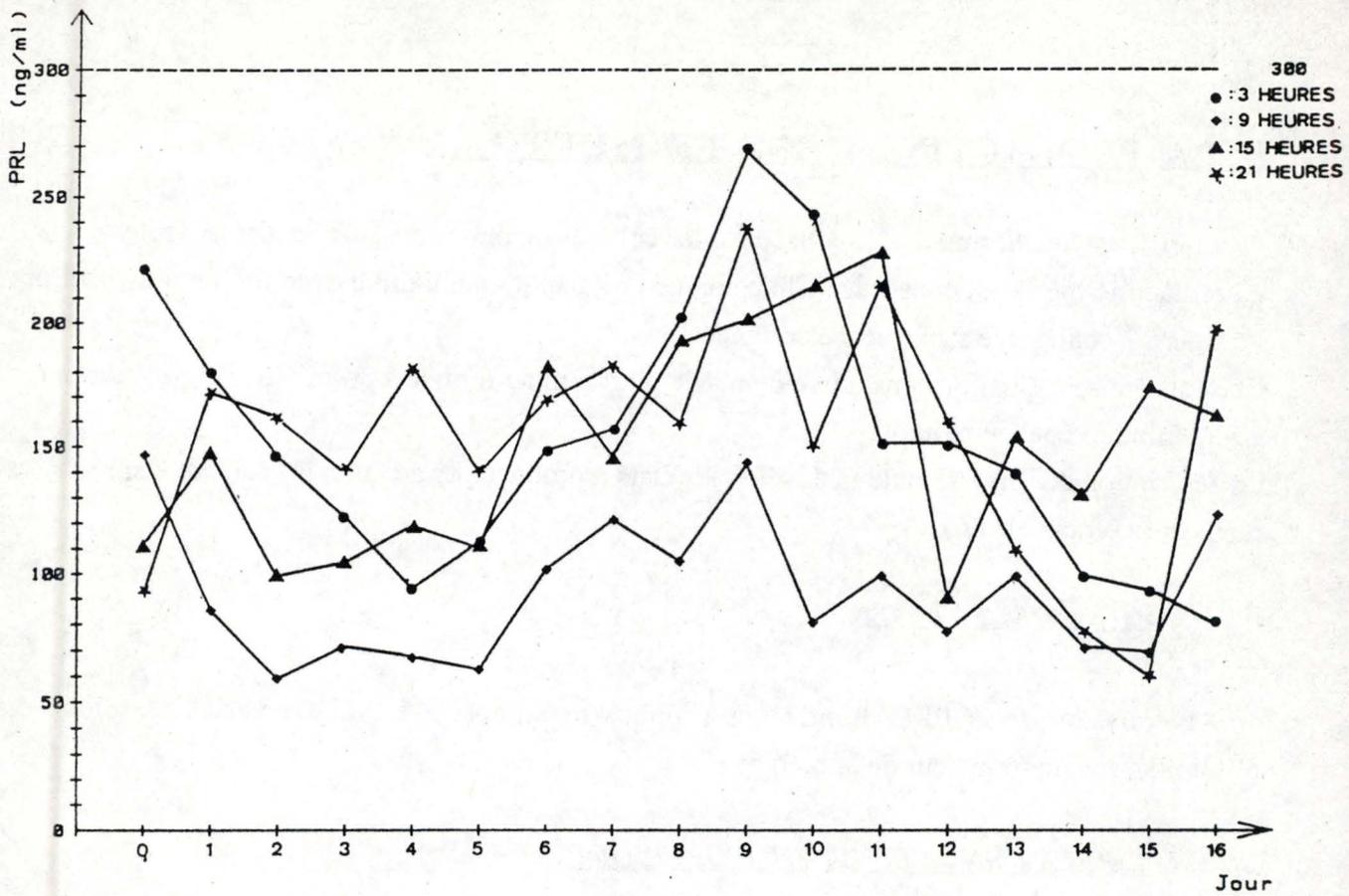


Fig.11: Evolution moyenne de la concentration en prolactine à 4 moments de la journée pendant le cycle œstral chez la brebis Texel.
 Le jour 0 du cycle a été défini sur base du pic de LH. Le moment de l'ovulation est attendu 30 heures plus tard (Piraux, 1986).

2. EMISSION DE PRL AU COURS DU PREMIER CYCLE ŒSTRAL.

Les données relatives à l'émission de PRL au cours du premier cycle œstral sont assez contradictoires.

Pour Walton et al. (1977), le premier cycle œstral coïncide avec une diminution des concentrations de PRL lors du passage en photopériode réduite. Il suggère que le retour à l'œstrus et à la reproduction saisonnière, chez la brebis Clun- Forest, peut être amené par le retrait de l'effet antigonadotrophique exercé par une augmentation des concentrations en PRL pendant les jours longs du printemps et de l'été.

Kann et al. (1977) pensent que la PRL diminue la réponse de la LH aux œstrogènes et que cela pourrait expliquer le changement de sensibilité de l'hypothalamus au feed-back positif de l'œstradiol. Ainsi, Legan et al. (1977) qui ont également observé cette variation dans les taux de PRL lors du passage des cycles à l'anœstrus et vice-versa, la tiennent pour responsable de ces changements.

D'autres constatations contestent au contraire l'intervention de la PRL dans ce phénomène.

Land et al. (1980) ont traité des brebis avec de la bromocryptine (CB154) qui est un inhibiteur de la synthèse de la PRL. Ils n'ont observé d'augmentation ni de la sensibilité des brebis au feed-back positif de l'œstradiol ni du nombre d'animaux ovulant.

Wright (1981) a également étudié la relation entre les niveaux de PRL et l'inhibition de l'œstradiol 17β sur la libération de LH. Il conclut à une absence de relation entre ces facteurs.

Webster et Haresign (1983) étudient le comportement reproducteur de races montrant des caractéristiques saisonnières différentes. Ils remarquent que les changements temporels de PRL sont identiques pour les différentes races bien que celles-ci soient entrées en œstrus à différents moments de l'année. Ils en concluent que soit la PRL n'est pas impliquée dans le contrôle de la saison de reproduction, soit les races ont des sensibilités très différentes aux concentrations en PRL, au moins au début de la saison de reproduction.

3. EMISSION DE PRL AU COURS DU CYCLE ŒSTRAL.

L'émission de PRL montre deux vagues au cours du cycle œstral de la brebis Texel (fig. 12). On observe une augmentation de la concentration plasmatique pendant les jours 16 à 1 avec des valeurs moyennes pouvant approcher 150 ng/ml. Ensuite une diminution se produit jusqu'au jour 5 avec des valeurs de 110 ng/ml.

La deuxième vague s'observe des jours 6 à 11, elle est donc plus étalée que la précédente et les valeurs moyennes maximales peuvent dépasser 200 ng/ml. Du jour 12 au jour 15, on observe une diminution de la prolactinémie. Au jour 15, la concentration est de l'ordre de 100 ng/ml (Piroux, 1986).

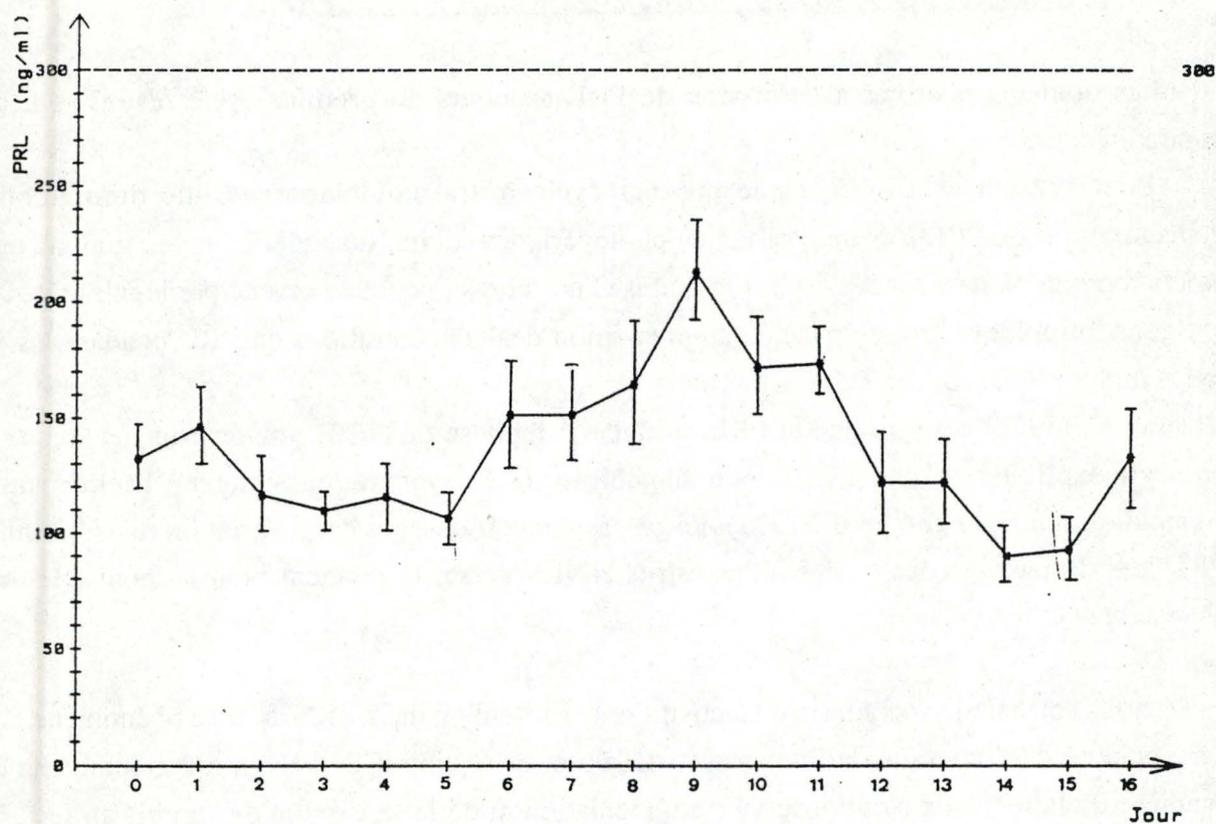


Fig. 12: Evolution moyenne journalière de la concentration en PRL plasmatique pendant le cycle œstral chez la brebis Texel. Chaque trait vertical représente l'écart-type autour de la moyenne.

Le jour 0 du cycle a été défini sur base du pic de LH. Le moment de l'ovulation est attendu 30 heures plus tard (Piriaux, 1986).

Une augmentation de la concentration en PRL sérique apparaît donc en période ovulatoire et pendant la phase d'activité maximale du corps jaune. Ces résultats confirment les observations rapportées par Mc Neilly (1980) selon lesquelles l'émission de PRL augmente après la régression lutéale et se maintient jusqu'à la fin de la décharge ovulatoire de LH.

Davis et Berger (1980) ont étudié la libération circadienne de PRL chez des brebis cycliques. Ils observent une fluctuation des concentrations. Elles sont faibles à la mi-journée pendant la phase lutéale et elles augmentent en phase folliculaire.

Cependant, Mc Neilly (1980) pense que la PRL n'est pas impliquée dans ce changement de concentration en LH. Cela est suggéré par le fait que, chez la brebis cyclique, la concentration en LH, l'ovulation et la fonction lutéale ne sont pas affectées par la suppression de la PRL avec le CB₁₅₄.

Les rôles de la PRL dans le cycle œstral sont sujets à de nombreuses discussions. L'implication de cette hormone dans le contrôle de la maturation folliculaire, dans la croissance du corps jaune ou dans la lutéolyse est soutenue par certains chercheurs et réfutée par d'autres.

4. EMISSION DE PRL AU COURS DU DERNIER CYCLE ET DE L'ANŒSTRUS .

Le dernier cycle se produit au début de la période de croissance de la photopériode. Or à ce moment, la concentration en PRL commence à augmenter dans la circulation sanguine de la brebis Texel.

De nombreuses controverses existent concernant le rôle de la PRL dans l'établissement de l'anœstrus saisonnier. Ainsi Worthy et al. (1983) étudient le moment d'établissement de l'anœstrus saisonnier chez les brebis Dorset Horn (saison de reproduction longue) et Wesh Mountain (saison de reproduction courte) placées sous photopériode artificielle 8L/16D (8 Light / 16 Darkness = 8 heures de lumière suivies de 16 heures d'obscurité) puis changées brusquement vers une photopériode de jours longs 16L / 8D. Ils remarquent que l'établissement de l'anœstrus saisonnier est avancé chez brebis mises en jours longs. Chez les brebis ovariectomisées portant un implant d'œstradiol 17 β , les concentrations en LH restent basses. La concentration en PRL, par contre, subit une augmentation immédiate et soutenue chez les brebis en jours longs. Chez les brebis en jours courts, elle reste basse et il y a quand même établissement de l'anœstrus saisonnier à un moment donné. Ils concluent que la PRL n'est pas le véhicule majeur par lequel les changements saisonniers de la sensibilité hypothalamique aux effets feed-back négatifs de l'œstradiol sont produits. Walton et al. (1980) pensent également qu'il est peu probable que l'hyperprolactinémie saisonnière soit la seule responsable de l'anovulation.

Mc Neilly et al. (1982), quant à eux, ont remarqué que la concentration en PRL durant l'anœstrus, chez la brebis Finnish Landrace x Merino était 2 à 10 fois plus élevée que celle trouvée

pendant la saison de reproduction. Ils suggèrent que ces taux élevés pourraient être impliqués dans la réduction du développement folliculaire de l'ovaire et que l'effet inhibiteur de la PRL sur l'ovaire pourrait être surpassé, chez le mouton, par une stimulation adéquate de LH.

Jackson et Davis (1979) pensent qu'une augmentation de la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire de la brebis par les œstrogènes pendant l'anœstrus peut résulter en une sécrétion accrue de PRL et affaiblie de LH. Cette augmentation de la prolactinémie serait, selon eux, un symptôme de l'anœstrus saisonnier plutôt qu'une cause.

Cependant, on n'est pas encore parvenu jusqu'à présent à établir une relation claire entre une prolactinémie élevée et l'anœstrus saisonnier chez la brebis.

5. EMISSION DE PRL PENDANT LA GESTATION.

Bien que la gestation ne soit pas un état étudié dans notre travail, il me paraît utile de décrire, à titre indicatif, l'émission de prolactine à ce moment.

Les taux de PRL sont faibles pendant les trois premiers mois de la gestation (3-18 ng/ml). Ils augmentent ensuite progressivement pour atteindre 80-90 ng/ml aux jours 130-140. Mais cette augmentation est très variable selon les brebis et la saison de gestation. En fin de gestation, les taux augmentent encore jusque 150 à 200 ng/ml au jour -3, 700 ng/ml 24h avant la parturition et jusque 1000 ng/ml quelques heures plus tard. Cette valeur retombe ensuite à 450 ng/ml au moment de la parturition (Kann et Denamur, 1974, cités par Piraux, 1986).

6. EMISSION DE PRL PENDANT LA LACTATION.

Les concentrations en PRL sont également extrêmement variables (de 50 à 500 ng/ml) pendant la lactation.

Chez les brebis Ile-de-France, les chaleurs apparaissent plus tardivement chez les femelles allaitantes que chez les brebis traitées ou tarées à la mise bas (Mauléon et Dauzier, 1965). Ce retard a été considéré comme résultant d'une hyperprolactinémie suite à la têtée (Kann et al., 1978b).

Pour d'autres, la PRL ne paraît pas être le facteur déterminant qui inhibe la reprise de la cyclicité chez les brebis allaitantes. En effet, l'inhibition de la PRL par la bromocryptine chez la femelle allaitante n'avance pas le rétablissement post-partum des fonctions ovariennes et hypophysaires (Thimonier, 1977). Schirar (1986) arrive à la même conclusion car le traitement au CB₁₅₄ de brebis en anœstrus post-partum ne modifie pas la date d'apparition du premier œstrus suivi d'un cycle normal chez les brebis allaitantes.

B. Actions de la prolactine .

Lors de la puberté, la PRL joue un rôle important dans le processus de développement ovarien qui mène à l'établissement de la puberté. Cet effet est exercé grâce à une influence positive de la PRL sur le nombre de récepteurs à la LH de l'ovaire. Cela a été montré chez le rat (Advis et al., 1981).

Pendant le cycle œstral, la PRL est lutéotrope. Elle interviendrait peut-être également dans les processus de maturation folliculaire et d'ovulation.

A forte dose, elle inhibe la libération de GnRH par l'hypothalamus et l'action de cette hormone sur l'hypophyse, bloquant ainsi le cycle œstral.

Elle stimule le turn-over de la dopamine dans les neurones impliqués dans le contrôle de la sécrétion de gonadotropines chez l'homme (Robyn et al., 1976). Elle pourrait également insensibiliser l'hypothalamus aux stéroïdes en inhibant ainsi la manifestation du feed-back positif.

Elle pourrait rendre l'ovaire moins sensible aux gonadotropines avec comme conséquence une moindre production d'œstrogènes et l'absence de stimulation du centre cyclique d'émission de GnRH.

Des études *in vitro* montrent que la PRL a la capacité d'inhiber la production d'œstrogènes, de modifier la synthèse de prostaglandines et de stimuler la production de OMI (oocyte maturation inhibitory factor) (Oxberry, 1984).

Lors de la gestation, la PRL favorise le dépôt des réserves corporelles de la mère, l'augmentation du nombre de récepteurs à la P₄ dans l'utérus, le maintien de la gestation, la croissance du fœtus, le développement des glandes mammaires. Ces actions sont principalement dues à des modifications métaboliques. La PRL augmente, en effet, l'absorption intestinale des glucides et des minéraux, la synthèse protéique, le transfert des substances nutritives à travers le placenta, l'émission de GH par l'hypophyse.

Lors de la lactation, La PRL augmente le nombre de ses propres récepteurs dans la glande mammaire. Une fois qu'elle est fixée à ce récepteur, elle provoque une augmentation de la synthèse de lait ainsi que de la caséine et de l'alpha-lactalbumine qui entrent dans la composition du lait; cela en activant la transcription des gènes de ces protéines en ARN messagers. Elle favorise aussi la synthèse des graisses du lait. La PRL semble également être impliquée dans la détermination du contenu ionique du lait, elle y maintient une faible concentration en Na⁺ (Bern et Nicoll, 1968).

La PRL augmente aussi le débit sanguin dans la glande mammaire en fin de gestation.

Karasek et al. (1982) ont montré que, chez le rat, l'apport de PRL provoque une augmentation du réticulum endoplasmique rugueux (RER) et de vacuoles contenant un matériel floconneux. La PRL semble donc stimuler un processus sécrétoire.

La PRL peut intervenir comme hormone de stress. Les taux sanguins de PRL peuvent augmenter au cours du stress.

De nombreux stimuli responsables du stress ont été étudiés: l'immobilisation (Kawakami et al., 1979; Kann et al., 1973), l'exercice, le choc électrique (Kant et al., 1983), l'anesthésie, une intervention chirurgicale (Ajika et al., 1972), un changement d'environnement (Baldwin et al., 1979).

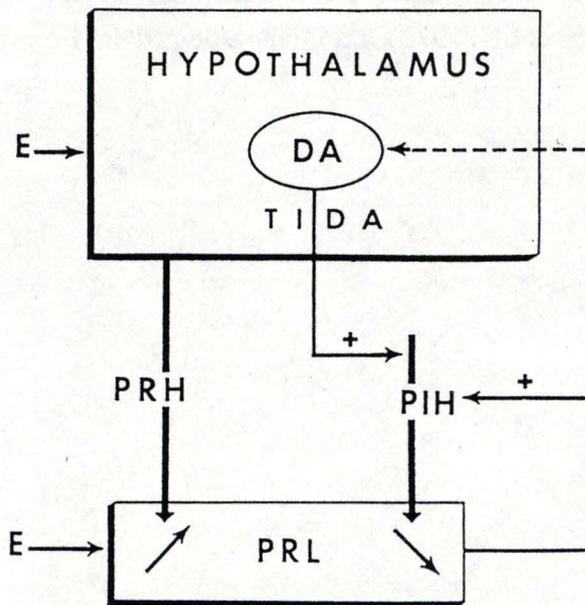


Fig. 13: Régulation de la sécrétion de la prolactine (PRL). DA: dopamine; E: œstrogènes; TIDA: système tubéro-infundibulaire dopaminergique (Vaissaire, 1977b).

C. Contrôle de la sécrétion de PRL.

Cette description est basée sur l'article publié par Mc Neilly (1980).

La sécrétion de PRL par l'hypophyse est soumise à un double contrôle hypothalamique dû à une PRH (prolactin releasing hormone) et à une PIH (prolactin inhibiting hormone) (fig. 13).

Il est vraisemblable que la PIH soit en fait la dopamine. Cette dopamine est sécrétée par les neurones tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus et contrôle la sécrétion de PRL via l'éminence médiane (Vaissaire, 1977b). Elle a, en effet, été détectée dans les vaisseaux porte-hypophysaires à des taux qui inhibent la sécrétion de PRL par une action directe sur les cellules pituitaires (Ben-Jonathan, 1980). Ces dernières possèdent des récepteurs spécifiques de la dopamine (Caron et al., 1976). Le CB_{154} , agoniste de la dopamine, peut donc servir comme moyen pharmaceutique de suppression de la libération de la PRL.

La PRH ou prolactolibérine activerait la libération de PRL mais aucun agent spécifique n'a été identifié comme tel (Mc Neilly, 1980).

La TRH (tyrotrophin releasing hormone) peut provoquer la libération de PRL aussi bien que de la TSH. Ce contrôle a été démontré chez des rats où le transfert passif d'un antisérum TRH provoque une diminution de 50% des taux de PRL et de 70% des taux de TSH (Koch et al., 1977). Cependant, cet effet sur la sécrétion de PRL n'a pas été observé chez des brebis immunisées contre la TRH.

La sérotonine (5-hydroxytryptamine) et le précurseur de la sérotonine, le 5 hydroxytryptophane, peuvent augmenter la sécrétion de PRL via une action sur l'hypothalamus (Clemens et al., 1977). De plus, la libération de PRL induite par l'allaitement est liée à un turn-over accru de la sérotonine (Mena et al., 1976).

Les agonistes des récepteurs opiacés sont d'importants libérateurs de PRL. Ainsi, les enkephalines et les β -endorphines provoquent une augmentation de la concentration en PRL circulante (Cusan et al., 1977; Rivier, 1977). Chez le rat, les β -endorphines sont également impliquées dans la libération de PRL induite par l'allaitement (Ferland et al., 1978). La β -endorphine pourrait stimuler la sécrétion de PRL en réduisant la libération de dopamine par les neurones tubéro-infundibulaires (Van Loon et al., 1979).

Les œstrogènes ont une action sur la glande pituitaire et l'hypothalamus pour augmenter la sécrétion de PRL (Lancranjan et al., 1978). L'œstradiol peut bloquer l'action de la dopamine sur ses récepteurs des cellules lactotropes de l'hypophyse (Labrie et al., 1978). Il augmente également la synthèse de PRL et l'accumulation de mRNA codant pour la PRL *in vitro* et le taux de

transcription du gène de la PRL chez l'animal intact. Cela peut-être parce qu'il peut affecter la stabilisation des mRNAs (Amara et al., 1987).

N'oublions pas de signaler que la PRL peut contrôler elle-même sa sécrétion par une boucle de feed-back. En effet, une concentration élevée en PRL provoque une augmentation du turn-over de la dopamine (PIH) dans les neurones de l'hypothalamus (Advis, 1977) et a ainsi une action inhibitrice sur sa propre libération.

La traite ou la têtée influence également la sécrétion de PRL. A chaque stimulation de têtée, on observe des augmentations des concentrations de PRL qui passent des niveaux de base de 40 à 50 ng/ml à des valeurs de 200 à 1000 ng/ml (Kann et al., 1973). Ce réflexe de sécrétion de PRL a son origine dans les terminaisons nerveuses du trayon (Kann et al., 1977).

La lumière active la sécrétion de PRL chez la brebis. La mélatonine serait l'intermédiaire de cette action (Munro et al., 1980).

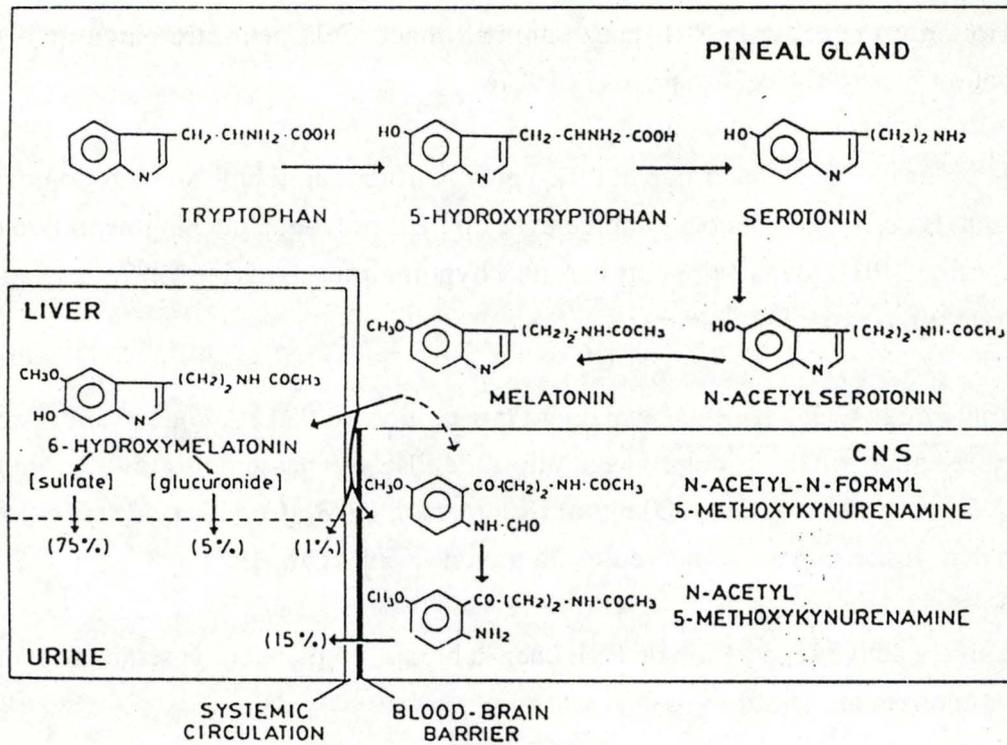


Fig.14: Biosynthèse et métabolisme de la mélatonine (Cardinali, 1981).

III. LA MELATONINE CHEZ LE MOUTON.

La mélatonine (MEL) ou N-acetyl-5-methoxytryptamine est une des substances synthétisées par l'épiphyse ou glande pinéale. La glande pinéale est reconnue comme un organe endocrine fonctionnant activement, qui répond aux stimuli lumineux, qui présente des rythmes circadiens d'activité et qui influence l'activité métabolique de beaucoup de glandes endocrines.

A. Sécrétion.

1. MODE DE SYNTHÈSE.

La biosynthèse de la mélatonine dans les pinéaloctes est initiée par la prise, contre un gradient de concentration, du tryptophane se trouvant dans la circulation sanguine.

Le tryptophane est ensuite converti en 5-hydroxytryptophane par une tryptophane hydroxylase (fig. 14).

Ce 5-hydroxytryptophane est décarboxylé par action d'une aromatic-L-aminoacid décarboxylase. La sérotonine est ainsi formée et atteint des concentrations plus élevées que celles des autres indoles dans la glande pinéale. Notons cependant que son turn-over y est également plus grand que dans d'autres parties du système nerveux central.

La sérotonine pinéale est le précurseur de composés biologiquement actifs dont la mélatonine.

La conversion de la sérotonine en mélatonine implique deux étapes enzymatiques:

- une N acetylation par une N acetyltransférase (NAT). Le groupement acetyl provenant de l'acetylCoA. La N acetylsérotonine est ainsi formée.

- le transfert d'un groupement méthyl au groupe 5-hydroxy de la N-acetylsérotonine. Cette réaction est catalysée par l'enzyme hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT).

Signalons encore que la synthèse de la mélatonine (MEL) chez les Mammifères ne se fait pas uniquement dans la glande pinéale. La HIOMT a été isolée de la rétine de Rongeurs et aussi dans leur intestin (Cardinali, 1981).

Chez le mouton, la mélatonine est sécrétée de façon prédominante dans le sang (2-18 $\mu\text{g}/\text{min}$). Cela est conforté par un fait anatomique: les capillaires dans la glande pinéale sont entourés par un espace périvasculaire bien développé dans lequel les pinéaloctes envoient des extensions cytoplasmiques (Anderson, 1975; Wartenberg, 1978). Une petite quantité de MEL est sécrétée dans le troisième ventricule (0,2-12 ng/min) ce qui peut entraîner des concentrations élevées dans le fluide cérébrospinal (CSF) (Rollag, Morgan et al., 1978). L'importance de la MEL dans le CSF est inconnue.

PHYLOGENETIC EVOLUTION OF THE PINEAL RESPONSE TO LIGHT

FIG. 3. The pineal organ of lower vertebrates functions as a photoreceptor that transduces an exteroceptive input (light) into neural signals. In birds the pineal is not a true photoreceptor in that it does not generate neural signals in response to direct stimulation; however, avian pineal glands may respond directly to light by changing the rate of synthesis of hormonal products like melatonin ("photoendocrine transducer", Ref. 3). In mammals the pineal gland is an endocrine organ with some of the properties of a "neuroendocrine transducer" (7, 9); one of its major functions is to convert an input of neural signals, namely, NE released from the sympathetic nerve endings, to a hormonal output, *i.e.* methoxyindoles and probably polypeptides.

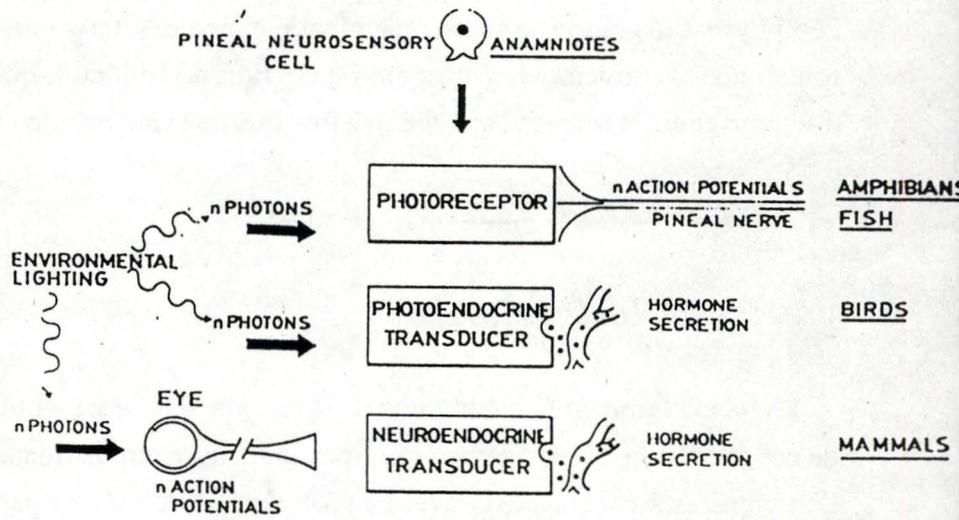


Fig.15: Evolution phylogénique de la réponse de l'épiphyse à la lumière (Cardinali, 1981).

2. MODE DE TRANSPORT.

Une albumine est la principale protéine de transport de la MEL. Dans le plasma, 60 à 70 % de la MEL sont liés à l'albumine tandis que la liaison est nulle dans le CSF. La MEL-albumine peut être aussi transportée dans le cerveau.

3. METABOLISME.

La MEL est convertie en 6-hydroxymélatonine par le foie qui enlève 92 à 97 % de la MEL circulante en un seul passage.

La 6-hydroxymélatonine formée est conjuguée et excrétée dans les urines.

Elle peut aussi être convertie en dérivés sulfatés et en glucuronides, également éliminés dans les urines.

La MEL restante apparaît soit inchangée, soit acétylée, soit avec transformation de l'indole.

B. Emission.

1. RELATION AVEC LA PHOTOPERIODE.

Nous savons que la photopériode influence entre autre la reproduction chez beaucoup d'animaux. Pour que la photopériode puisse avoir cette fonction, il faut que

- 1) la lumière soit perçue par l'animal
- 2) une évaluation de la longueur du jour soit faite
- 3) l'information venant du système de mesure de la photopériode soit transférée à l'axe hypothalamo- hypophysaire qui régule directement la fonction des gonades
- 4) l'activité de l'axe hypothalamus- hypophyse- gonades en soit altérée.

La MEL pourrait intervenir dans, ou interagir avec, le système de mesure et transmettre l'information (Rollag et al., 1978; Turek et al., 1979). En effet, l'émission de MEL est liée à la photopériode. L'hormone est synthétisée et émise en grande quantité pendant la période d'obscurité et en très faible quantité en période de lumière. A cause de cet effet inhibiteur de la lumière, des concentrations de MEL élevées reflètent la durée de l'obscurité (Rollag et al., 1978).

a) Voies impliquées.

Les effets de la lumière sont transmis par la rétine de l'œil dont les photorécepteurs convertissent la lumière en influx nerveux. Cette information quitte ensuite le système optique pour descendre vers l'hypothalamus latéral et principalement les noyaux suprachiasmatiques. Ces noyaux sont impliqués dans l'entretien aussi bien que dans la génération d'une variété de rythmes circadiens différents (Turek et Campbell, 1979; Moore et Eicher, 1976). Ainsi, l'ablation du noyau suprachiasmatique abolit le rythme circadien de l'activité N-acétyltransférase (NAT) pinéale.

Ce rythme est régulé via l'innervation périphérique de la glande pinéale (Moore et Eicher, 1976). La NAT a beaucoup plus d'activité pendant l'obscurité que pendant la période de lumière (Turek et al., 1979). De même, des lésions bilatérales de l'hypothalamus suppriment le rythme de la sérotonine pinéale (Moore et Eicher, 1976).

Le cycle de la lumière environnante génère donc un rythme parallèle des fonctions métaboliques de l'épiphyse liées à la synthèse de MEL (Cardinali, 1981). Cela inclut:

- le turn-over de la noradrénaline (ou norépinéphrine) dans les terminaisons nerveuses,
- les récepteurs β -noradrénergiques,
- l'activité électrique de la glande pinéale,
- le taux d'adényl cyclase et d'AMPC,
- la phosphodiesterase,
- la tryptophane hydroxylase, la NAT et la HIOMT.

En effet, chez les Mammifères, les terminaisons nerveuses de la glande pinéale contiennent de la noradrénaline (NE, norépinéphrine), de l'adrénaline ainsi que de la sérotonine qui provient des pinéalocytes. Suite à une stimulation nerveuse comme l'exposition à l'obscurité, la NE, l'adrénaline et la sérotonine sont libérés des terminaisons sympathiques. La NE interagit avec des récepteurs β -adrénergiques de la membrane des pinéalocytes, provoquant une augmentation du contenu en AMPC cellulaire. Cet AMPC stimule à son tour la voie de biosynthèse de la MEL.

Lors de la transition de l'obscurité à la lumière, le turn-over de la NE et de la NAT diminue. En effet, l'AMPC affecte cette dernière enzyme au niveau de ses sites de transcription et de translocation mais est aussi nécessaire à son activité (Cardinali, 1981).

Chez les ovins, seule la présence de récepteurs alpha-adrénergiques a été montrée (Sugden et al., 1985).

b) Evolution journalière.

L'effet primaire de la lumière est d'inhiber la sécrétion pinéale de MEL.

Rollag et al. (1978) observent, chez les brebis, que les concentrations moyennes nocturnes de MEL au cours de l'année sont deux à trois fois supérieures aux concentrations moyennes diurnes avec des valeurs de $297 \pm 46,5$ pg/ml et $140 \pm 16,8$ pg/ml respectivement.

Lors de la transition lumière-obscurité, les variations de concentration en MEL sont très rapides. Ainsi, au début de l'obscurité, les concentrations en MEL atteignent 150 à 300 pg/ml après 2 à 10 minutes et lors du retour à la lumière, celles-ci chutent au taux basal en 5 à 10 minutes (Rollag et al., 1978).

Si des brebis sont exposées à une photopériode de 12L:12D, elles montrent toujours un rythme circadien, avec des concentrations de 10 à 30 pg/ml pendant la période de lumière et de 100 à 300 pg/ml pendant la période d'obscurité (Rollag et al., 1976).

Si des brebis sont exposées à une lumière continue, le rythme circadien est aboli et les concentrations de MEL sont maintenues à 10-50 pg/ml (Rollag et al., 1976).

En obscurité continue, par contre, le rythme circadien est maintenu (Rollag et al., 1976). Un signal arrive probablement des noyaux chiasmiques, plus précisément de deux oscillateurs couplés au crépuscule et à l'aube qui interagissent (Earl et al., 1985). Il suit la voie habituelle jusqu'à la glande pinéale et induit un rythme circadien de MEL (Cardinali, 1981).

Almeida et Lincoln (1984) observent des faits semblables chez les béliers. Quand les béliers sont maintenus sous une photopériode fixe, il y a un changement spontané du profil journalier des taux sanguins de MEL. Chez les animaux exposés en jours courts, les pics ne se produisent plus uniquement pendant la période d'obscurité mais également à des temps divers pendant le jour.

La MEL plutôt que de fournir à l'animal une mesure de la durée de l'obscurité, est utilisée, d'après Cardinali (1981), comme un synchroniseur interne indiquant à l'animal une phase spécifique de la photopériode. Il semble possible que le moment précis de la sécrétion de MEL est plus important que les quantités de MEL. Cependant les avis divergent à ce sujet (Goldman et al., 1982; Stetson et Watson-Whitmyre, 1986; Karsch et al., 1988).

c) Evolution annuelle.

L'évolution annuelle de la MEL sanguine possède un profil inverse de celui de la photopériode. En jours courts, la période d'obscurité est grande et donc la MEL est synthétisée pendant plus longtemps et atteint des taux élevés.

En jours longs, la période de synthèse de la MEL est plus courte et on observe donc de faibles taux de MEL plasmatique.

Cependant, l'augmentation nocturne est moins prononcée en jours courts malgré la plus longue période d'obscurité (Lincoln et al., 1982). Ainsi en jours longs, les moyennes nocturnes des concentrations de MEL étaient de 382 ± 54 pg/ml tandis qu'en jours courts, ces valeurs étaient de 135 ± 10 pg/ml.

Almeida et Lincoln (1984) ont étudié le profil de sécrétion de la MEL lors du transfert de béliers en jours longs. Six semaines après ce transfert, les profils étaient changés en deux aspects:

1. le pic de MEL se produisait significativement plus tôt
2. il y avait une réduction significative de la durée du pic.

Le rythme de reproduction persiste quand le mouton est maintenu en conditions environnementales constantes. Cela suggère que ce rythme est conduit par un mécanisme endogène. Ce rythme peut être modifié par la photopériode. Ces effets indiquent bien que la photopériode ne conduit pas le rythme annuel de reproduction chez le mouton, elle agit comme un agent d'entretien (Rollag et al., 1978).

2. EMISSION DE MEL PENDANT LES DIFFERENTS ETATS REPRODUCTEURS DE LA BREBIS.

Comme nous avons eu l'occasion de le décrire, la durée des concentrations élevées en MEL est plus longue quand les brebis sont en cycle (jours courts) que quand elles sont en anœstrus (jours longs).

Herbert (1972) a montré qu'une glande pinéale intacte est nécessaire pour que la photopériode puisse agir sur le rythme de reproduction.

Rollag et al. (1978) ont recherché si la différence de sensibilité du mouton à la photopériode peut être attribuée à un rythme annuel de la capacité de réponse de la glande pinéale à des transitions lumière-obscurité. Ils remarquent que les concentrations de MEL reflètent la durée de l'obscurité, la glande pinéale répondant rapidement aux transitions lumière-obscurité mais que l'amplitude de ces modifications ne diffère pas pendant les différents états du cycle reproductif annuel chez le mouton. De plus, chez les brebis, il n'y a pas de différence significative entre les phases lutéale, folliculaire et œstrale du cycle. L'élévation de l'activité de la HIOMT dans la glande pinéale pendant la phase folliculaire ne semble pas, d'après Rollag et al. (1978), entraîner une augmentation des concentrations périphériques en MEL.

Le tissu cible de la MEL étant l'axe hypothalamo-hypophysaire (Turek et al., 1975), Rollag et al. (1978) proposent que la réponse de cet axe à la stimulation de la MEL dépend de deux rythmes endogènes: un rythme circadien peut-être dirigé par le noyau suprachiasmatique et un rythme circannuel. Ces rythmes de sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire à la stimulation de la MEL pourraient être dus à des variations du nombre de récepteurs à la MEL. C'est cette réponse de l'axe à la MEL qui serait dépendante de la phase du cycle annuel de reproduction dans laquelle se trouve le mouton. S'il est en œstrus, la stimulation de la MEL allongera la période du cycle annuel de reproduction, tandis que si le mouton est en anœstrus, la période du cycle suivante sera raccourcie.

De plus ce n'est pas la durée pendant laquelle les concentrations en MEL sont élevées qui provoquerait les changements reproductifs induits par la photopériode mais bien le moment de la journée pendant lequel ces concentrations sont élevées. Ainsi pour être efficaces, elles doivent être élevées en fin d'après-midi. Pendant les jours courts, les concentrations de MEL sont élevées au moment où l'axe hypothalamo-hypophysaire est sensible, tandis que pendant les jours longs ce n'est pas le cas.

Les mêmes auteurs pensent que si ce mécanisme est correct, la pinéalectomie n'empêchera pas la transition entre l'œstrus et l'anœstrus et cela n'affectera pas non plus le cycle de 16 jours. Par contre, elle empêchera l'entretien photopériodique du rythme annuel de reproduction. L'administration de MEL chaque jour en fin d'après-midi, quant à elle, résulterait en une modification du moment d'établissement des transitions entre œstrus et anœstrus. Ainsi, l'administration de MEL en dernière moitié de la phase d'anœstrus avancerait l'établissement des

capacités de reproduction et ce même traitement en dernière moitié de la phase d'œstrus retarderait l'établissement de l'anœstrus.

Karsch et al. (1988) ne sont pas d'accord avec cette interprétation. Dans leur expérience, ils soumettent un groupe de brebis pinéalectomisées, ovariectomisées, portant un implant d'E₂ à une photopériode de jours longs (16L:8D). Ces brebis sont infusées avec de la MEL suivant un profil mimant celui généré de façon endogène sous photopériode longue. Cela correspond à un signal inhibiteur pour la reproduction. Elles sont ensuite transférées en jours courts mais le profil de MEL de jours longs a été maintenu. La suppression reproductrice a été maintenue. Ces résultats semblent en faveur de l'hypothèse selon laquelle c'est la durée de sécrétion de MEL qui est déterminante plutôt que la phase de cette sécrétion.

Lorsqu'on soumet des moutons à des périodes prolongées de jours courts ou de jours longs, ils deviennent photoréfractaires, c'est-à-dire que des changements de l'activité sexuelle se produisent indépendamment de la lumière.

Deux hypothèses ont été proposées concernant l'implication de l'épiphyse et de la sécrétion nocturne de MEL dans le développement de l'état photoréfractaire.

1. Le profil de MEL peut être modifié et il n'est donc plus un indicateur valable de la longueur du jour.

Almeida et Lincoln (1984) semblent partisans de cette hypothèse après leur étude sur des béliers photoréfractaires au cours de laquelle ils observent que le profil de sécrétion journalière de MEL est différent sous des jours longs et des jours courts.

2. Les systèmes qui génèrent la réponse reproductrice au signal de la MEL peuvent devenir insensibles au signal.

Chez les brebis Suffolk, la perte de la réponse photopériodique n'est pas associée à des changements de profils de sécrétion de MEL pendant 24h (Robinson et Karsch, 1984). L'établissement de l'état photoréfractaire qui conduirait aux transitions saisonnières de reproduction reflète plutôt un déficit dans le traitement post-pinéal du message photopériodique (Karsch et al., 1986; Malpaux et al., 1987).

Il semble également que la réponse photopériodique de la brebis dépend des photopériodes qu'elle a expérimenté auparavant (Robinson et Karsch, 1987). Deux hypothèses peuvent être émises: soit le traitement du signal de MEL dépend de l'état neuroendocrinien du système reproducteur de l'animal, soit la réponse à ce signal dépend du profil de MEL précédent. Ainsi, une réponse aux jours courts (ou MEL élevée) avec avancement de l'établissement de l'œstrus ne peut être produite sans une exposition préalable suffisante aux jours longs (Poulton et al., 1986).

Le feed-back de l'E₂ sur la sécrétion des gonadotropines change avec la photopériode. Ce mécanisme module, dès lors, l'établissement et la durée des saisons de reproduction et d'anœstrus chez les brebis (Platt et al., 1986). L'E₂ et la MEL agiraient en synergie pour inhiber la sécrétion tonique de LH chez les brebis pendant les photopériodes longues (Bittman et al., 1981). Plus précisément, le profil, et peut-être la durée, de la sécrétion de MEL agissent sur des cibles (non

identifiées) pour altérer la fréquence des pulses de GnRH et donc ceux des gonadotropines et des hormones des gonades (Jackson et al., 1986). Les profils de MEL de jours longs inhiberaient le générateur des pulses de LH et induiraient l'anœstrus. Il ne s'agirait pas de l'établissement d'un état réfractaire à la MEL (Bittman et Karsch, 1984).

Signalons que chez le rat, la MEL et L'E₂ diminuent la fonction neurale dans l'hypothalamus, la MEL en détruisant les processus dépendants des neurotubules (Cardinali et Vacas, 1978) et l'E₂ en altérant les récepteurs adrénérgiques (Wilkinson et al., 1979). Si de fait, l'E₂ et la MEL agissent en synergie pour inhiber l'émission des gonadotropines, les changements saisonniers du feed-back de l'E₂ sur les gonadotropines pourraient facilement être modulés par des récepteurs à la MEL dans l'hypothalamus. Ces récepteurs pourraient être, chez la brebis, régulés de façon négative pendant la nuit en réponse à l'augmentation de la MEL circulante. Pendant la saison de reproduction, la période de lumière journalière ne serait plus assez longue pour permettre l'augmentation du nombre de récepteurs à la MEL avant l'élévation nocturne de cette hormone. Cela aurait pour conséquence une régulation négative chronique des récepteurs qui empêcherait l'inhibition de la sécrétion tonique des gonadotropines par la MEL et l'E₂. Pendant les jours longs, le rétablissement journalier des récepteurs à la MEL pourrait se produire. Il y aurait alors inhibition des gonadotropines par action synergique de l'E₂ et de la MEL et donc établissement de l'anœstrus saisonnier (Platt et al., 1983).

Notons encore que chez le rat (reproducteur de jours longs), la MEL peut supprimer les réponses pituitaires de la LH et FSH à la LHRH en agissant directement sur les cellules gonadotropes (Martin et al., 1982). Cependant chez le mouton, Symons et Arendt (1982) observent que la réponse de la LH à la LHRH ne diffère pas significativement pendant le jour ou la nuit et que la MEL administrée pendant le jour n'affecte pas la réponse à la LHRH.

Moguilevsky et al. (1979) ont également étudié l'effet de la MEL sur le feed-back des stéroïdes chez le rat. Ils pensent qu'une faible dose de MEL pourrait faciliter le feed-back positif des stéroïdes sur la libération de LH. A une plus grande concentration, la MEL pourrait stimuler la libération d'un autre produit pinéal qui aurait un rôle d'hormone antigonadale; ce peptide pourrait être l'arginine vasotocine, un peptide qui a également un effet inhibiteur sur la libération de LH.

Des traitements comme la suppression de la lumière accompagnée d'un traitement stéroïdien ou d'une sous-alimentation accroissent la sensibilité de l'axe hypothalamus- hypophyse- gonades aux facteurs antigonadotrophiques de l'épiphysse (Reiter, 1980). Chez le mouton, de tels faits n'ont pas été établis.

C. Actions de la mélatonine .

1. SITES ET MECANISMES D'ACTION.

Le cerveau est probablement le site principal d'action de la MEL mais des sites périphériques (glandes endocrines et tissus cibles) ne peuvent être exclus. Des récepteurs ont été trouvés dans les membranes des cellules de l'hypothalamus ainsi que dans les ovaires, l'utérus, les testicules et le foie (Cardinali, 1981).

La MEL agit principalement sur les voies sérotoninergiques. Elle peut également modifier la biosynthèse des prostaglandines (PG) dans les tissus cibles et notamment diminuer la synthèse de PGE₂ par l'hypothalamus médio-basal; or ces PG constituent le signal régulateur transsynaptique pour la libération de transmetteurs. Ainsi, Ojeda et al. (1979) montrent qu'une augmentation de la sécrétion de GnRH induite par la noradrénaline dans l'hypothalamus médio-basal se fait suite à une augmentation de la synthèse de PGE dans, ou aux alentours, des terminaisons qui synthétisent la GnRH.

La MEL peut aussi affecter les processus dépendants des microtubules et des microfilaments chez les organismes vivants. Le groupement méthoxy-indole se lie à la tubuline et empêche ainsi l'assemblage des dimères de tubulines dans les microtubules.

2. ACTIONS PRINCIPALES.

La MEL peut avoir des effets sur la glande pinéale elle-même où des sites de liaison spécifiques pour l'hormone ainsi que des effets métaboliques sont détectables (Cardinali, 1981).

Au niveau du tractus génital, un traitement de MEL chez le rat femelle retarde l'ouverture vaginale, empêche l'œstrus, inhibe la libération de LH et l'ovulation. Chez le rat mâle, ce traitement provoque une diminution du poids des testicules, de la spermatogenèse, des taux plasmatiques de P₄. Il provoque également une diminution de la libération de LH et de FSH par l'hypophyse (Cardinali, 1981). Cependant il est plus probable que la MEL agisse au niveau de l'hypothalamus pour réguler l'activité sécrétoire des neurones qui contrôlent la glande pituitaire antérieure (Lincoln et al., 1982). La liaison spécifique de la MEL à la membrane de l'hypothalamus médiobasal a été démontrée chez le mouton (Lincoln et al., 1982).

Fiske et al. (1984) observent sur des cultures *in vitro* de cellules de granulosa de rats que au moins pour une courte période (90 min.), la MEL est progonadale et qu'elle augmente la stimulation des cellules de la granulosa par des gonadotropines et conduit à la synthèse accrue d'œstrogènes et de progestérone.

Actions sur la croissance.

Bindoni et al. (1984) ont isolé un "growth inhibiting factor (GIF)" de la glande pinéale de mouton. Ils ont également montré que des substances épiphysaires connues (MEL, sérotonine, noradrénaline) ne montrent pas d'activité anti-mitotique dans les conditions de leur test. Ces résultats montrent que la glande pinéale ne contrôle pas la croissance uniquement via le système hypothalamo- hypophysaire, mais aussi directement en influençant les tissus cibles (Romijn, 1978).

Smythe et Lazarus (1973) ont montré que chez les rats, la MEL peut se lier aux récepteurs sérotoninergiques de l'hypothalamus et réguler ainsi la croissance. Chez l'homme, par contre, ils trouvent que la MEL provoque une augmentation de la libération de GH.

Actions sur la thyroïde.

Chez les Rongeurs, l'administration de MEL provoque une diminution du poids de la thyroïde ainsi qu'une diminution de la sécrétion de thyroxine (T₄) (Romijn, 1978).

Chez le mouton, Lincoln et al. (1982) ne remarquent aucune différence dans la synthèse de T₄.

Actions sur les surrénales.

L'épiphyse module la stéroïdogénèse surrénale en conditions normales ou de stress. Elle secrète une substance qui bloque la synthèse ou la libération d'ACTH au niveau hypophysaire, ce qui provoque une action inhibitrice sur les surrénales. elle pourrait également affecter la sécrétion d'ACTH directement ou indirectement via l'œstradiol, donc en association avec les ovaires (Romijn, 1978).

Gromova et al. (1967) pensent que la MEL pourrait agir comme un neuromodulateur sur un mécanisme de contrôle central sérotoninergique pour le feed-back des stéroïdes surrénaliens.

Mehdi et Sandor (1977) ont étudié les effets *in vitro* de la MEL sur le métabolisme des corticostéroïdes dans les glandes surrénales bovines. Ils ont trouvé que la MEL inhibe la transformation de progestérone (marqué au carbone radioactif) en cortisol et en aldostérone.

Si des rats mâles sont aveuglés ou exposés à 23h d'obscurité par jour de façon à stimuler la synthèse de MEL, on observe des taux élevés de corticostérone le matin. Ces taux sont diminués par la pinéalectomie et supprimés par immunisation des animaux contre la MEL circulante et la N-acétylsérotonine (Jacobs, 1974). Cependant Lincoln et al. (1982) trouvent des taux similaires de cortisol chez des béliers normaux et pinéalectomisés. Cela pourrait indiquer que les fluctuations de ces hormones pendant 24 heures sont indépendantes de l'épiphyse.

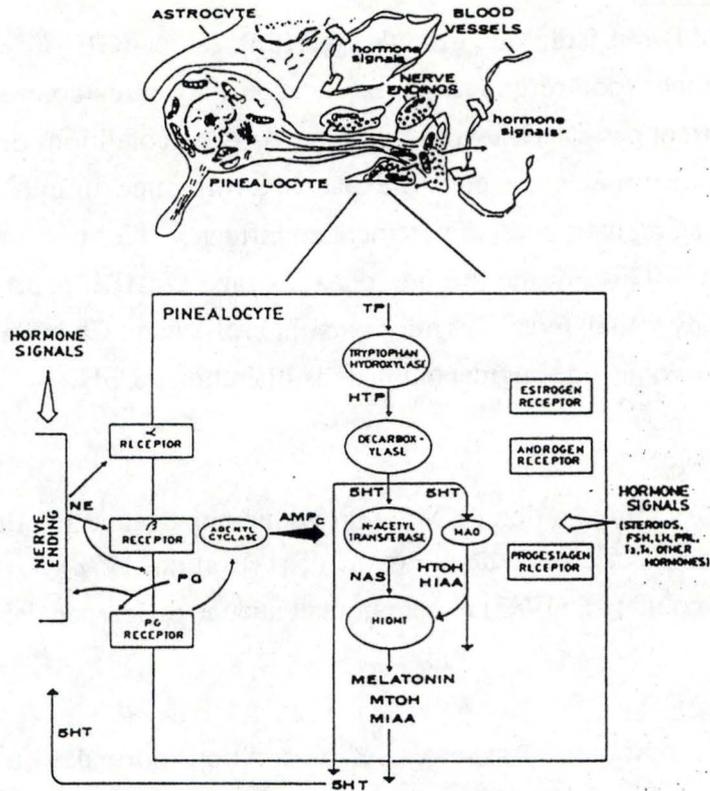


Fig.16: Représentation schématique des mécanismes impliqués dans les contrôles nerveux et hormonal de la synthèse de mélatonine.

TP: Tryptophane; HTP: 5-hydroxytryptophane; 5HT: sérotonine;
 NAS: N-acétylsérotinine; HTOH: 5-hydroxytryptophol; HIAA: 5-
 hydroxyindole acetic acid; MTOH: 5-méthoxytryptophol; MIAA: 5-
 méthoxyindoleacetic acid.

(Cardinali, 1981).

D. Contrôle de la sécrétion de MEL.

Les prostaglandines influencent la sécrétion de MEL. Ainsi la noradrénaline libère des PG's dans l'épiphyse proportionnellement à son émission. Si on bloque la synthèse de PG *in vivo*, l'activité de la sérotonine-N-acetyl transférase (SNAT) et de la HIOMT augmente ainsi que la teneur en MEL, durant la nuit. Si on ajoute des PGE₂, l'émission d'AMPc augmente brusquement, interagit avec une protéine kinase. Celle-ci phosphoryle la SNAT qui devient inactive (Cardinali, 1981).

D'autres hormones influencent la synthèse de MEL. Ainsi chez le rat, la P₄ inhibe cette synthèse et la libération. La FSH, la LH ou la PRL augmentent l'activité de la HIOMT et modifie le turn-over de la sérotonine et de la noradrénaline. L'administration de 10 µg d'œstradiol benzoate diminue significativement l'activité de la HIOMT un jour après l'injection, suggérant que l'œstradiol inhibe la HIOMT pinéale (Preslock, 1977).

La noradrénaline libérée par les terminaisons nerveuses de la pinéale induit la synthèse de récepteurs spécifiques aux œstrogènes et aux androgènes. De plus toute manipulation causant une inactivation du système nerveux sympathique peut surpasser l'effet inhibiteur de la lumière et stimuler la sythèse de MEL si le stimulus est donné à un moment approprié de la journée. Les catécholamines circulantes sont probablement impliquées dans cette réponse (Wurtman et Moskowsky, 1977).

E. Relation entre la MEL et la PRL.

La mélatonine et la prolactine présentent des profils de sécrétion liés à la photopériode et ont été toutes deux considérées comme médiateur de l'action de la photopériode sur la reproduction saisonnière de nombreux animaux. Divers auteurs suspectent une interaction entre ces deux hormones. La PRL serait le reflet de l'action de la MEL.

La pinéalectomie influence profondément le profil circaannuel de sécrétion de PRL et conduit à une abolition de la relation entre la photopériode et la sécrétion de PRL (Munro et al., 1980). Cependant, la pinéalectomie ne provoque pas une augmentation permanente de la concentration en PRL. Munro et al. (1980) observent une succession de pics et de creux de cette concentration au cours de l'année. En jours longs, les concentrations en PRL sont supérieures chez les brebis contrôles par rapport à celles des brebis pinéalectomisées.

Brown et Forbes (1980) observent pendant un pic de PRL distinct au crépuscule et encore une fois, une tendance à des taux supérieurs le matin. Il semble dès lors que ce ne soit pas le même mécanisme qui contrôle l'effet de la photopériode sur les concentrations plasmatiques journalières de PRL et sur le surge de PRL au crépuscule chez le mouton. La glande pinéale n'interviendrait pas dans ce dernier (Symons et al., 1983). En jours courts, Brown et Forbes (1980) n'observent pas de

différences apparentes entre les concentrations de PRL chez les brebis contrôles et les brebis pinéalectomisées.

Almeida et Lincoln (1984) étudient les profils de MEL et de PRL chez des béliers photoréfractaires. Ils observent qu'il se produit une augmentation des taux de PRL après exposition à des jours courts pendant plus de 64 semaines. Ils émettent l'hypothèse que le mécanisme contrôlant la sécrétion de PRL devient réfractaire aux effets de jours longs et courts après une exposition prolongée. Ce mécanisme pourrait être lié à la MEL dont le profil de sécrétion varie également.

Si des brebis sont soumises à une photopériode de jours courts et qu'on applique un pulse de lumière d'une heure à un moment précis de la période d'obscurité, elles réagissent comme en jours longs (Earl et al., 1985). Les réponses de PRL à l'injection de TRH sont significativement plus faibles (478 ± 134 ng/ml) chez les brebis contrôles par rapport aux brebis soumises au pulse lumineux (1578 ± 175 ng/ml). Les brebis réagissent également au pulse lumineux par un profil de MEL de jours longs. Cette hormone semble impliquée dans le contrôle de la sécrétion de PRL car Howland et al. (1984) observent qu'un traitement à la MEL réduit également la libération de PRL induite par la TRH chez des brebis en jours longs.

Cependant, Kennaway et al. (1982a) rapportent des résultats opposés. Le traitement à la MEL n'a eu aucune influence sur les concentrations de PRL après administration de TRH alors qu'il diminue les concentrations en PRL en conditions normales. Cela suggère que la capacité de l'hypophyse à répondre aux stimuli adéquats ne semble pas altérée.

La MEL pourrait donc agir sur l'hypothalamus et elle pourrait le faire en modulant la dynamique de l'action de la dopamine, un inhibiteur de la libération de PRL (Kennaway et al., 1982a). Cela est conforté par les expériences de Symons et al. (1983). Ces derniers observent que des faibles taux de PRL sont associés à l'établissement précoce de l'œstrus, contrairement aux brebis traitées à l'ergocryptine (CB₁₅₄). Ils proposent que la modulation des taux de PRL est produite via un centre hypothalamique ou un autre centre supérieur plutôt qu'au niveau de l'adéno-hypophyse.

Cependant, Tamanini et al. (1987) observent chez des brebis traitées en continu avec de la MEL, que les concentrations en PRL plasmatique chutent brusquement après le commencement du traitement. Mais cette chute de la PRL ne coïncide pas avec l'établissement de l'activité ovarienne. L'établissement de la saison de reproduction semble donc indépendant de la PRL, comme le suggèrent de nombreux auteurs (Walton et al., 1980; Kennaway et al., 1982a; Worthy et Haresign, 1983; Poulton et al., 1986; Tamanini et al., 1987).

D'autres auteurs ont également observé cette influence de la MEL sur la sécrétion de PRL. Ainsi Kennaway et al. (1982b) rapportent qu'une injection journalière de MEL diminue les concentrations en PRL uniquement chez les brebis ayant une glande pinéale intacte.

Luhman et Slyter (1986) remarquent que l'administration de MEL exogène peut déprimer les taux de PRL.

Poulton et al. (1986) réalisent une étude temporelle plus détaillée. Les concentrations plasmatiques de PRL sont réduites de façon significative chez les brebis traitées à la MEL en mai et en juin mais pas chez les brebis traitées en avril. Cela suggère qu'une réponse aux jours courts (MEL élevée) ne peut être produite sans une exposition préalable aux jours longs.

Lincoln et al. (1982) observent que les variations des taux plasmatiques de PRL entre les béliers contrôles et les béliers ayant subi l'ablation du ganglion cervical supérieur sont différentes. Il est possible que l'augmentation de la production de MEL associée à l'obscurité qui se produit chez les béliers contrôles influence directement la libération de PRL provoquant une diminution coïncidante de ses taux sanguins.

Il semble que la chèvre réagisse de la même façon que le mouton par une diminution de la PRL plasmatique mais cela uniquement pendant les premières semaines de traitement à la MEL exogène. Par la suite, les chèvres deviennent réfractaires (Prandi et al., 1987).

F. Traitements à la mélatonine.

I. MODES D'ADMINISTRATION.

La MEL est couramment administrée à des Mammifères en vue de manipuler les rythmes saisonniers.

Elle peut être administrée de différentes façons: en implant sous-cutané ou vaginal, oralement, en injection intramusculaire ou sous-cutanée, en bolus alimentaire.

a) Implants.

Les implants sont formés d'un sachet de Silastic rempli de MEL et sont placés sous la peau ou dans la vagin. Ils produisent des taux de MEL journaliers stables dans le sang: de 90 à 120 pg/ml, avec un taux de libération continue de 125 à 200 µg/jour (implant de 2,5 X 2,5 cm, de 0,13 mm d'épaisseur, contenant 1g de MEL).

Les profils de MEL plasmatiques chez les brebis traitées avec des implants montrent une augmentation nocturne surimposée à un niveau constant assez élevé. La MEL plasmatique provenant d'implants décroît avec le temps mais reste au niveau ou au dessus des taux physiologiques de la nuit pour au moins 3,5 mois. (Kennaway et al., 1982a; Nowak et Rodway, 1985; English et al., 1986; Poulton et al., 1986)

b) Administration par voie orale.

La MEL peut être mélangée à la nourriture (2 à 3,5 mg par brebis et per jour). Les taux de MEL plasmatique atteignent alors 300 à 700 pg/ml.

Il s'agit d'une méthode expérimentale efficace pour mimer un intervalle de photopériode courte afin d'induire une activité de reproduction précoce. Elle n'est cependant pas applicable à grande échelle.

(Kennaway et al., 1982; Arendt et al., 1983; Symons et al., 1983, Luhman et al., 1986; Poulton et al., 1986)

c) Injections.

-intramusculaire.

La MEL (2,5 mg) est injectée par voie intramusculaire chaque jour en fin d'après-midi (16 h) (Nett et Niswender, 1982; Prandi et al., 1987).

Chez les chèvres, l'établissement de l'activité ovarienne s'en est trouvé avancé d'une semaine; le traitement est peu efficace (Prandi et al., 1987).

-sous-cutanées.

La MEL est administrée à raison de 100 µg dans une solution saline.

Ces injections ne provoquent malheureusement qu'une augmentation transitoire de la MEL plasmatique (Kennaway et al., 1982a; English et al., 1986). De plus, elles ne sont pas applicables dans les programmes de reproduction contrôlée en élevage vu leur fréquence journalière.

d) Bolus.

Le bolus est constitué d'une sphère poreuse de polymères contenant la MEL. Il reste dans le rumen après que l'animal l'ait avalé avec sa nourriture; la MEL peut ainsi passer dans la circulation sanguine.

Il fournit un système facile et biodégradable pour la libération de MEL afin d'induire une réponse de reproduction de jours courts chez le mouton.

Le taux de libération du bolus a de l'importance: plus la MEL est libérée lentement, plus de fortes concentrations plasmatiques sont maintenues longtemps et plus le traitement est efficace pour avancer l'établissement de l'activité cyclique ovarienne.

Il s'agit d'un moyen assez facile pour le traitement à grande échelle des brebis.

(Poulton et al., 1988)

2. EFFETS DES TRAITEMENTS.

La libération continue de MEL à partir d'implants provoque les mêmes effets que ceux observés suite à l'exposition en jours courts (Kennaway et al., 1982a). De plus elle est probablement perçue comme une réponse à des jours très courts et peut induire une activité de reproduction précoce (Poulton et al., 1988). Cependant, quand les implants sont retirés, une photopériode naturelle de

8L:16D peut être interprétée comme un jour long (Symons et al., 1987) et l'activité cyclique ovarienne s'en trouve arrêtée le plus tôt parmi les groupes traités selon les différentes méthodes.

Pour être efficace, l'administration de MEL doit être continue. Si elle a lieu 1 à 3 fois par semaine, elle n'a aucun effet sur l'ovulation (Roche et al., 1985). De plus, elle n'est pas efficace avant le mois de juin (Symons et al., 1987).

Le temps de réponse est de ± 8 semaines. L'augmentation de la dose de MEL ne raccourcit pas cette période de latence. Cependant, une durée d'exposition plus longue à la MEL (implants maintenus plus longtemps) est plus efficace pour induire l'établissement précoce de la cyclicité ovarienne (Nowak et Rodway, 1987).

Ce traitement peut également prolonger la saison de reproduction pendant le printemps.

Le traitement de MEL n'a pas d'effet bénéfique sur certaines performances reproductrices des brebis (poids des agneaux, production de lait (Amir et al., 1987)) mais augmenterait le taux de fertilisation (Luhman et al., 1986). Tamanini et al. (1987) ne remarquent cependant aucune variation de la fertilité.

Cela suggère la possibilité de maintenir des troupeaux traités à la MEL qui montrent l'œstrus à différents moments de l'année (Poulton, 1988b).

Enfin, signalons encore que l'administration orale et les implants sous-cutanés sont aussi efficaces pour réduire les taux plasmatiques de PRL lorsqu'ils sont appliqués en mai et en juin (Poulton et al., 1986).

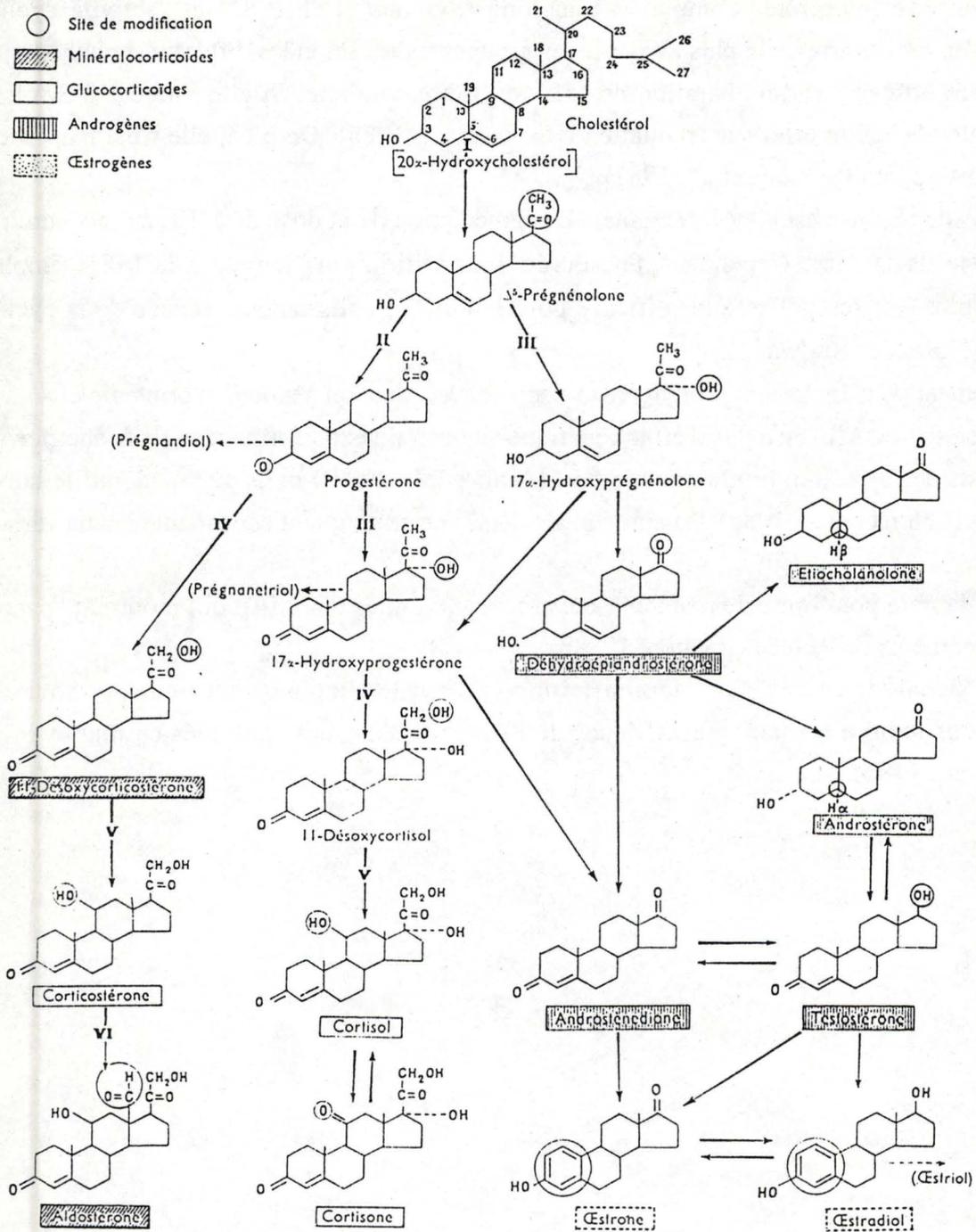


Fig.17: Biosynthèse des hormones actives (Forsham et Melmon, 1972).

IV LE CORTISOL CHEZ LE MOUTON.

Le cortisol ou hydroxycorticostérone ou Δ^4 -prégnène-3,20-dione-11 β -17 β -21 triol est un glucocorticoïde synthétisé par le cortex surrénalien. Il a longtemps été considéré comme l'hormone de stress; il agit sur beaucoup d'organes et ses actions sont variées. Il agirait sur le système reproducteur (axe hypothalamus- hypophyse- gonades) et interviendrait dans le phénomène de reproduction saisonnière.

A. Sécrétion.

1. SYNTHÈSE.

Le cholestérol est le précurseur majeur de tous les stéroïdes hormonaux, dont ceux synthétisés par les surrénales. Celles-ci contiennent beaucoup de cholestérol à l'état inactif qui est synthétisé et stocké dans la glande mais la majorité est puisée dans le plasma.

La première étape de la synthèse du cortisol est le clivage de la chaîne latérale du cholestérol avec formation de prégnénolone qui est rapidement transformée en progestérone, elle-même précurseur de toutes les hormones actives du cortex surrénalien. Récemment, on a constaté l'existence d'une autre voie métabolique aboutissant à la 17-alpha-hydroxypregnenolone.

Il s'ensuit une série d'hydroxylations, d'abord en position 17, puis 21, 11 et finalement 18. Les systèmes enzymatique qui comprennent le NAD et le NADP comme coenzymes sont localisés en différents sites. Ceux qui participent à la dégradation de la chaîne latérale du cholestérol et ceux qui appartiennent au système d'hydroxylation en 11 β (V sur la figure 17) se trouvent dans les mitochondries. Le système de la 3 β -désydrogénase (II sur schéma) est localisée dans les microsomes. Les systèmes d'hydroxylation en positions 17 (III) et 21 (IV) sont localisés principalement dans la fraction soluble du cytoplasme.

Le cortisol est ainsi formé (Bowman et Rand, 1980).

2. TRANSPORT.

Dans des circonstances normales, 90% du cortisol plasmatique, actif du point de vue biologique, sont liés à des protéines. Deux protéines sont impliquées:

- une glycoprotéine: la CBG (corticosteroid-binding globuline) aussi appelée transcortine. Cette globuline a un poids moléculaire approximativement égal à 52 000 et elle s'unit fermement à une molécule de cortisol. Sa capacité totale de liaison est faible. Elle est formée principalement dans le foie et sa synthèse est nettement augmentée par l'administration d'œstrogènes.

- une albumine qui a une faible affinité mais une capacité totale de liaison plus grande.

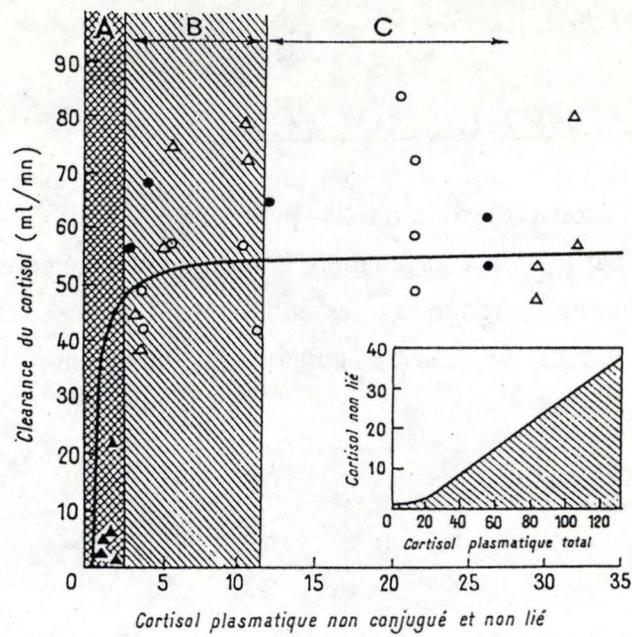


Fig.18: Relations entre le cortisol non lié et sa clearance (Forsham et Melmon, 1972).

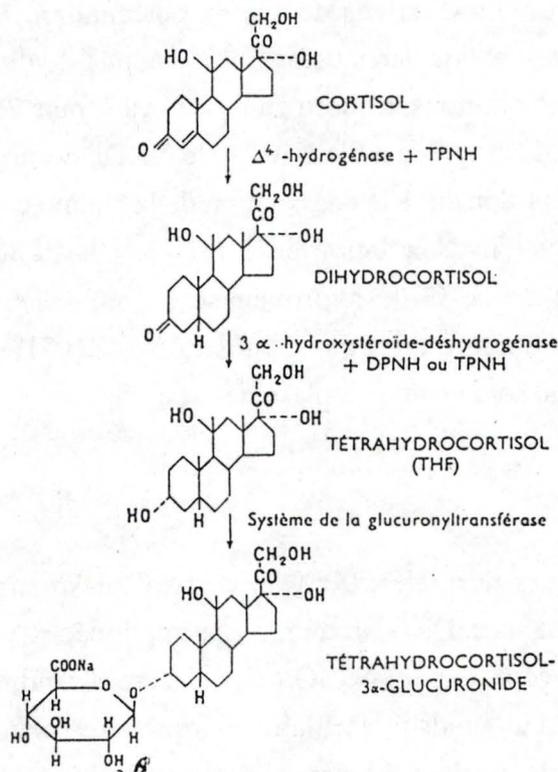


Fig.19: Etapes du métabolisme du cortisol dans le foie et son excrétion rénale (Forsham et Melmon, 1972).

Aux concentrations normales, la plupart des corticostéroïdes, dont le cortisol, est liée à la CBG. Quand les concentrations augmentent, les quantités de cortisol libre et lié à l'albumine s'accroissent fortement.

La CBG solubilise le cortisol, qui a par lui-même une solubilité limitée; elle permet ainsi à un plus grande quantité de cortisol de rester disponible pour le métabolisme tissulaire. Elle empêche également qu'une proportion élevée de cortisol soit éliminée par voie urinaire (fig.18).

Les concentrations de CBG sont très faibles dans le liquide céphalo-rachidien. La majeure partie du cortisol s'y trouve à l'état libre. Ce cortisol est physiologiquement actif et capable d'exercer le contrôle en feed-back négatif sur la libération de la corticotropine (Forsham et Melmon, 1972).

3. METABOLISME.

La demi-vie du cortisol est de 69 à 73 min chez le mouton (Fulkerson et al., 1979).

Le cortisol est métabolisé dans le foie, principalement par une réduction de la double liaison 5-6 et des groupements cétone en C3 et C20. Les dérivés hydroxylés sont ensuite conjugués à l'acide glucuronique (fig.18).

Un faible pourcentage de cortisol est converti en 17-cétostéroïdes et le groupement hydroxyle en C21 est conjugué à un sulfate.

Les métabolites conjugués et réduits sont excrétés dans l'urine.

Le mécanisme de liaison de la CBG au cortisol protège celui-ci contre tout métabolisme dans le foie.

B Emission.

1. EMISSION CIRCADIENNE.

Le taux plasmatique de cortisol montre un rythme circadien marqué chez le mouton. Il commence à augmenter immédiatement après l'obscurité et atteint un pic après minuit (≥ 100 ng/ml); il diminue ensuite pour atteindre des valeurs plus faibles en fin d'après-midi (≤ 3 ng/ml) (Fulkerson et Tang, 1979).

Cependant, Mc Natty et al. (1972) observent une évolution inverse chez des brebis New Zealand Romney en anœstrus. Ils établissent l'évolution suivante: le pic avec les valeurs maximales (18-26 ng/ml) se situe à 9h30 et les niveaux les plus faibles sont émis pendant les heures d'obscurité.

Il semble également que l'évolution journalière des taux de cortisol plasmatique varie selon la durée du séjour en bergerie (Mc Natty et Thurley, 1973). Quand l'animal est habitué à son environnement, le taux moyen diminue et le moment du pic est déplacé. Cela rappelle que le cortisol intervient dans les phénomènes de stress.

Le taux de clearance métabolique du cortisol n'est pas constant au cours de la journée (Fulkerson et Tang, 1979).

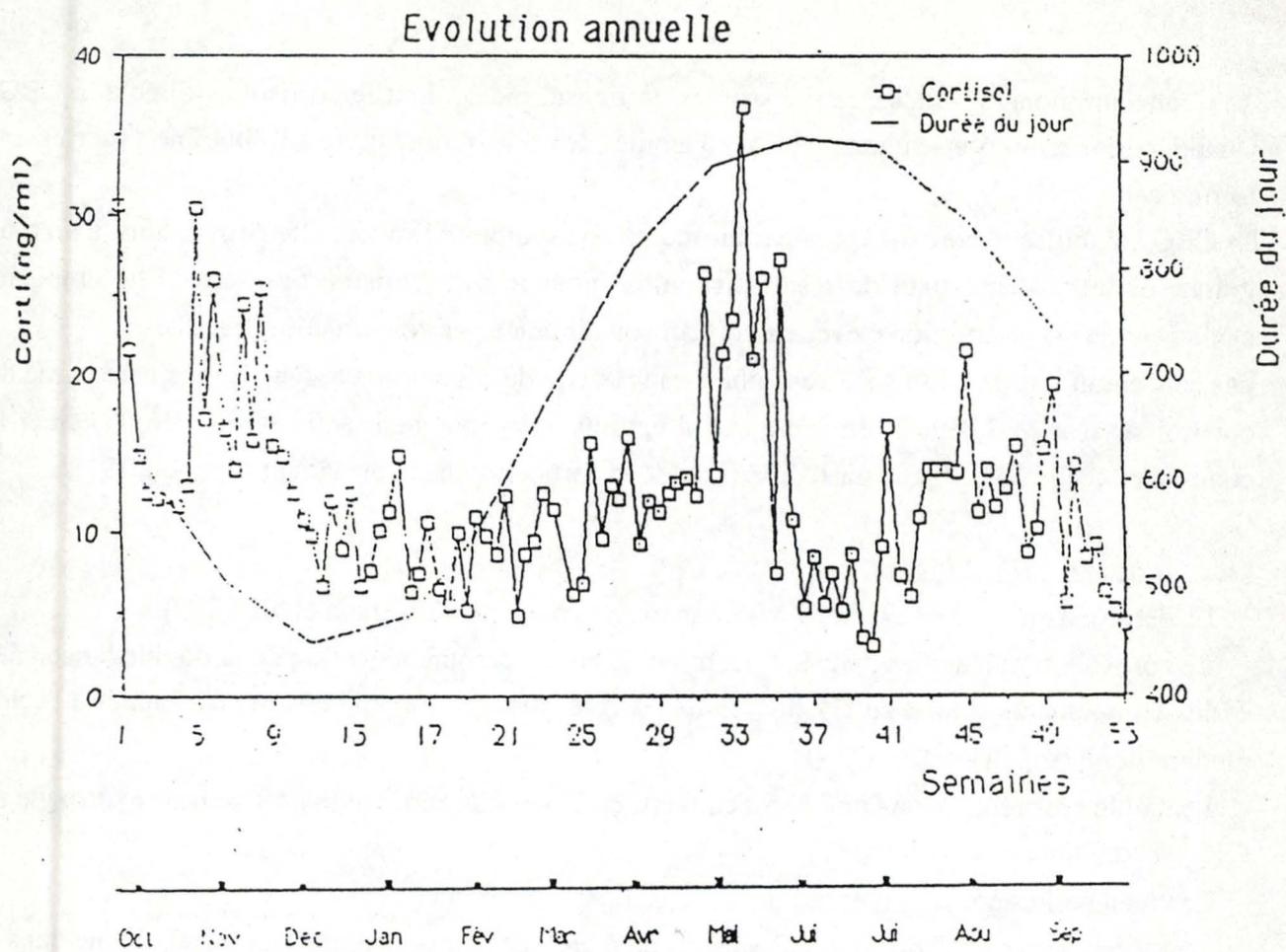


Fig.20: Evolution moyenne de la concentration en cortisol plasmatique au cours de l'année chez la brebis non mise à la lutte (Piroux, 1988).

2. EMISSION ANNUELLE.

Le profil de la sécrétion moyenne du cortisol chez les brebis présente un certain parallélisme avec celui de la PRL et donc avec la longueur du jour. Mais on observe de plus une diminution de la cortisolémie en juin et en octobre (fig.20). Les valeurs les plus élevées au cours de l'année sont enregistrées en mai, en août et en novembre.

C. Actions générales.

Les actions du cortisol sur le système reproducteur seront détaillées dans un paragraphe ultérieur.

Le cortisol faisant partie des glucocorticoïdes, il affecte principalement le métabolisme des glucides. Il fonctionne de façon permissive et normalisante; sa présence à un niveau basal est suffisante pour permettre l'expression de certaines réponses au stress et à d'autres hormones.

Ainsi, les glucocorticoïdes inhibent la production et parfois les actions d'une variété de médiateurs cellulaires tels que les lymphokines, les interférons, les facteurs affectant les lymphocytes (Macrophage Activating Factor, MAF; Colony Stimulating Factor, CSF; Tcell Growth Factor, TCGF), la bradykinine, la sérotonine, l'histamine, le Plasminogen Activator, la collagénase, les leucotriènes, les prostaglandines et encore des neuropeptides qui sont essentiels des mécanismes de défense normaux de corps. Cela afin de les empêcher de menacer l'équilibre homéostatique par une réaction exagérée.

Les glucocorticoïdes peuvent également avoir des effets anti-inflammatoires en s'intercalant dans les membranes des lysosomes et en stabilisant ainsi ces organelles (Munck et al., 1984).

Le cortisol agit sur le métabolisme de l'eau en augmentant la diurèse. Il empêche le passage de l'eau dans la cellule, maintenant ainsi le volume du liquide extracellulaire. Il serait un antagoniste de l'ADH au niveau du tubule rénal. Ainsi, il accroît le taux de filtration et la capacité sécrétoire tubulaire (Bowman et Rand, 1980).

En absence de cortisol, une diminution de la force musculaire apparaît; en excès, par contre, le cortisol provoque une déplétion protéique musculaire avec œdème et fibrose. C'est le résultat d'une stimulation très forte de la néoglucogénèse dans laquelle les acides aminés sont utilisés aux dépens des protéines musculaires.

Le cortisol retarde le développement du cartilage, ce qui est lié au blocage de l'hormone de croissance. Il provoque également une diminution du dépôt de calcium résultant de l'antagonisme avec la vitamine D et de l'augmentation des pertes urinaires de calcium.

Au niveau du système cardiovasculaire, le cortisol sensibilise les artérioles à l'effet vasopresseur de la noradrénaline. Il s'agit d'une de ses nombreuses actions permissives (Forsham et Melmon, 1972).

On a longtemps pensé que le cortisol en tant qu'hormone de stress provoquait une activation de la sécrétion thyroïdienne. Falconner (1976) établit que, chez le mouton, les changements parallèles des glandes thyroïdes et surrénales suite à un stress sont indépendants.

Feldman et Tyrrell (1977) ont retrouvé ces différentes actions du cortisol chez le chien.

Le cortisol possède encore une action inhibitrice sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Au niveau de l'hypothalamus, il exerce un feed-back négatif sur la synthèse de CRH (corticotrophin-releasing hormone). Au niveau hypophysaire, il interagit avec la région du chromosome qui code pour l'ACTH mais aussi d'autres peptides actifs biologiquement. En effet, quand ce gène est transcrit et traduit, il donne la proopiomelanocortin (POMC) qui est transformée par clivage protéolytique en ACTH, β -endorphine, β -lipotropin et d'autres petits peptides (Munck et al., 1984).

Les actions du cortisol semblent s'exercer dans le noyau de la cellule cible. Il entre dans la cellule et se combine, dans le cytosol, avec des protéines de liaison spécifiques. Le complexe entre dans le noyau et interagit avec la chromatine. Il y a activation des RNA polymérases et ensuite transcription des mRNA's spécifiques. Les protéines appropriées sont alors synthétisées sur les ribosomes (Bowman et Rand, 1980).

D. Contrôle de la sécrétion de cortisol.

Au niveau hypothalamique, de gros neurones secrètent la CRH (corticotrophin-releasing hormone) suite à l'intégration des stimuli internes et externes par le système nerveux central. Cette hormone est libérée dans la circulation portale hypophysaire et atteint ainsi l'anté-hypophyse où elle active les cellules sécrétrices d'ACTH. Sous stimulation continue par la CRH, la réponse des cellules pituitaires ovines en culture diminue avec le temps (Evans et al., 1985).

La production et la libération de CRH par l'hypothalamus de rat *in vitro* sont augmentées par l'acétylcholine et l'angiotensine II, tandis qu'elles sont diminuées par la noradrénaline, la glycine et la corticostérone (Buckingham, 1977).

Chez le mouton, *in vivo*, la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline augmentent la sécrétion de cortisol tandis que la tyrosine et la DOPA ont peu d'effet (Mc Natty, 1973).

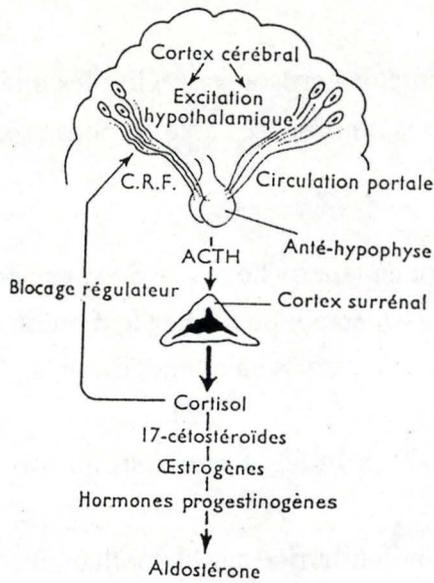


Fig.21: Régulation de la sécrétion d'ACTH par effet rétro-actif (Forsham et Melmon, 1972).

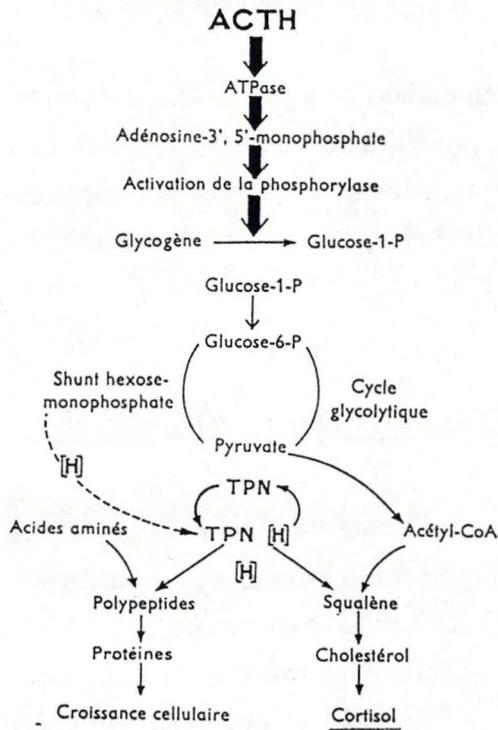


Fig.22: Principales étapes biochimiques liées à l'action de la corticotrophine (ACTH) sur l'activité sécrétoire de la surrénale (Forsham et Melmon, 1972).

Le cortisol agit également au niveau hypothalamique. Il inhibe la libération de CRH à faible dose et a l'effet inverse à dose élevée. Ce mécanisme de feed-back maintient le taux de cortisol plasmatique dans des limites relativement étroites en l'absence de toute agression (Forsham et Melmon, 1972).

L'ACTH est produite au niveau hypophysaire. Elle n'y est pas mise en réserve à haute concentration mais sa synthèse doit être rapide pour répondre aux besoins de l'organisme en cas d'agression prolongée. Elle est libérée dans la circulation sanguine où sa demi-vie, chez l'homme, est d'environ 20 min. pour certains auteurs (Daughaday, 1972), de 5 à 10 min. pour d'autres (Forsham et al., 1972). Elle atteint le cortex surrénalien et quitte rapidement le plasma au niveau des zones fasciculée et réticulée (Daughaday, 1972).

L'ACTH stimule l'adénylate cyclase dans les cellules de ces zones (fig.22). La production accrue d'AMPc qui s'ensuit active la synthèse de stéroïdes par une série de mécanismes (Bowman, 1980). En effet, l'AMPc stimule la phosphorylase qui détruit le glycogène en glucose-1-phosphate, qui est converti en glucose-6-phosphate, transformé en pyruvate puis acetylCoA par la glycolyse et le cycle de Krebs. Toutes ces réactions amènent également à la réduction de NADP⁺ en NADPH, or celui-ci est impliqué dans toute une série d'hydroxylations dans la synthèse stéroïdienne dans la surrénale dont la conversion du cholestérol en pregnenolone dans la mitochondrie qui conduit à la formation de cortisol.

L'ACTH fait apparaître également une stimulation maximale des mitoses dans la couche glomérulée avec déplétion lipidique rapide de toute la glande (Forsham et Melmon, 1972).

Le cortisol exerce une action en feed-back négatif sur la sécrétion pituitaire d'ACTH (Bowman, 1980).

L'intensité de la réponse aux agressions est modulée par les gonades chez le rat. Avant la puberté, elle est indépendante de l'ovaire et déprimée par le testicule. Après la puberté, elle est accrue par l'ovaire (œstrogènes) (Maniey et al., 1975).

Chez le rat, la différence sexuelle du rythme de sécrétion du CRH est lié aux changements de l'activité ovarienne suite à l'établissement de la puberté (Honma et Hiroshige, 1977).

E. L'axe surrénalien et la reproduction.

Lors de la description de l'évolution annuelle de la cortisolémie, nous avons remarqué que cette dernière était basse lors du retour en cycle des animaux à œstrus saisonnier. Il se pourrait que le cortisol agisse de façon défavorable sur l'axe hypothalamus- hypophyse-gonades à ce moment. L'intérêt porté au mécanisme d'action du cortisol sur la reproduction est assez récent. Certains auteurs ont étudié l'influence de cette hormone sur la libération des gonadotropines par l'hypophyse; d'autres ont étudié son effet sur les cellules du follicule.

Ainsi, Mann et al. (1975) relatent des faits rapportés par Wyman (1928) et par Feder et al. (1971), à savoir que la régularité du cycle œstral chez le rat dépend de la fonction normale du cortex surrénalien et que l'adrénalectomie provoque l'arrêt des cycles mais que cet effet peut être empêché par l'administration d'extraits surrénaliens. De plus, l'adrénalectomie pendant le metœstrus ou le diœstrus bloque l'ovulation suivante (Feder et al., 1971). Mann et al. (1975) rapportent également que bien que la concentration de LH n'est pas modifiée par l'adrénalectomie, celle-ci conduit à une décharge asynchrone de LH. Cependant, d'après ces auteurs, le facteur impliqué semble être la P4 surrénalienne qui suit un rythme circadien semblable à celui de la lumière. Ainsi le stimulus de la lumière ne synchroniserait pas directement la libération de LH mais le ferait via le rythme circadien de la progestérone surrénalienne.

Chez la génisse, le cortisol peut interférer avec le mécanisme de libération de la LH au niveau pituitaire chez des animaux adrénalectomisés infusés au cortisol. La réponse de LH au GnRH est également réduite par l'ACTH chez des animaux intacts (Shirley, 1981).

En 1981, Moberg et al. observent, chez le mouton, que l'infusion de cortisol ne bloque pas la libération de LH induite par les œstrogènes chez la brebis en anœstrus. Mais comme le signalent ces auteurs, cela n'implique pas que les glucocorticoïdes ne sont pas capables d'altérer la reproduction en agissant à un autre site de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades.

Trois ans plus tard (1984), Moberg rapporte, après de nouvelles expériences, que les glucocorticoïdes altèrent la sécrétion des gonadotropines et que l'ACTH exogène bloque la libération préovulatoire de LH. Il émet deux hypothèses concernant le mécanisme d'action des corticostéroïdes:

1. Les glucocorticoïdes pourraient traverser la barrière hémato-encéphalique et inhiberait la sécrétion de GnRH. Ils empêcheraient ainsi le GnRH de stimuler la libération des gonadotropines. Moberg ne possède cependant pas de preuve de ce type d'action.

2. Les hormones corticales agiraient directement sur l'hypophyse pour empêcher l'effet stimulateur du GnRH.

Moberg rapporte que cela a été démontré chez la vache (Matteri et Moberg, 1982). Cependant, Liptrap et Raeside (1983) observent qu'une infusion de cortisol pendant une heure aiderait la réponse pituitaire au GnRH chez le sanglier, avec une augmentation de la LH circulante après traitement.

Moberg signale encore que la différence entre ces deux résultats pourrait être due à la durée d'exposition des cellules gonadotropes aux corticostéroïdes. L'effet inhibiteur des stéroïdes sur la sécrétion de LH a été observé après plusieurs heures d'exposition, tandis que l'effet facilitateur de la réponse au GnRH semble être la réponse initiale des cellules pituitaires se produisant après une relativement brève exposition aux corticostéroïdes.

Schoomaker et Erickson (1983) ont étudié l'influence des glucocorticoïdes sur les follicules ovariens. Ils montrent que les glucocorticoïdes exercent un effet inhibiteur direct sur les cellules de la granulosa en supprimant sélectivement l'induction par la FSH de la formation de récepteurs à LH/hCG et la capacité d'aromatiser les androgènes en œstrogènes, tandis qu'ils stimulent la production de progestérone.

Piroux (1988) signale encore qu'au cours du cycle, les teneurs plus élevées en cortisol sont observées en fin de cycle (jours -5 à -1).

F. Relation entre le cortisol et la prolactine.

Piroux (1988) signale que les profils de sécrétion du cortisol au cours du cycle rappellent ceux de la PRL et qu'il existe également une relation hautement significative entre les sécrétions de PRL et de cortisol pendant la période correspondant au début des cycles saisonniers.

De plus, le cortisol agit vraisemblablement pour potentialiser certaines actions de la PRL et en inhiber d'autres. Ainsi, le cortisol bloque les effets de la PRL en mobilisant la libération de DGLA estérifié (dihomo-gamma-linolénic acid) pour donner le DGLA. Il inhibe ainsi la synthèse de PGE₁ activée par la PRL (Horrobin, 1979). Les surrénales ne semblent pas cependant nécessaires à l'effet inhibiteur de la PRL sur la sécrétion des gonadotropines (Mc Neilly et al., 1980).

A forte dose, l'ACTH provoque une émission accrue de PRL, avec comme conséquence, une perturbation des fonctions de reproduction (Bister, 1988).

La PRL pourrait, à son tour, influencer la surrénale en stimulant la sécrétion de glucocorticoïdes chez certaines espèces. Cependant, De Silva et al. (1983) concluent qu'il est peu probable que le cortex surrénalien ovin réponde à la PRL par une sécrétion accrue de cortisol.

DEUXIEME PARTIE :

TRAVAIL PERSONNEL.

BUTS POURSUIVIS.

Après avoir détaillé les connaissances actuelles concernant la prolactine, la mélatonine et le cortisol ainsi que leurs implications respectives dans les phénomènes de reproduction, il nous a paru intéressant d'étudier leur intervention dans l'établissement de l'œstrus saisonnier.

Nous étudierons plus spécialement leur effet sur le moment de la sortie de cycle (par dosage de la P4), sur le profil de sécrétion des gonadotropines LH et FSH ainsi que sur les profils de sécrétion de la PRL.

CHAPITRE I. PLAN EXPERIMENTAL.

Les brebis Texel utilisées pour l'expérience font partie du troupeau du Centre de Recherche Ovine à Faulx-les-Tombes.

L'expérience débute le 4 janvier 1989 avec 4 lots de 6 brebis maintenues dans un local occulté et sous photopériodisme contrôlé mimant les conditions réelles de la longueur du jour.

Le premier lot est constitué de brebis ne recevant aucun traitement et qui devraient donc sortir de cycle à la période habituelle (fin janvier à début mars).

Le deuxième lot a été traité par un inhibiteur de la sécrétion de prolactine, le Parlodel®LA. Ce produit dont l'activité se poursuit pendant au moins un mois est injecté par voie intramusculaire le 20 janvier et le 22 février.

Si la prolactine, dont la concentration plasmatique est élevée lors de l'établissement de l'œstrus saisonnier, intervient effectivement dans ce phénomène, le traitement devrait provoquer un prolongation des cycles de ces brebis.

Les brebis du troisième lot ont reçu un implant sous-cutané de MEL. Ces implants ont été posés le 20 janvier.

Si la MEL agit sur la cyclicité des brebis (par sa haute concentration ou par son inhibition de la sécrétion de PRL), les brebis traitées devraient montrer un établissement plus tardif de l'œstrus saisonnier.

Les brebis du quatrième lot auraient dû être traitées avec un inhibiteur du cortisol pendant toute la durée de l'expérience. Cependant, comme ce traitement ne pouvait se faire que sur une très courte période, nous avons décidé de faire une expérience avec une seule injection de Métopirone (le 22 février) à trois brebis de ce quatrième lot; les trois autres servant de groupe témoin. De suite après l'injection sous-cutanée, des prises de sang sériées ont été faites à 10 min d'intervalle pour déterminer l'influence du traitement sur le cortisol plasmatique et sur la cyclicité.

Des prises de sang sont réalisées trois fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi) pendant toute la durée de l'expérience afin de déterminer l'évolution de la concentration plasmatique de la P4, de la FSH et de la PRL.

Des prises de sang horaires sont réalisées pendant 24 heures les 5-6 janvier, 9-10 février, 16-17 mars afin de déterminer l'évolution nyctémérale de l'émission de la PRL.

Des prises de sang sériées (toutes les 10 min pendant six heures) sont faites le 12 janvier, le 17 février, le 22 février, le 24 mars afin de déterminer la pulsativité de la LH et du cortisol.

Afin de repérer les chaleurs, un bélier vasectomisé et muni d'un harnais marqueur reste en compagnie des brebis d'expérience.

L'expérience se termine le 31 mars quand toutes les brebis sont sorties de cycle.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE.

A. LES ANIMAUX EXPERIMENTAUX.

Les 24 brebis utilisées pour notre expérience font toutes partie du Centre de Recherche Ovine à Faulx-les-Tombes. Elles sont de race Texel, âgées de 3 à 7 ans et fertiles.

B. LES CONDITIONS EXPERIMENTALES.

Les brebis sont maintenues dans un local occulté, en conditions de photopériode et de température naturelles. Elles disposent en permanence d'eau froide et de foin de bonne qualité.

C. PRELEVEMENTS ET CONDITIONNEMENTS DES ECHANTILLONS SANGUINS.

La ponction est réalisée au niveau de la veine jugulaire.

Le sang est recueilli dans un tube hépariné et est rapidement centrifugé.

Le plasma stocké dans des tubes de cristal de polystyrène est congelé à -20°C.

Les échantillons ne sont décongelés qu'au moment de l'analyse et immédiatement recongelés.

Notons que les prises de sang sériées à l'intervalle de 10 min sont réalisées au moyen d'une aiguille très fine et d'un tube hépariné Venoject afin de limiter au maximum le stress et les lésions des tissus au niveau de la jugulaire.

D. LES TRAITEMENTS.

A. Parlodel® LA.

Le Parlodel® LA est une substance injectable récemment mise au point par Sandoz (Suisse) et n'est pas encore commercialisé. Il assure une libération continue de bromocriptine pendant une durée suffisante pour inhiber la sécrétion de PRL, et cela sans affecter les sécrétions normales des autres hormones hypophysaires.

Le Parlodel® LA est administré tous les mois par une injection intramusculaire (50 mg/ 2ml). La bromocriptine diffuse régulièrement et ses métabolites sont excrétés essentiellement par la bile dans les fèces.

B. Implants de MEL.

Les différents modes d'administration de la MEL ont été décrits dans la revue bibliographique. Parmi ceux-ci, nous avons retenu, pour notre expérience, l'utilisation des implants sous-cutanés de

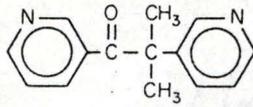


Fig.23: Structure de la Métopirone. (American society of hospital pharmacists, 1979).

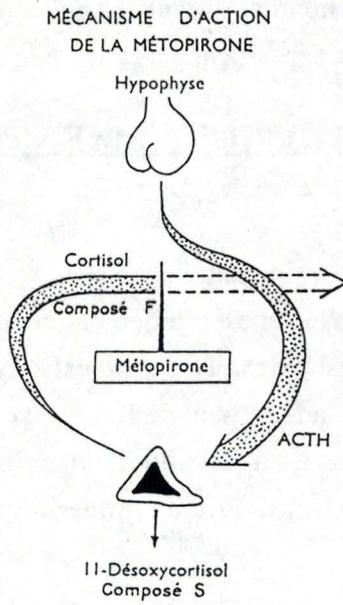


Fig.24: Inhibition de la production de cortisol par la Métopirone et hypersécrétion consécutive d'ACTH (Forsham et Melmon, 1972).

MEL. En effet, ce moyen permet une diffusion constante de la MEL produisant des taux plasmatiques stables.

L'implant était constitué d'un sachet de Silastic® 500-1 (Dow Corning, de 12 cm² de diffusion) contenant 1 gr de MEL cristalline Sigma.

C. La Métopirone.

(Ciba- Geigy)

La Métopirone est aussi appelée Metyrapone. Il s'agit du 2-méthyl-1,2-di (pyrid-3-yl) propan-1-one ou C₁₄ H₁₄ N₂ O (fig.23).

Cette substance se présente sous forme de poudre blanche.

La Métopirone inhibe l'hydroxylation en 11β dans le cortex surrénal bloquant ainsi la conversion du 11-désoxycortisol en cortisol (fig.24).

Cette substance a été administrée par injection sous-cutanée (2 gr dissous dans 10 ml de NaCl 9‰).

Une fois dans le sang, la Métopirone a une demi-vie de 20-26 min chez l'homme. Elle est rapidement métabolisée en sa forme active dans le foie et le rein.

E. LES DOSAGES.

A. Principe des dosages.

Les dosages sont réalisés par la méthode R.I.A. (radio- immuno- assay). Celle-ci est basée sur la compétition entre une quantité déterminée d'hormone marquée (H*) radioactivement (I 131, I 125, H³,...) et une quantité variable, connue ou inconnue, d'hormone (H⁰) se trouvant dans l'échantillon à analyser, vis-à-vis d'un antiserum (As) qui leur est spécifique.

La quantité d'H* liée aux anticorps de l'antiserum est inversement proportionnelle à la quantité de H⁰ de l'échantillon.

En séparant H* liée à l'As de l'H* libre, on peut calculer, par analyse de la radioactivité de l'une de ces fractions, la quantité d'hormone froide. Ce calcul se réfère à un courbe standard réalisée dans les mêmes conditions, avec des quantités connues et croissantes d'hormones froides.

B. Caractéristiques des dosages R.I.A.

La qualité des dosages R.I.A. dépend de leurs caractéristiques de spécificité, de sensibilité, de précision ou de reproductibilité et d'exactitude; caractéristiques que les calculs de l'ordinateur nous permettent de mesurer (Bister, 1980).

1. LA SPECIFICITE.

C'est la capacité de détecter la seule hormone que l'on veut doser; elle dépend principalement de la qualité de l'antisérum.

2. LA SENSIBILITE.

C'est la plus faible quantité d'hormone que l'on puisse mesurer, c'est-à-dire le nombre de ng/ml qui entraîne une différence par rapport au zéro.

3. LA REPRODUCTIBILITE.

C'est la mesure de dispersion des résultats obtenus en répétant plusieurs fois le dosage d'un même échantillon, soit à l'intérieur d'un même dosage, soit lors de dosages différents.

4. L'EXACTITUDE.

C'est la qualité d'un dosage dont les résultats correspondent aux taux réels d'hormones présents dans l'échantillon. Cette caractéristique dépend donc de l'absence d'interaction entre les composants plasmatiques du dosage.

C. Solutions.

1. TAMPON EGG- WHITE.

- Un tampon phosphate 0,6 M est préparé à partir de 7,5g de KH_2PO_4 et de 77,9 g de Na_2HPO_4 par litre d'eau distillée.

-Un tampon Wide (tampon phosphate 0,06 M pH 7,55) est préparé à partir du tampon phosphate 0,6M, qui est dilué 10 fois et ajusté au pH de 7,55.

-Le tampon Egg-White se fait en ajoutant 5g d'albumine d'œuf par litre de tampon Wide. On y ajoute 2 % d'azide de sodium.

2. SOLUTION D'A.R.G.G. (ANTI- RABBIT- GAMMA- GLOBULINE)

-A 5 ml de plasma de mouton immunisé contre des gamma- globulines de lapin, on ajoute 100ml de tampon Egg-White, 6gr de PEG (polyéthylène glycol) et 0,5gr de cellulose.

D. Dosage de la PRL.

1. COURBE STANDARD.

La courbe standard est réalisée en utilisant de l'hormone froide (NIDDK- oPRL-I-2) à des concentrations croissantes et connues (0,5; 10; 20; 50; 100; 200; 500; 800; 1000 ng/ml). Les dosages sont réalisés en triple. Les dilutions se font à partir du tampon Egg-White.

2. OBTENTION DE LA PRL*.

L'oPRL reçue est diluée et répartie dans des fioles à raison de 5 µg/ 25 µl. Une fiole est employée pour le marquage à la chloramine T, c'est-à-dire 5 µg de NIDDK- oPRL-I-2 pour 1 mCi I 125.

Marquage à la Chloramine T.

- Le marquage s'effectue sur une colonne de chromatographie (1/15 cm).
- Une boule de laine de verre est placée au fond et recouverte de sable de mer.
- Le tampon Wide, contenant 9 g / litre de NaCl, remplissant la colonne est remplacé petit à petit par une suspension de Séphadex (1,3 g de SephadexG50 medium gonflé pendant une nuit dans un berlin de tampon Wide NaCl).
- Quand la colonne est remplie, 2 cc d'albumine bovine à 2% y sont placés, ensuite elle est rincée par 15 à 20 cc de tampon Wide NaCl (5 g NaCl / 1 tampon Wide).

La colonne étant ainsi préparée, le marquage à la Chloramine T peut être réalisé.

- Toute l'opération se passe dans la fiole conique dans laquelle l'iode a été expédié.
- Ajouter 25 µl de tampon Wide.
- Ajouter 25 µl d'oPRL.
- L'iode actif est obtenu par oxydation de l'iodure par la chloramine T, 10 µl de $C_7H_7ClNaO_2S$ à 4 g/l.
- Agiter le facon en tapotant avec l'ongle.
- Arrêter la réaction après 30 sec par adjonction de 30 µl de disulfite de Na (24 mg de $Na_2S_2O_5$ /10 ml H_2O_d).
- Déposer le contenu de la fiole sur la colonne de chromatographie.
- Eluer avec le tampon Wide NaCl.
- Recueillir 1 ml d'éluat par tube.
- Présenter chaque tube au compteur Geiger et garder les fractions correspondant à l'hormone marquée (premier pic du chromatogramme).

3. DOSAGE DE LA PRL DANS LES ECHANTILLONS.

-Dans des tubes de cristal de polystyrène d'une contenance de 3 ml, on dépose 25 µl d'hormone froide de concentration connue pour l'établissement de la courbe standard ou 25 µl de plasma pour les échantillons à analyser.

-50 µl d'antisérum anti-PRL (As PRL) (NIDDK-anti-oPRL-2) dilués à 1/600, sont ajoutés dans chaque tube.

-Le mélange est homogénéisé au vortex (1 min).

-La réaction Ag-Ac s'équilibre durant un premier temps d'incubation de 4h à température ambiante.

-Une fois que la fixation de la PRL⁰ sur l'As PRL est réalisée, 100 µl de PRL* sont additionnés à chaque tube.

-Le mélange est homogénéisé au vortex.

-Le nouvel équilibre est établi après une nuit d'incubation. L'hormone marquée (PRL*) entre en compétition avec l'hormone froide (PRL⁰) préalablement fixée sur les anticorps (As PRL).

-250 µl de la solution d'A.R.G.G. sont ensuite additionnés.

-La troisième incubation dure 4 h.

Après ces différentes opérations, on trouve dans les tubes de l'hormone froide, de l'hormone marquée, de l'A.R.G.G. , des complexes H⁰-As-A.R.G.G. et H*-As-A.R.G.G..

-Ce mélange est centrifugé pendant 15 min à 2300g.

-Le surnageant est éliminé au moyen d'une pompe à vide reliée à une pipette pasteur.

-Le culot est lavé avec 1 cc de tampon Egg-White.

-Après une nouvelle centrifugation de 10 min, le surnageant est éliminé et les culots sont placés au compteur gamma à passeur d'échantillon. Le temps de comptage est fixé à 2 min.

4. TOTAL COUNT ET BACK GROUND.

Chaque dosage est accompagné d'une estimation de l'activité résiduelle due à la fixation aspécifique de la PRL* sur les parois du tube et sur l'A.R.G.G. (Back ground). Cette analyse est réalisée comme celle des échantillons mais l'échantillon et l'antisérum sont remplacés par du tampon.

On mesure également l'activité totale (Total count) de l'hormone marquée (environ 40 000 cpm/ 50 µl PRL*).

E. Dosages des gonadotropines (LH et FSH).

1. LE TOTAL COUNT, LE BACKGROUND ET LA COURBE STANDARD

sont calculés selon le même principe que celui utilisé pour le dosage de la PRL.

Les concentrations de LH connues utilisées pour l'établissement de la courbe standard sont de 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1; 1,2; 1,4; 1,6; 2; 4; 6; 12; 15; 25; 50; 75; 100 ng/ml. Le TC vaut 15 000 cpm/ 50 μ l.

Les concentrations connues de FSH utilisées pour l'établissement de la courbe standard sont de 0; 0,5; 1; 2; 4; 8; 10; 20; 40; 50 ng/ml. Le TC vaut 20 000 cpm/ 50 μ l.

2. MODE OPERATOIRE DU DOSAGE DE LA FSH.

-50 μ l de plasma (FSH⁰) sont déposés dans les tubes de 3 ml.

-50 μ l d'antisérum y sont additionnés.

-On laisse incuber pendant 4 h à température ambiante afin que la réaction Ag-Ac se réalise et que l'équilibre s'établisse.

-Ajouter ensuite 50 μ l d'hormone marquée (FSH*).

-Laisser incuber pendant une nuit à température ambiante afin que la compétition entre la FSH⁰ et la FSH* envers l'antisérum se réalise jusqu'à l'équilibre.

-250 μ l d'immunoabsorbant ARGG-cellulose sont additionnés.

-Laisser incuber 4 h à température ambiante.

-La séparation de la fraction liée et de la fraction libre est possible par centrifugation pendant 15 min à 3000 rpm.

-Le surnageant est éliminé au moyen d'une trompe à vide.

-Le culot est lavé puis placé au compteur gamma. Le temps de comptage est fixé à 1 min.

3. MODE OPERATOIRE DU DOSAGE DE LA LH.

Le dosage de la LH est identique à celui de la FSH.

F. Dosage de la progestérone .

La progestérone se trouve en faible concentration dans les plasmas (0,2 à 4 ng/ ml). Son dosage nécessite une extraction préliminaire.

1. EXTRACTION.

- Déposer 300 µl de plasma dans des tubes de verre de 10 cm de hauteur.
- Ajouter 3 ml d'hexane. Boucher.
- Passer au vortex pendant 2 min.
- Centrifuger pendant 5 min à -10°C à 2000g.
- Prélever 2 fois 1 ml de surnageant dans des tubes en verre pour R.I.A. (dosage en double).
- Réaliser une évaporation sous vide dans l'étuve à 40°C pendant une heure.
- Conserver au frigo sous parafilm.

2. DOSAGE.

Le dosage de la progestérone se fait à partir du Kit RSL ¹²⁵I Progestérone de ICN Biomedicals, Inc. Diagnostic Division.

- Dans chaque tube extrait, ajouter
 - 50 µl de plasma de brebis ovariectomisée
 - 100 µl de progestérone marquée
 - 250 µl d'antisérum.
- Passer au vortex.
- Laisser incuber une heure à 37°C.
- Ajouter 250 µl de precipitating reagent (un mélange d'anti-rabbit-gamma-globuline de chèvre et de PEG dans du tampon Tris).
- Passer au vortex.
- Centrifuger pendant 15 min à 3000g.
- Le surnageant est éliminé au moyen d'une trompe à vide.
- Le culot est placé au compteur gamma. Le temps de comptage est fixé à 1 min.

G. Dosage du cortisol.

-Dans les tubes de cristal de polystyrène, on dépose 25 μ l de plasma dans lequel on veut doser le cortisol.

-Ajouter 40 μ l de traceur CORT* (50mCi dans 3 ml d'alcool et 120 ml d'H₂O distillée).

-400 μ l d'un premier anticorps (40% + PEG 30%) sont additionnés.

-40 μ l d'un second anticorps (11ml d'Ac + 112 ml d'H₂O distillée) sont ajoutés.

-Laisser incuber 2 h à température ambiante.

-Centrifuger 15 min à 3000 rpm.

-Décanté au moyen d'une pipette pasteur reliée à une trompe à vide.

-Placer le culot au compteur gamma.

Tableau 1: Dates présumées de sorties de cycle des brebis des lots témoin et "Parlodel".

LOT TEMOIN.

n° de brebis	Date présumée de sortie de cycle
1	3/02/1989
2	15/02/1989
4	15/02/1989
5	15/02/1989
6	3/03/1989

LOT " PARLODEL

n° de brebis	Date présumée de sortie de cycle
7	17/03/1989
8	31/03/1989
9	3/03/1989
10	27/01/1989
11	20/01/1989
12	24/02/1989

CHAPITRE III : RESULTATS.

Rappelons qu'au départ, l'expérience comprenait quatre groupes de six brebis, le dernier lot étant divisé en deux sous-groupes. Malheureusement, en cours d'expérience, la brebis n°3 faisant partie du lot témoin a été saillie accidentellement. Cette brebis étant gestante, nous ne l'avons pas considérée dans notre analyse.

Le lot témoin est dès lors constitué de cinq brebis.

1. Sécrétion de progestérone et arrêt des cycles.

La progestérone (P4) a été dosée dans les plasmas toutes les semaines du 6 janvier au 31 mars en vue de déterminer le passage à l'œstrus saisonnier.

Dans cette analyse, nous considérons qu'une progestéronémie supérieure à 0,4 ng/ml est révélatrice de l'activité d'un corps jaune et donc de l'état de cyclicité de la brebis. La date de la fin des cycles est estimée d'après la dernière valeur haute (> 0,4 ng/ml) de la progestéronémie.

Les figures 25 à 28 représentent pour chaque brebis l'évolution de la progestéronémie en cours d'expérience. Les flèches indiquent le moment de l'arrêt des cycles.

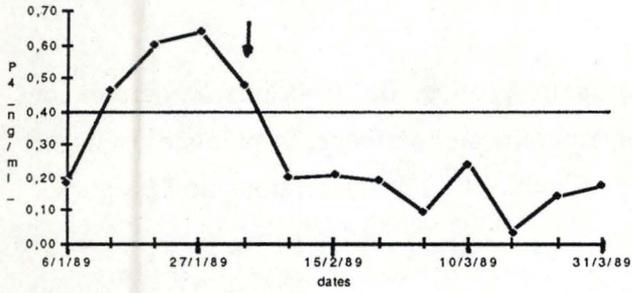
Les tableaux 1 et 2 donnent pour les 4 groupes de brebis, les dates d'arrêt des cycles, c'est-à-dire les dates auxquelles les dernières valeurs de progestéronémie supérieures à 0,4 ng/ml ont été observées.

Pour le **lot témoin**, l'arrêt est enregistré entre le 3 février et le 3 mars; la moyenne se situant vers le 15 février.

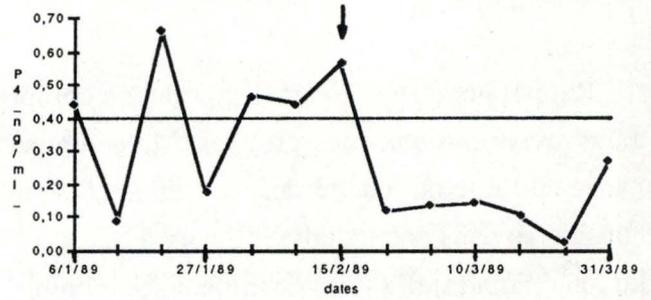
Avec le **Parlodel**, une grande variabilité est observée puisque les dates extrêmes sont le 20 janvier et le 31 mars. Si on ne tient pas compte de la brebis 11, déjà en œstrus au début du traitement et de la brebis 10 qui termine son dernier cycle à ce moment, on constate que pour les quatre autres brebis, le Parlodel retarde sensiblement l'arrêt des cycles par rapport au lot témoin. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion car un traitement antérieur pourrait avoir influencé les résultats.

Quatre des 6 brebis du lot "**Mélatonine**" sont déjà sorties de cycle au début de l'expérience (6 janvier) et les autres le font les 20 et 27 janvier. Cet arrêt précoce des cycles par rapport au groupe témoin est probablement la conséquence du traitement à la mélatonine appliqué à ce groupe au début de la période de reproduction (juin 1988) et qui leur a permis une rentrée en cycle prématurée. Le traitement à la mélatonine réalisée au cours de l'expérience (20 janvier) n'a pas permis aux brebis de retrouver leur cyclicité avant la fin mars.

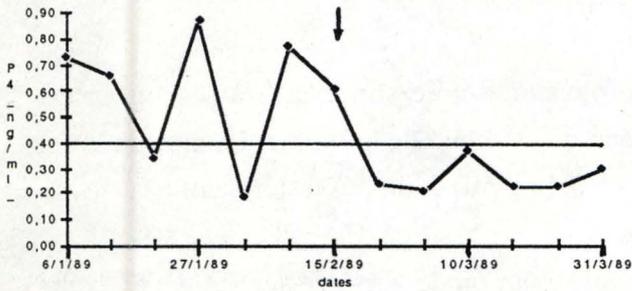
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 1 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



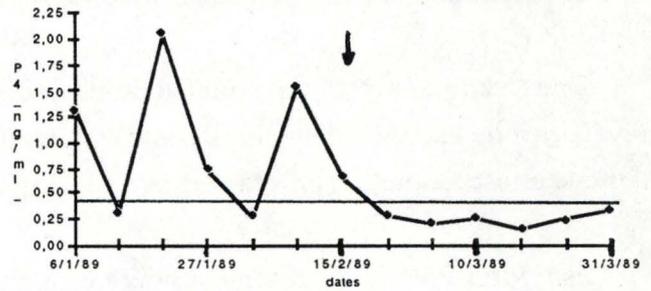
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 2 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 4 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 5 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 6 du 6/01/1989 au 31/03/1989.

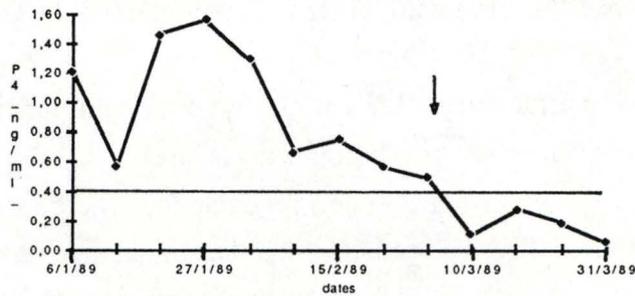
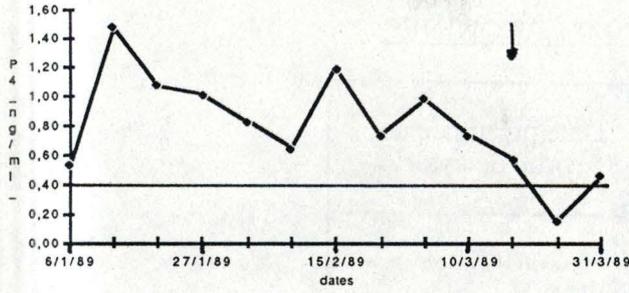
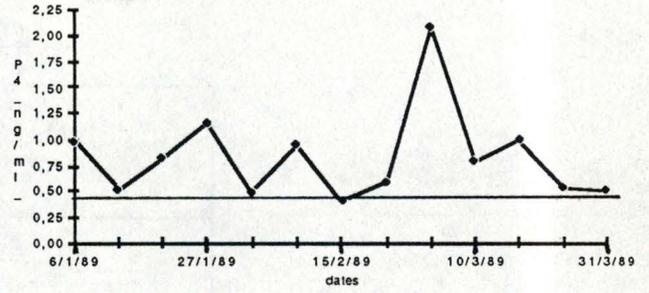


Fig.25 : Evolutions de la progestéronémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis du lot témoin. La flèche représente le moment de la sortie de cycle.

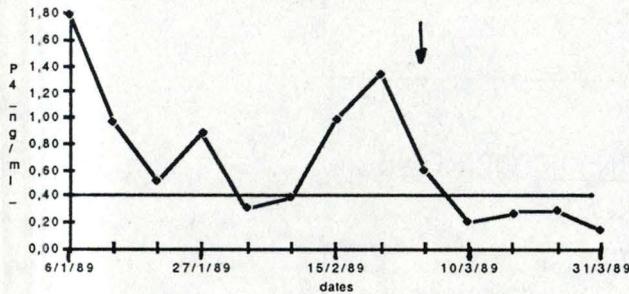
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 7 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



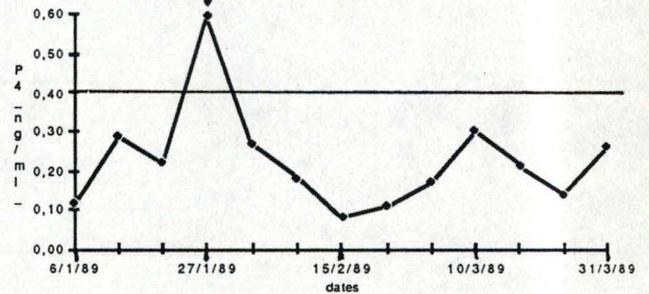
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 8 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



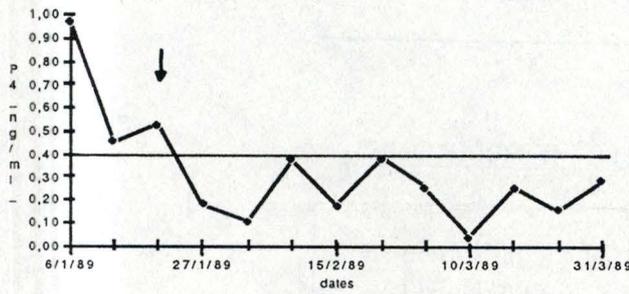
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 9 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 10 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 11 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 12 du 6/01/1989 au 31/03/1989.

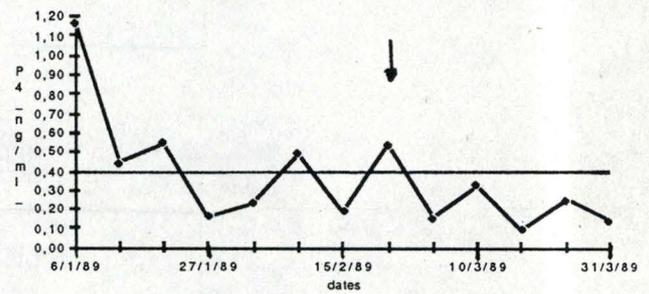


Fig.26 : Evolutions de la progestéronémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis du lot "Parlodel".
La flèche représente le moment de la sortie de cycle.

Tableau 2: Dates présumées de sorties de cycle des brebis des lots "Mélatonine" et "Métopirone".

LOT " MELATONINE".

n° de brebis	Date présumée de sortie de cycle
13	20/01/1989
14	?
15	27/01/1989
16	?
17	?
18	?

LOT " TEMOIN METOPIRONE".

n° de brebis	Date présumée de sortie de cycle
19	27/01/1989
20	24/03/1989
21	3/02/0/1989

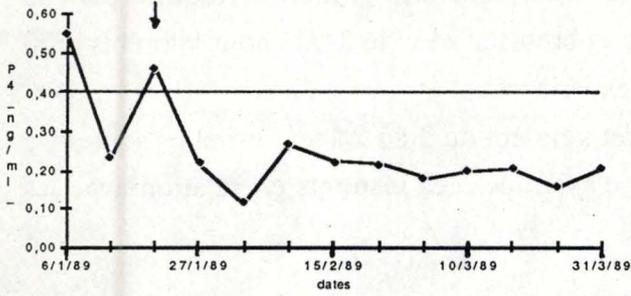
LOT " TRAITE METOPIRONE".

n° de brebis	Date présumée de sortie de cycle
22	24/02/1989
23	15/02/1989
24	3/02/1989

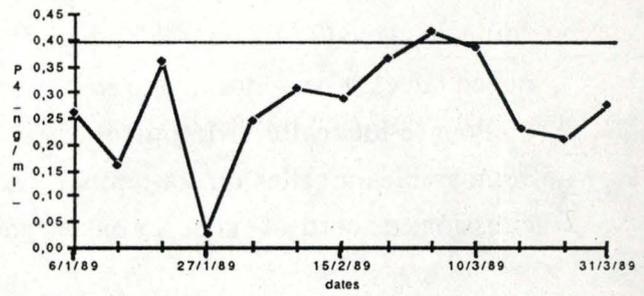
Les trois brebis témoins du lot "**Métopirone**" montrent une grande variabilité pour la sortie de cycle (27/01 pour la brebis n°19, 3/02 pour la brebis n°21 et le 24/03 pour la brebis n°20 qui en fait était peut-être encore en cycle à la fin de l'expérience).

Pour le lot traité "**Métopirone**", les dates d'arrêt s'étalent du 3 au 24 février: elles sont donc comparables à celles du lot témoin. Il conviendra d'examiner ces résultats en relation avec les émissions de cortisol et des hormones gonadotropes.

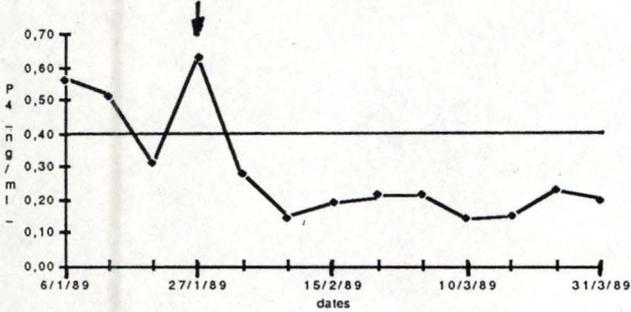
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 13 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



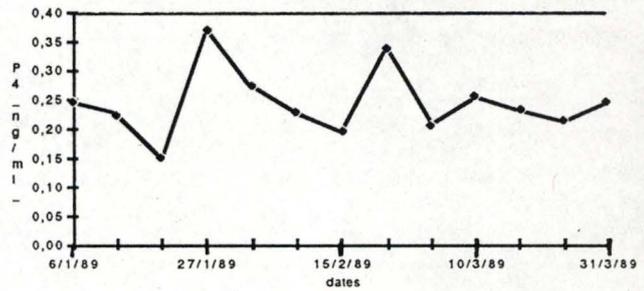
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 14 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



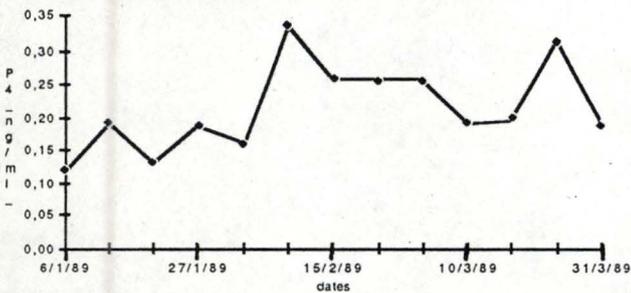
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 15 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 16 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 17 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 18 du 6/01/1989 au 31/03/1989.

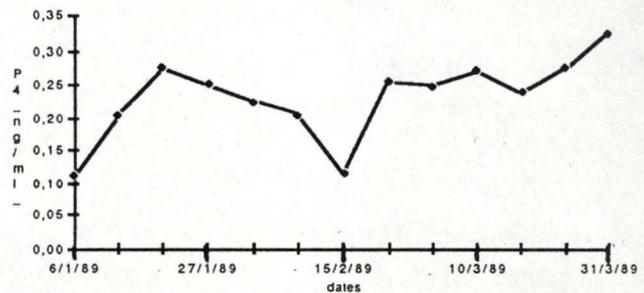
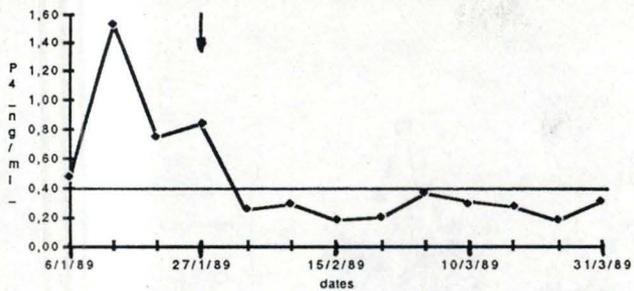
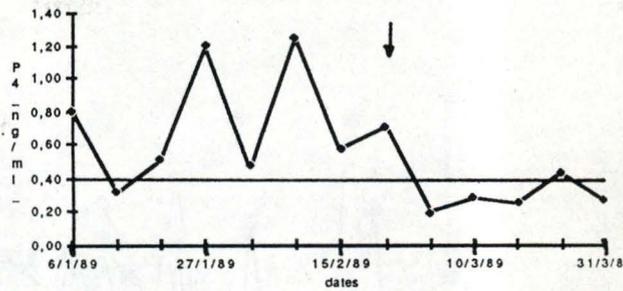


Fig.27: Evolutions de la progestéronémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis du lot "Mélatonine". La flèche représente le moment de la sortie de cycle.

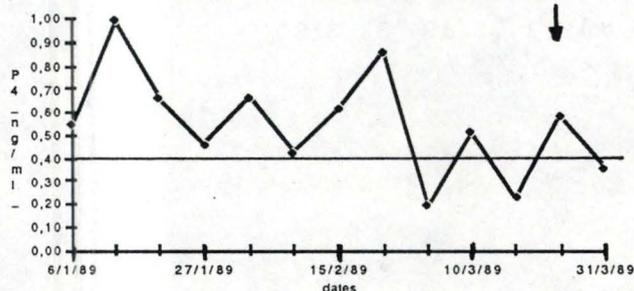
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 19 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



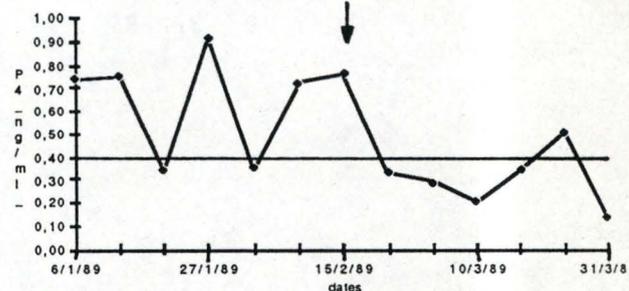
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 22 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



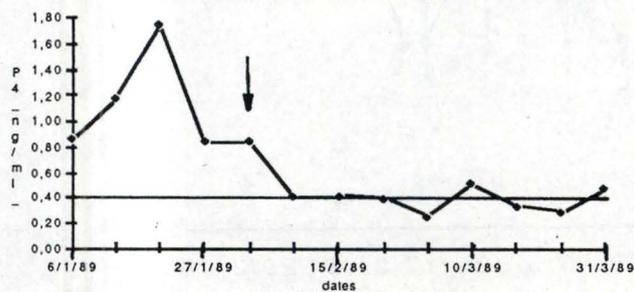
Evolution de la progestéronémie chez la brebis 20 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 23 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 21 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la progestéronémie chez la brebis 24 du 6/01/1989 au 31/03/1989.

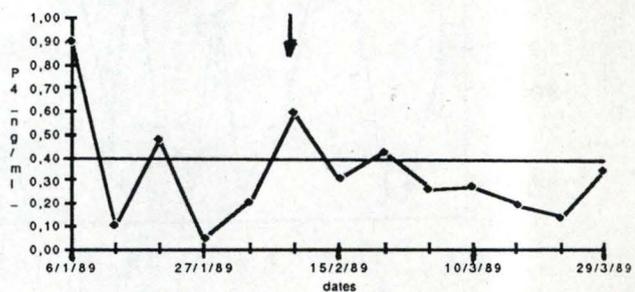


Fig.28: Evolutions de la progestéronémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis témoins (br 19,20,21) et traitées (br 22,23,24) du lot "Métopirone".
La flèche représente le moment de la sortie de cycle.

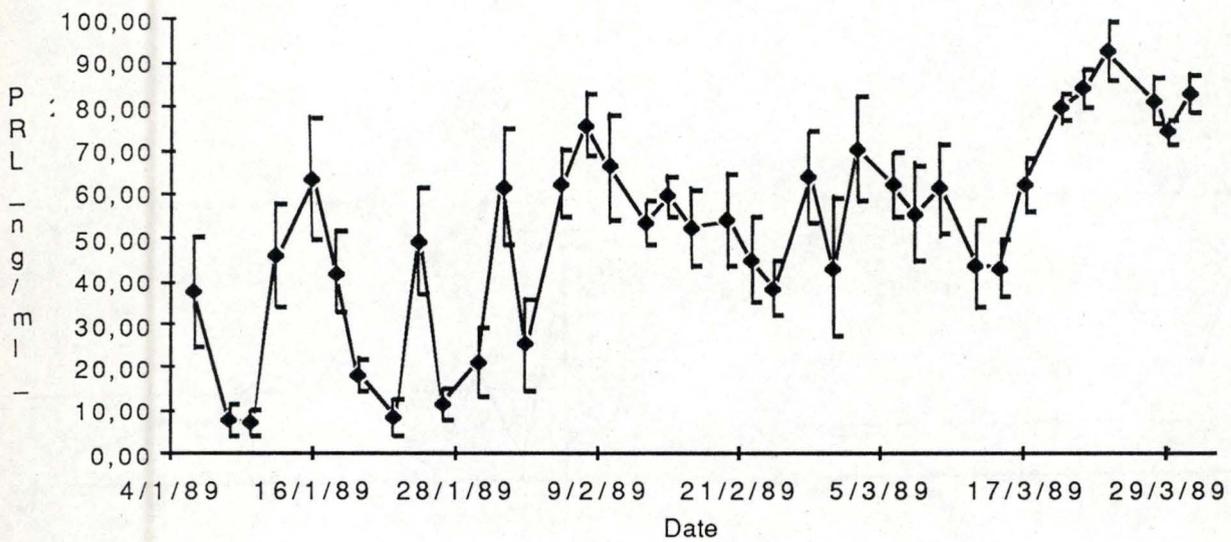
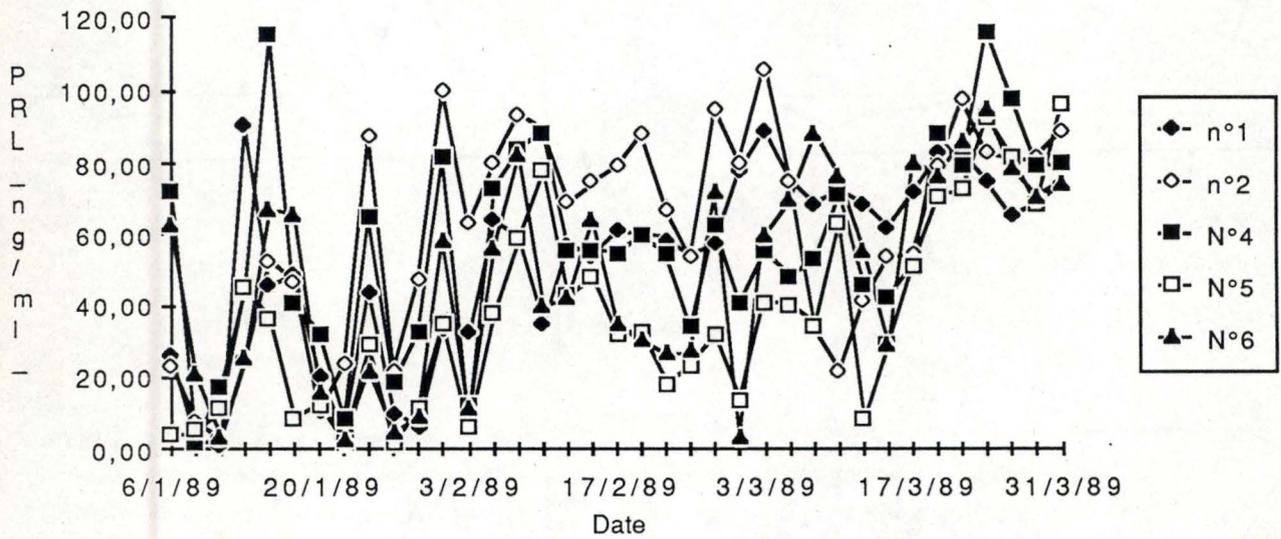


Fig.29: Evolutions de la prolactinémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis du lot témoin.
 Le graphe du bas représente l'évolution de la prolactinémie moyenne pour ce même lot.
 I représente l'écart-type autour de la moyenne.

2. Sécrétion de prolactine.

a) Evolution générale au cours de l'expérience.

La PRL a été dosée dans les plasmas prélevés trois fois par semaine du 6 janvier au 31 mars.

Les figures 29 à 34 reprennent pour les cinq groupes et sous-groupes les valeurs individuelles des prolactinémies lors de de chaque prise de sang. Les moyennes par groupes et sous-groupes sont également consignées dans ces figures.

Les taux de PRL mesurés dans les plasma des **brebis témoins** présentent deux caractéristiques. La première est une grande variabilité d'une prise de sang à l'autre et une augmentation progressive des teneurs moyennes au long de l'expérience. L'autre particularité est le synchronisme des hausses et des baisses de la prolactinémie entre les différents animaux au début de l'expérience.

Les valeurs varient de 0 à 120 ng de PRL/ ml avec des moyennes qui passent progressivement d'environ 20 ng/ml en début d'expérience à 90 ng/ml à la fin du mois de mars.

Chez le **groupe "Parlodol"**, les taux de PRL plasmatique montrent une évolution en trois phases, résultant du traitement .

La première s'étend du 6/01 au 20/01. Elle est caractérisée par une prolactinémie moyenne d'environ 25 ng/ml, variant entre 10 et 40 ng/ml, valeurs logiquement comparables à celles du lot témoin.

La seconde période s'étend du 23/01 au 15/03. La prolactinémie est quasi nulle, suite aux injections de Parlodel (les 20/01 et 22/02).

La troisième période débute le 17/03. Nous observons une augmentation progressive de la prolactinémie qui atteint , le 22/03, 50 ± 26 ng/ml. La prolactinémie reste ensuite assez élevée, variant en moyenne entre 36 et 59 ng/ml, soit sensiblement en dessous du niveau observé à la même époque chez le lot témoin..

L'injection du "Parlodol Longue Action" a donc été d'une grande efficacité sur la suppression de la PRL plasmatique. L'effet produit s'est fait sentir dès trois jours après son injection intramusculaire et s'est poursuivie en moyenne 23 jours après la seconde injection, temps pendant lequel la PRL s'est maintenue à un taux indétectable.

Par la suite, la prolactinémie s'est rétablie assez vite mais n'avait pas encore atteint les valeurs du groupe témoin à la fin de l'expérience.

La sécrétion de PRL par les **brebis traitées à la mélatonine** présente une grande variabilité classiquement décrite. Elle diffère cependant de celle des brebis témoins par le fait qu'elle se

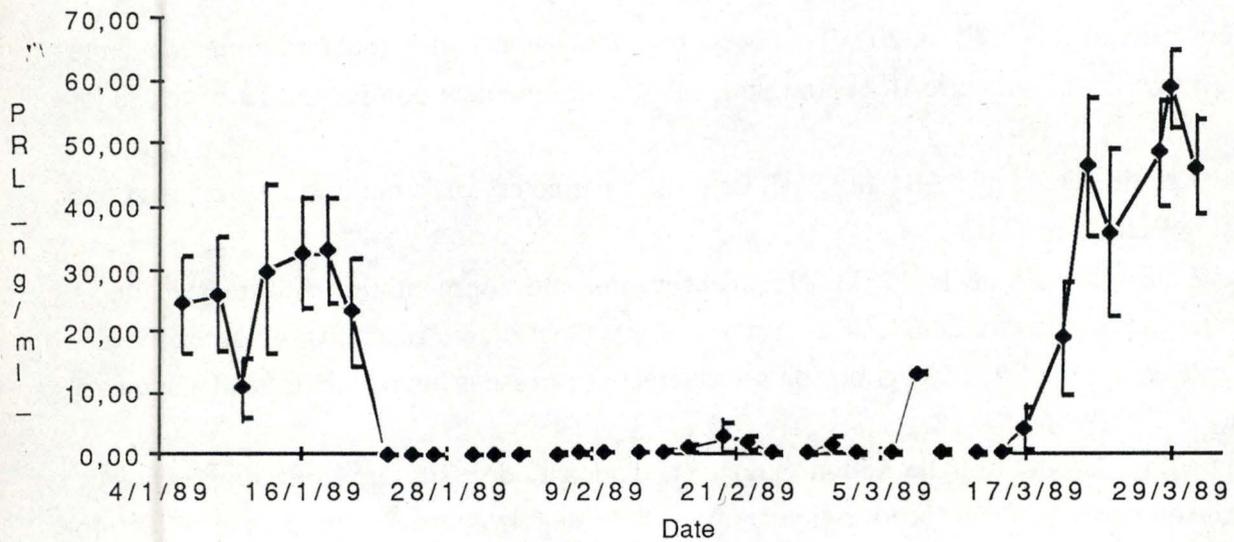
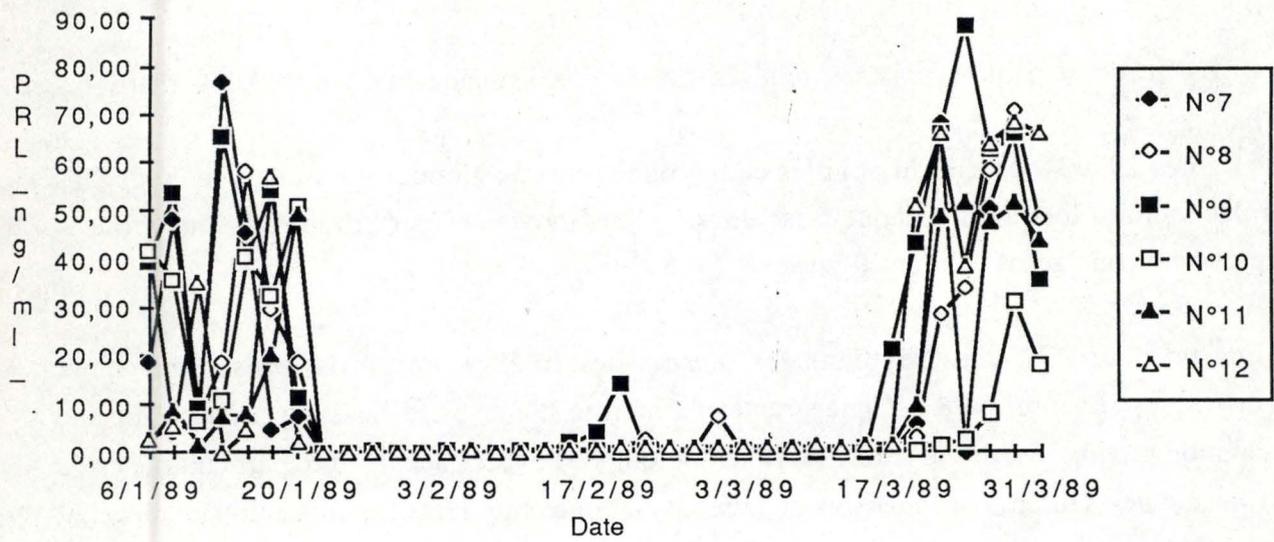


Fig.30: Evolutions de la prolactinémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis du lot "Parlodel".
 Le graphique du bas représente l'évolution de la prolactinémie moyenne pour ce même lot.
 □ représente l'écart-type autour de la moyenne.

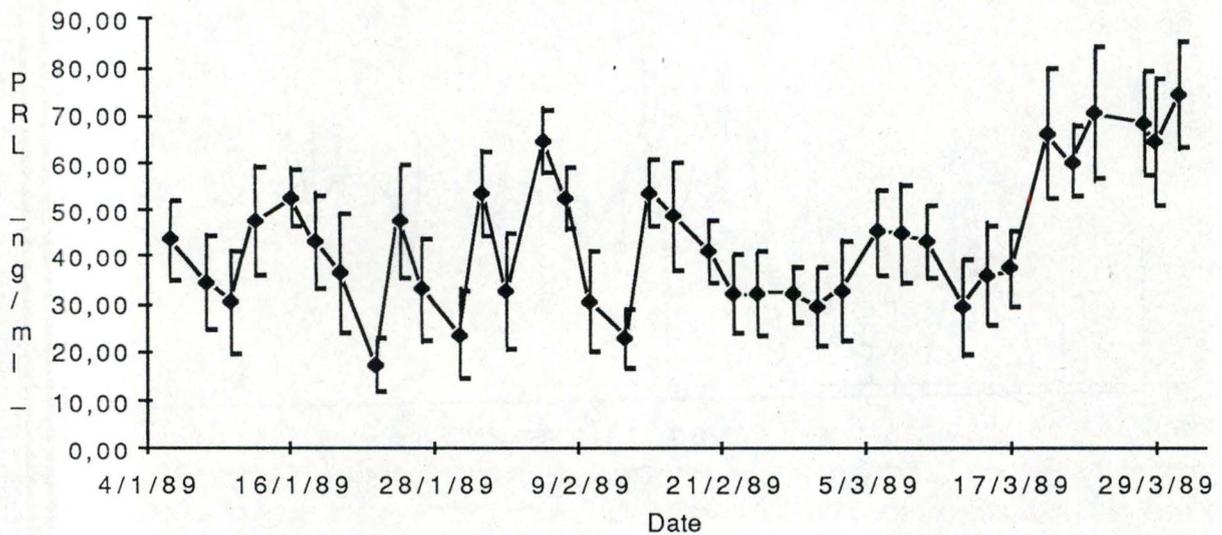
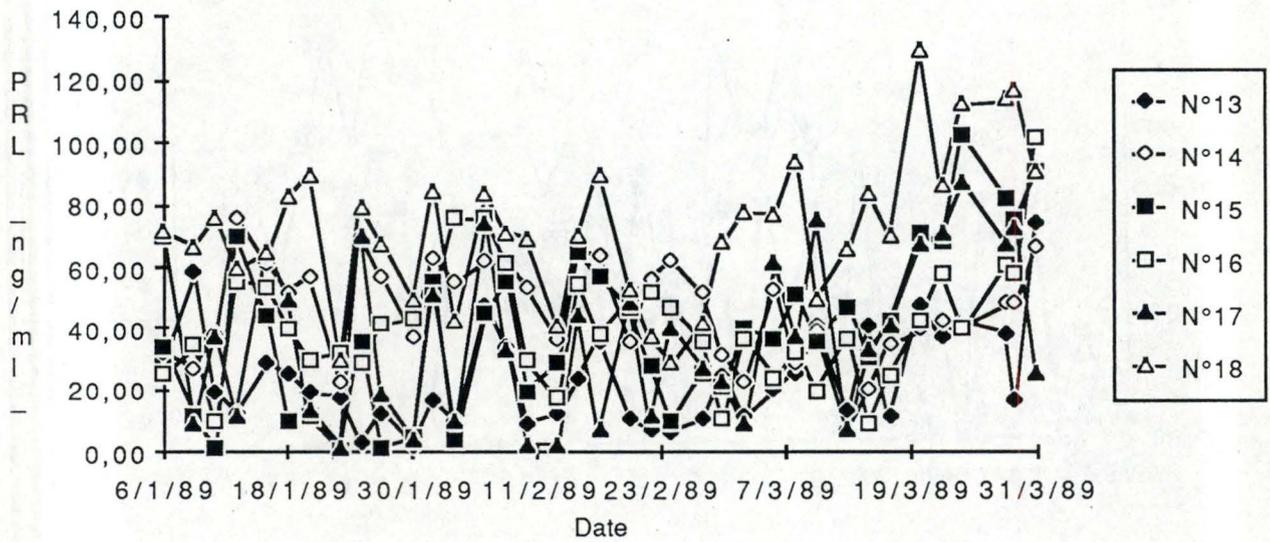


Fig 31. Evolutions de la prolactinémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis du lot "Mélatonine".

Le graphe du bas représente l'évolution de la prolactinémie moyenne pour ce même lot. \square représente l'écart-type autour de la moyenne.

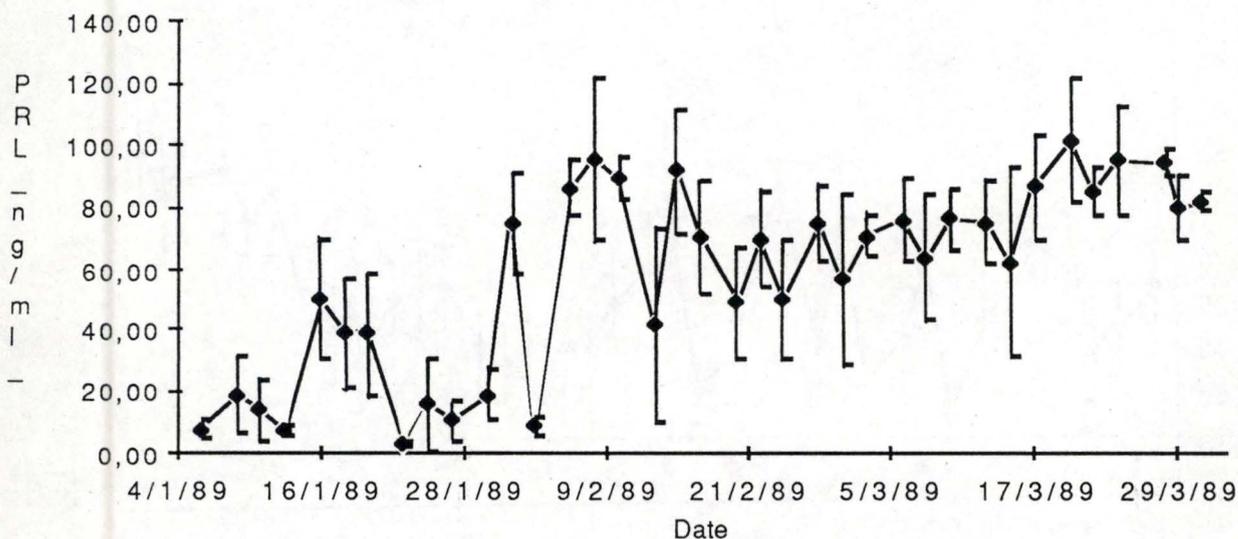
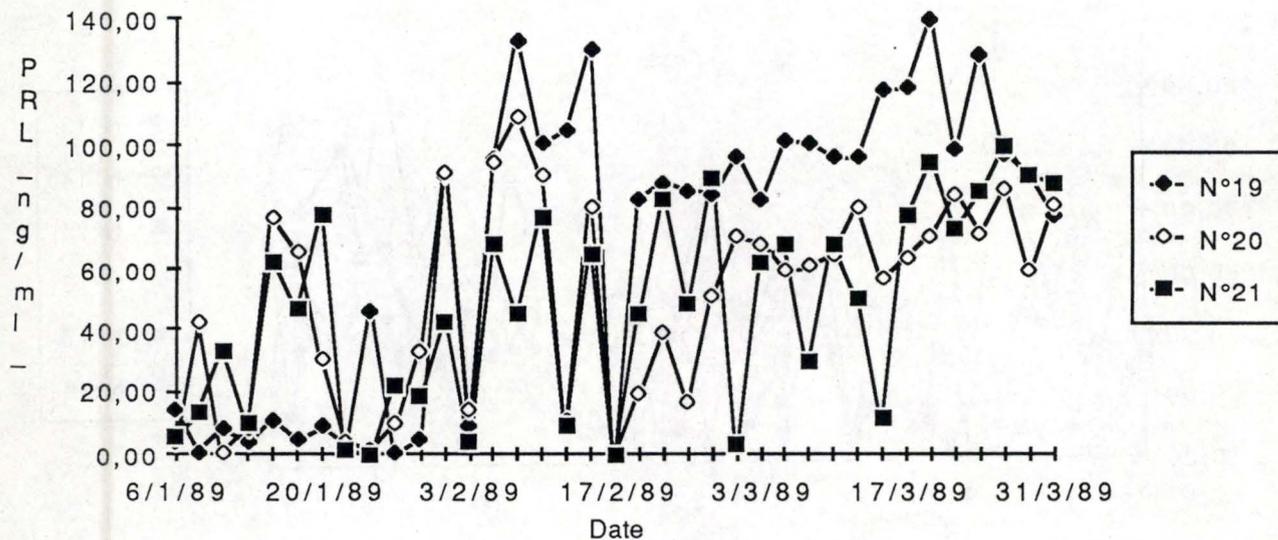


Fig.32: Evolutions de la prolactinémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis témoins du lot "Métopirone". Le graphe du bas représente l'évolution de la prolactinémie moyenne pour ce même lot. \square représente l'écart-type autour de la moyenne.

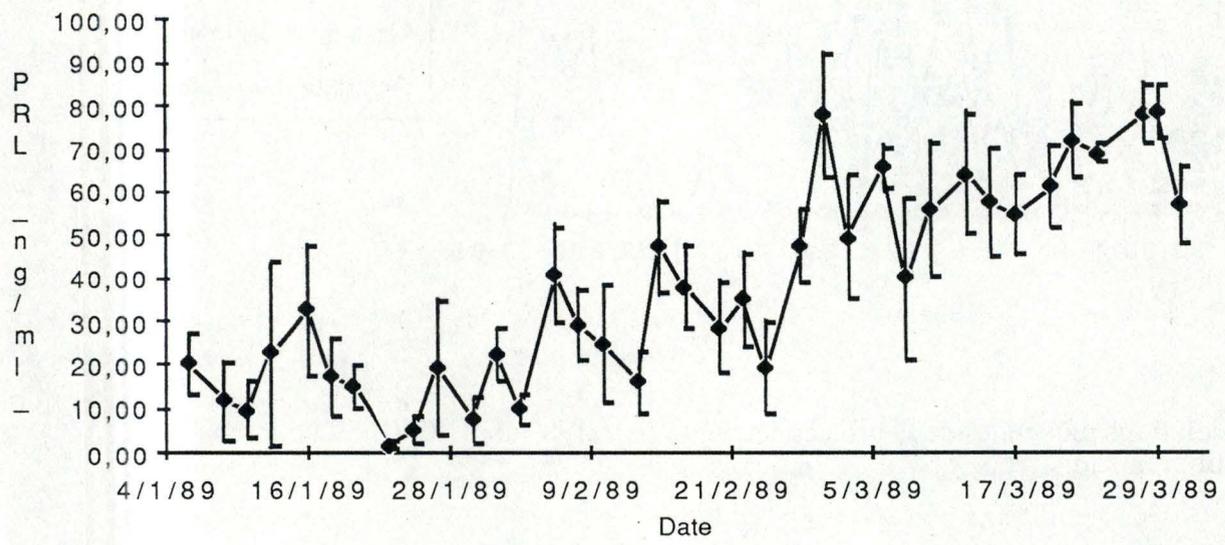
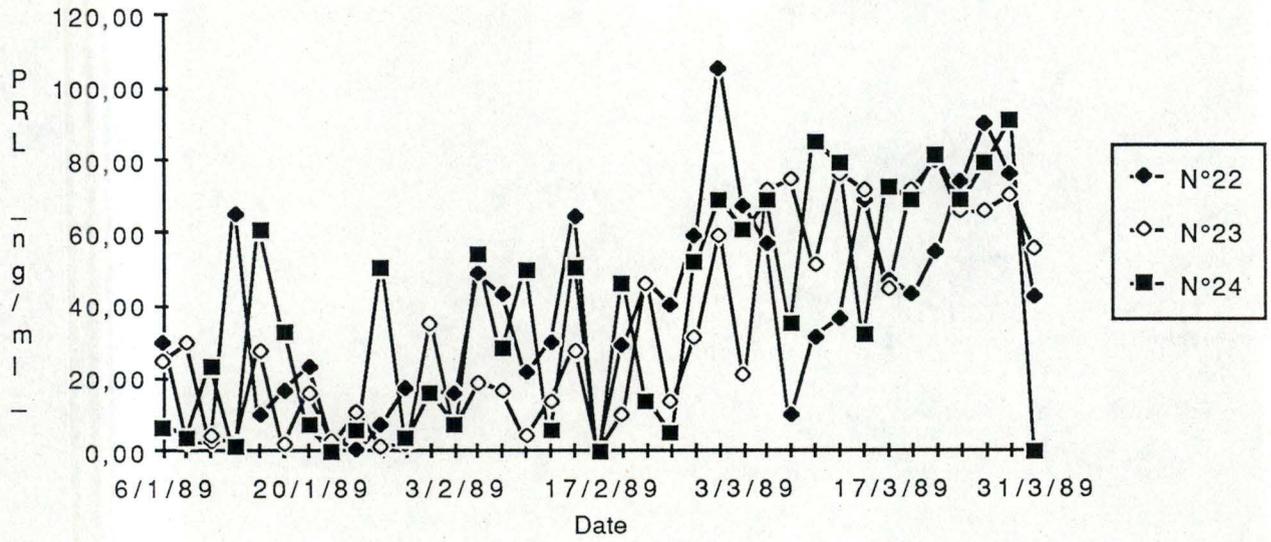


Fig.33: Evolutions de la prolactinémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis traitées du lot "Métopirone". Le graphe du bas représente l'évolution de la prolactinémie moyenne pour ce même lot. \square représente l'écart-type autour de la moyenne.

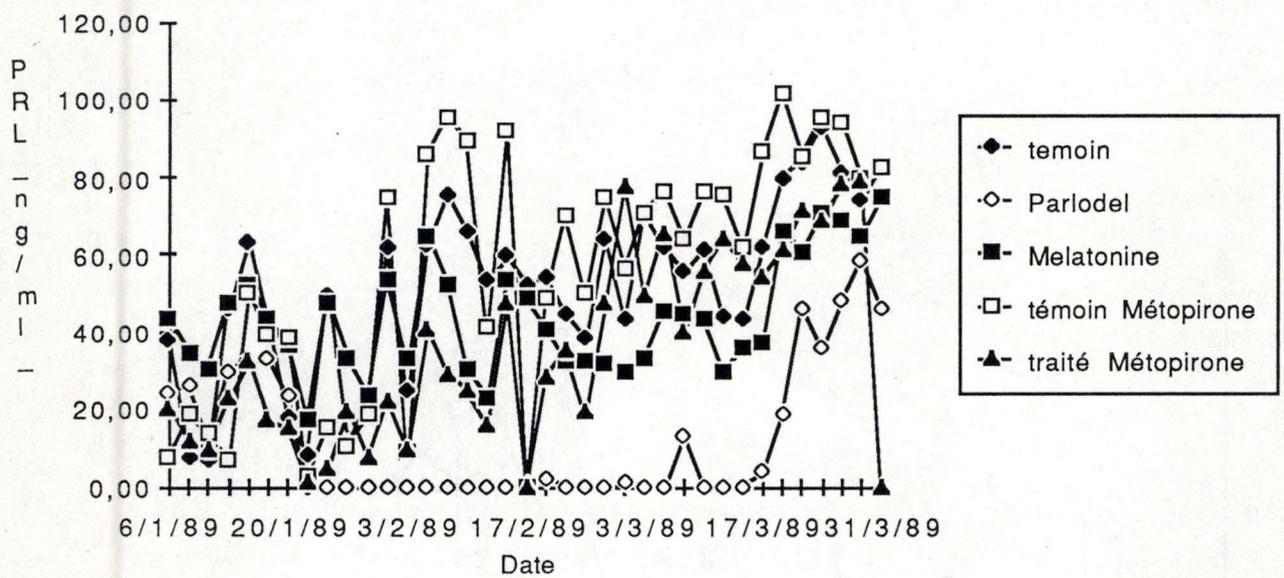


Fig.34: Evolutions moyennes de la prolactinémie du 6/01/1989 au 31/03/1989 pour les différents lots.

maintient en moyenne constante autour de 40 ng/ml jusqu'au 20 mars, après quoi elle augmente vers 60-70 ng/ml.

L'élévation progressive des taux de PRL que l'on observe classiquement en parallèle avec l'augmentation de la durée du jour et que nous avons enregistrée chez les brebis du lot témoin semble avoir été inhibée par les implants de mélatonine. L'effet de l'implant sous-cutané de mélatonine semble donc se poursuivre pendant environ 2 mois.

La prolactinémie du **sous-groupe "témoin métopirone"** suit une évolution comparable à celle du groupe témoin. Elle présente une forte variabilité et les valeurs progressent au cours de l'expérience depuis des taux de l'ordre de 20 ng/ml jusqu'à des teneurs moyennes d'environ 90 ng/ml.

Par contre la prolactinémie du **sous-groupe "traité à la métopirone"** est plus faible que celle du groupe "témoin métopirone" dès la fin du mois de janvier, et n'atteint que 65 à 70 ng/ml à la fin du mois de mars. L'analyse statistique n'a cependant pas pu mettre en évidence une différence significative pour cette période. D'autre part, les différences entre les moyennes débutent dès la fin janvier, soit avant l'injection de métopirone ce qui montre que les variabilités entre individus sont responsables du phénomène et probablement pas le traitement.

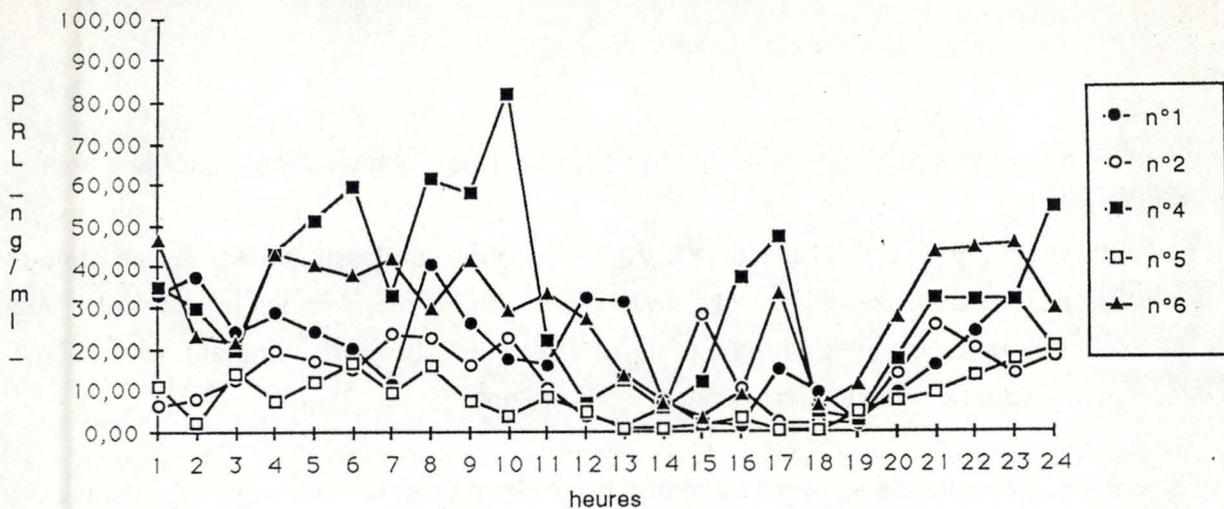


Fig 35a : Evolutions de la PRL au cours de 24h (5 et 6/01/1989) chez les brebis du groupe témoin.

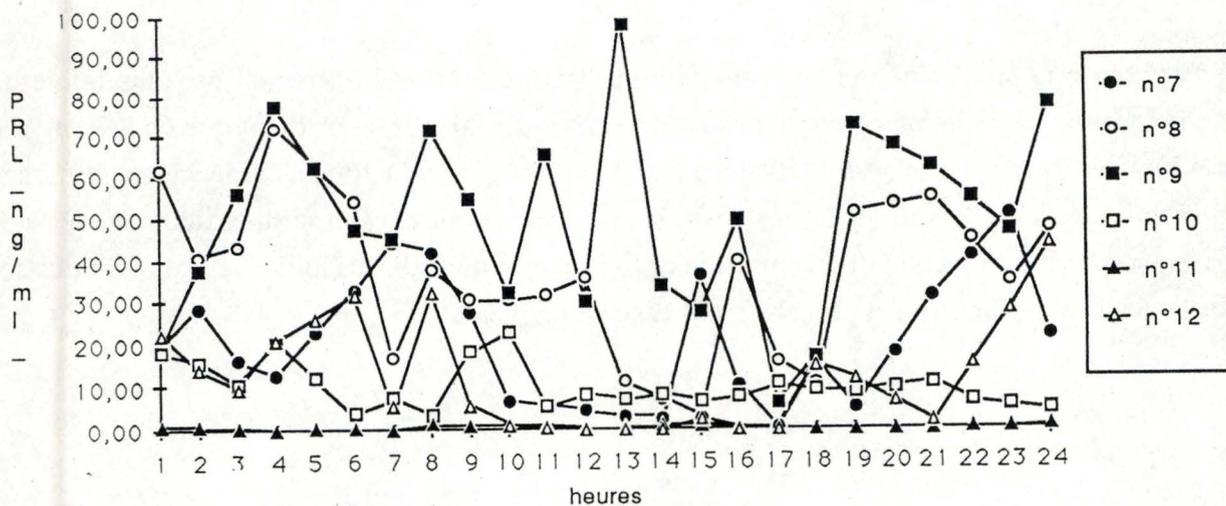


Fig 35b : Evolutions de la PRL au cours de 24h (5 et 6/01/1989) chez les brebis du groupe "Parlodol".

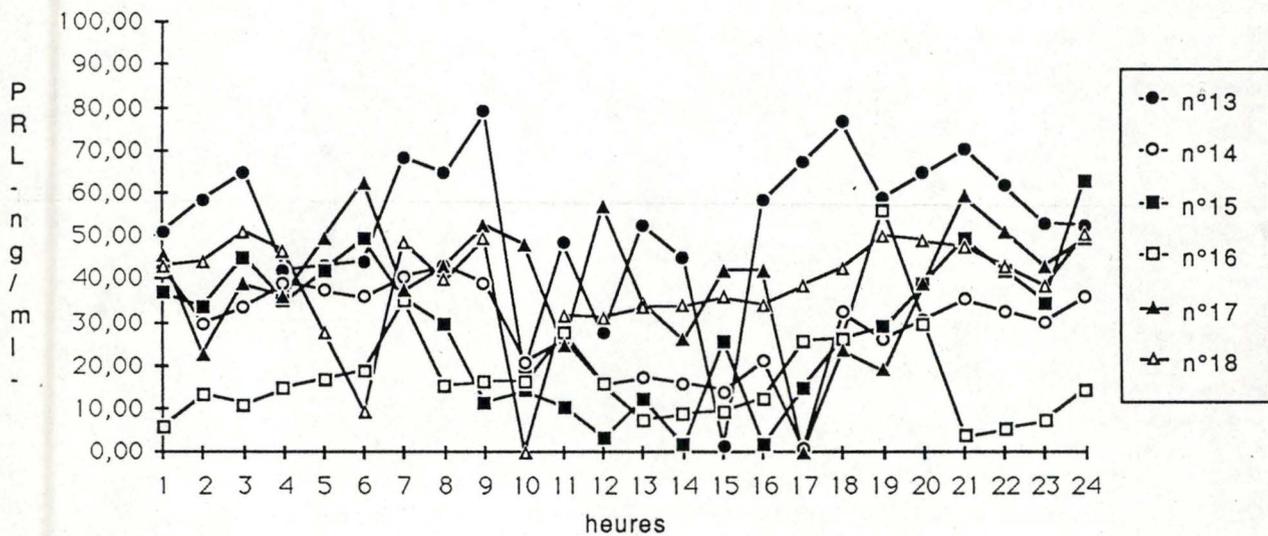


Fig 35c : Evolutions de la PRL au cours de 24h (5 et 6/01/1989) chez les brebis du groupe "Mélatonine".

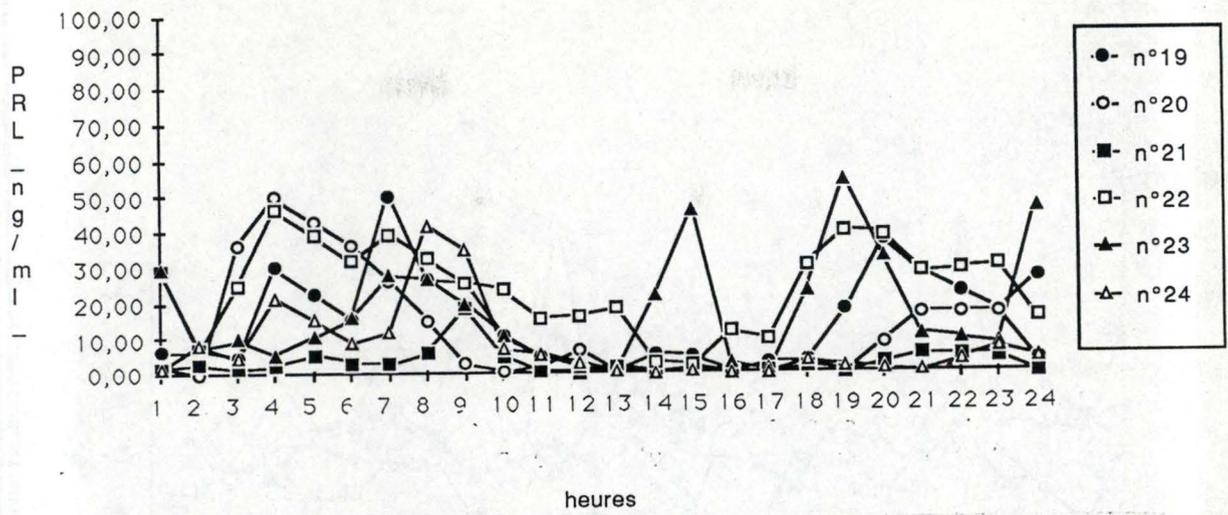


Fig. 35d: Evolutions de la PRL au cours de 24h (5 et 6/01/1989) chez les brebis du groupe "Métopirone".

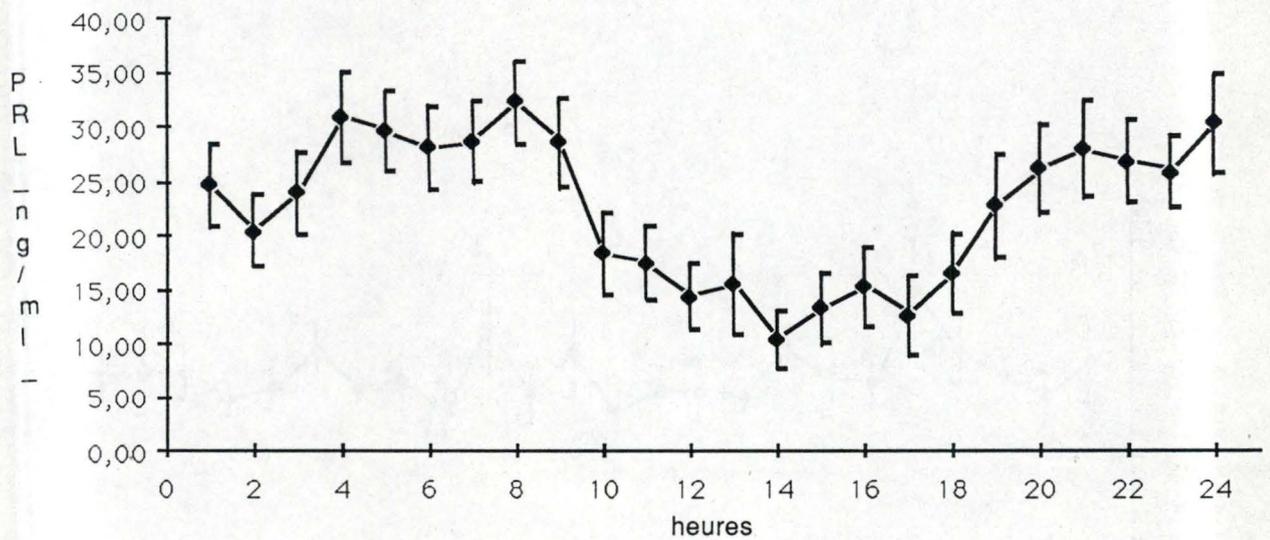


Fig. 35e : Evolution moyenne de la prolactinémie au cours de 24h (5 et 6/01/1989) chez les 24 brebis avant tout traitement.
 □ représente l'écart-type autour de la moyenne.

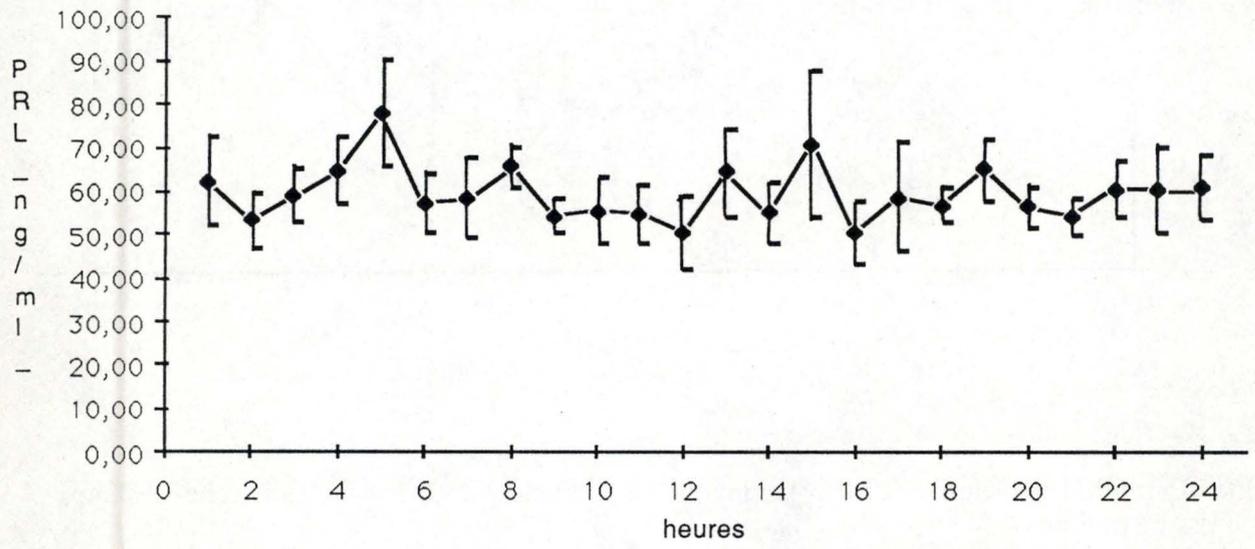
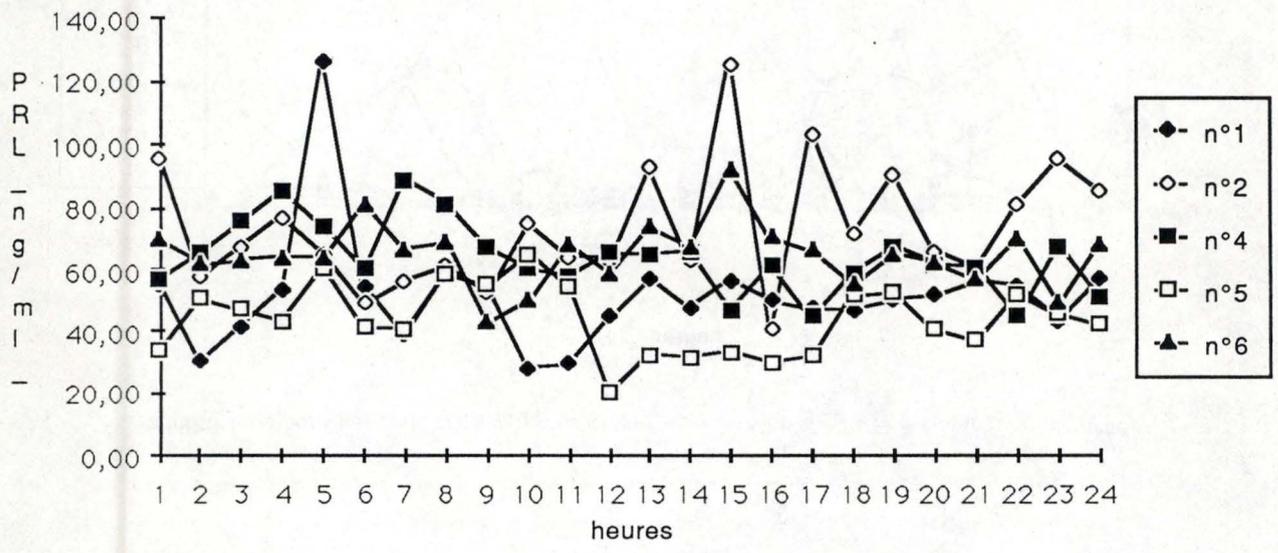


Fig.36: Evolutions de la prolactinémie au cours de 24h (9 et 10/02/1989) chez les brebis du lot témoin. Le graphe du bas représente l'évolution moyenne pour ce même lot. □ représente l'écart-type autour de la moyenne.

b) Profil nycthéméral.

B1: LES 5 ET 6 JANVIER 1989.

Chez les 24 brebis, avant tout traitement, des ponctions veineuses ont été réalisées au niveau de la jugulaire toutes les heures pendant 24 heures afin d'étudier le profil de sécrétion nycthéméral.

Les figures 35a à 35e donnent les évolutions individuelles de la prolactinémie des 23 brebis au cours du nycthémère et l'évolution moyenne.

Nous observons une grande variabilité entre les individus. La brebis n°9 possède des taux fort élevés pouvant atteindre près de 100 ng/ml alors que chez les brebis 11 et 24, les valeurs sont toujours inférieures à 10 ng/ml.

Il apparaît cependant un certain parallélisme entre les évolutions nycthémérales des différentes brebis. c'est ce qui ressort de l'évolution moyenne.

Nous constatons que cette évolution est biphasique. Nous pouvons considérer une première augmentation de la prolactinémie à 3h avec des valeurs de 25 à 35 ng/ml de 4 à 9h. Ensuite, la prolactinémie chute entre 15 et 20 ng/ml à 10h. Elle atteint un minimum à 14h (en moyenne 10ng/ml). Dès 17h, nous observons une nouvelle hausse.

Nous constatons dès lors que la concentration en PRL plasmatique chute au moment du passage de l'obscurité à la lumière. Elle reste basse pendant la journée. Elle réaugmente ensuite dès l'extinction de la lumière.

B2: LES 9 ET 10 FÉVRIER 1989.

Des ponctions veineuses ont à nouveau été réalisées environ 20 jours après les traitements au Parlodel et à la mélatonine.

Les valeurs individuelles et moyennes de la prolactinémie des trois groupes sont données dans les figures 36 à 38 et les moyennes sont comparées dans la figure 39.

Le profil nycthéméral de la prolactinémie moyenne du **lot témoin** rappelle celui observé les 5 et 6/01/89. Cependant deux brebis (n°2 et 6) présentent des élévations pendant la journée. Cela se répercute sur le profil moyen qui est dès lors modifié. La diminution au cours de la journée est moins perceptible.

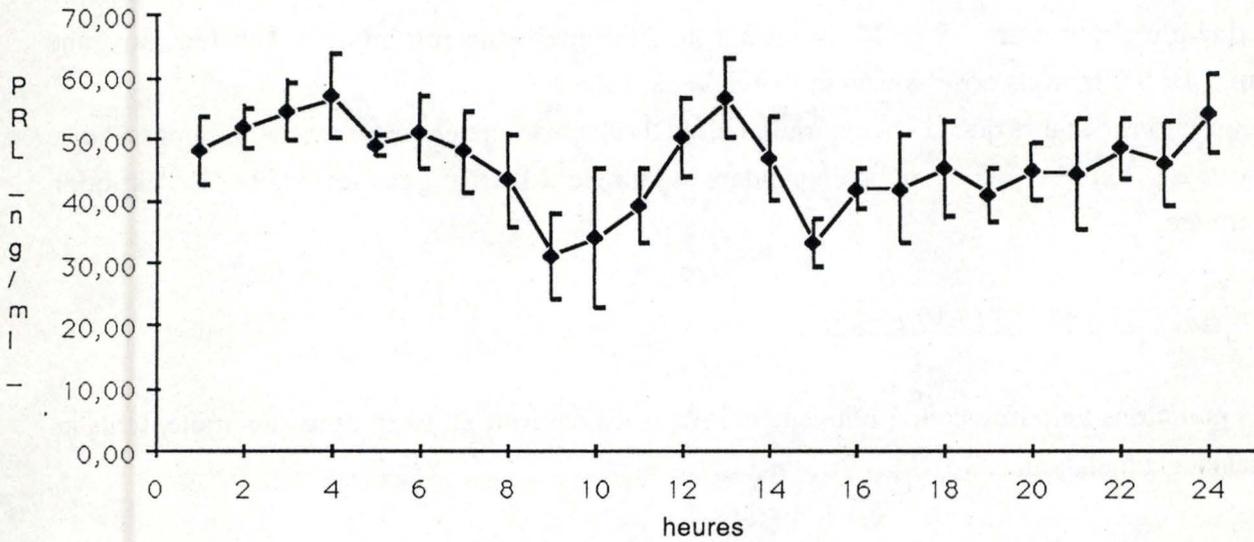
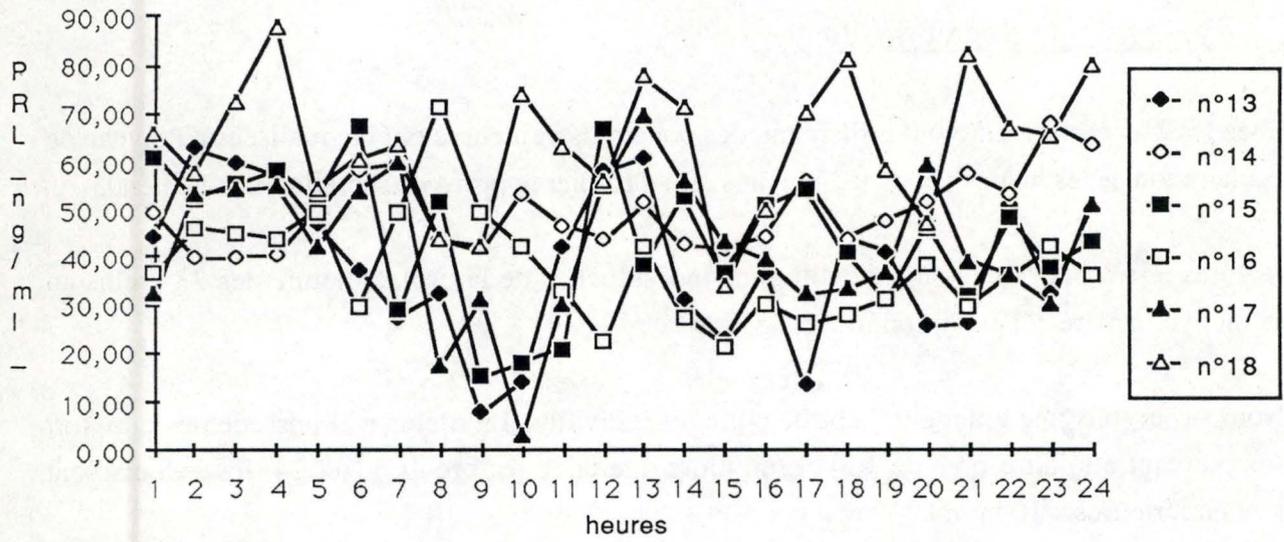


Fig.37: Evolutions de la prolactinémie au cours de 24h (9 et 10/02/1989) chez les brebis du lot "Mélatonine".
 Le graphe du bas représente l'évolution moyenne de la prolactinémie pour le même lot. \square représente l'écart-type autour de la moyenne.

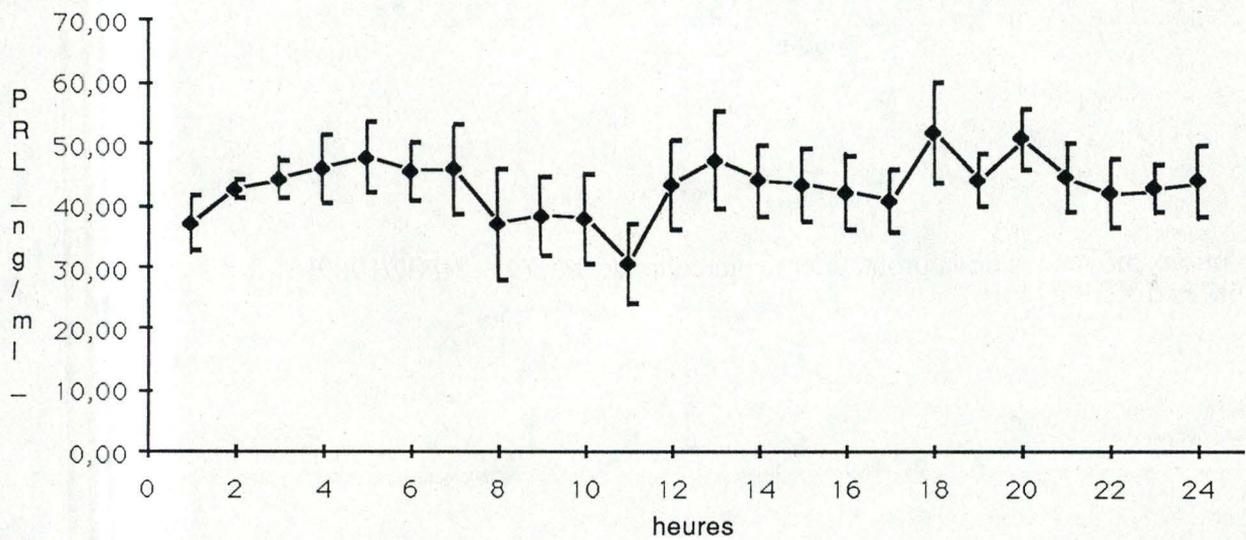
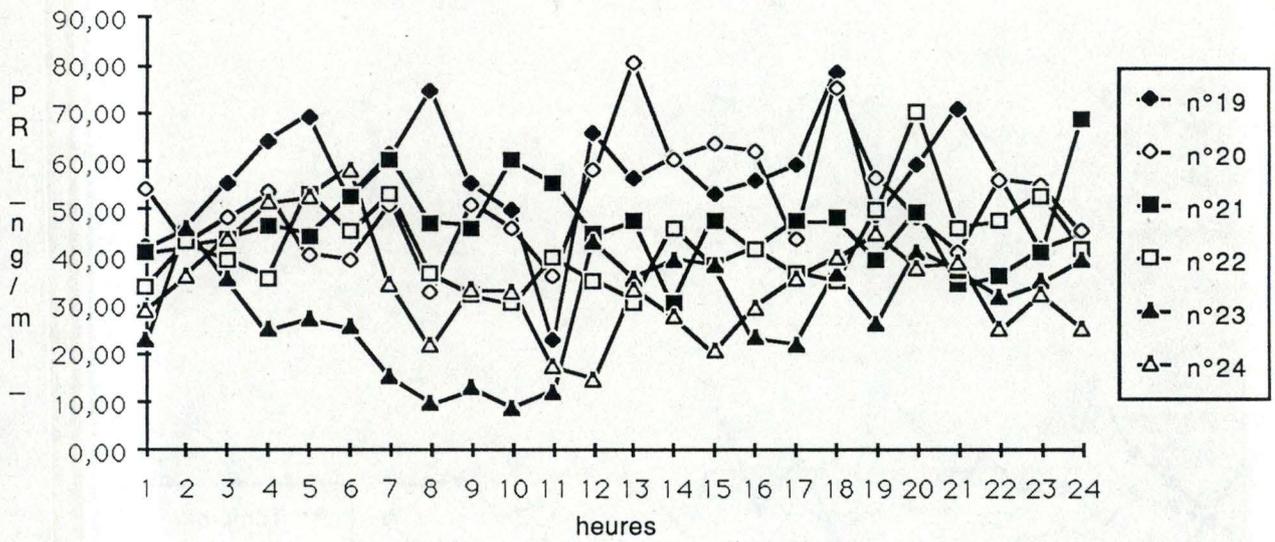


Fig.38: Evolutions de la prolactinémie au cours de 24h (9 et 10/02/1989) chez les brebis du lot "Métopirone".
 Le graphe du bas représente l'évolution moyenne de la prolactinémie pour ce même lot.
 □ représente l'écart-type autour de la moyenne.

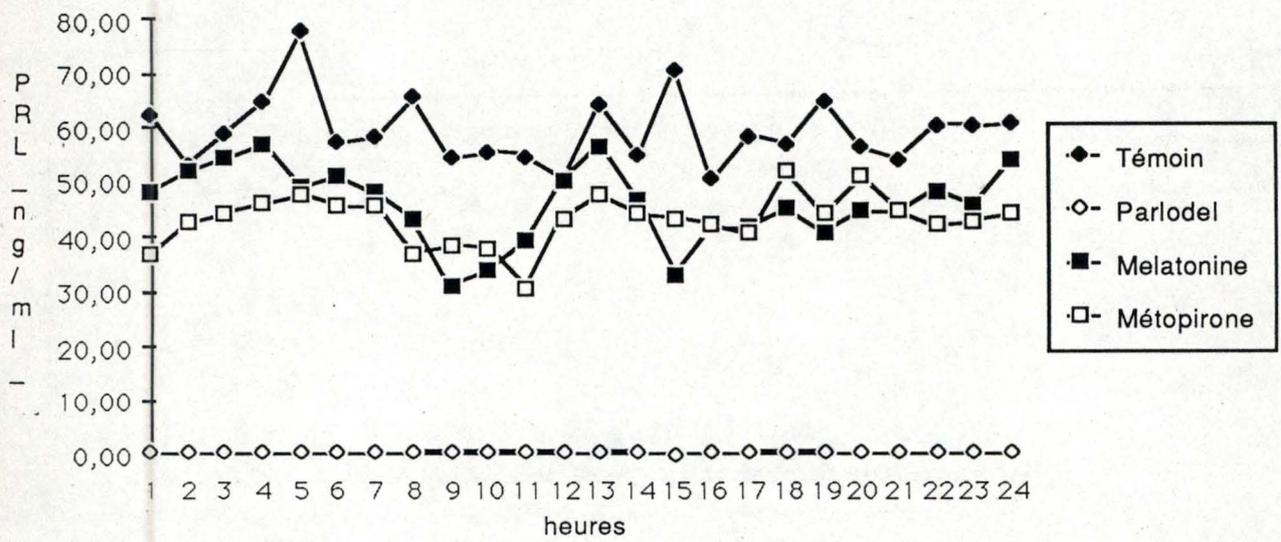


Fig.39: Evolutions moyennes de la prolactinémie au cours de 24h (9 et 10/02/1989) chez les différents lots.

Les valeurs moyennes évoluent entre 50 et 80 ng/ml. Elles sont donc supérieures à celles observées les 5 et 6 janvier qui ne dépassaient pas, en moyenne, 40 ng/ml. Cette augmentation de la prolactinémie est due à l'influence, bien connue, de la photopériode croissante.

La prolactinémie chez le lot "**Parlodel**" est quasi nulle. Elle est comprise entre 0 et 1 ng/ml. Elle est donc inférieure à la sensibilité du dosage (< 5 ng/ml). Le traitement au "Parlodel Longue Action" a donc été très efficace pour supprimer la sécrétion de PRL.

La prolactinémie moyenne chez le lot "**Mélatonine**" fluctue entre 30 et 60 ng/ml. Nous pouvons distinguer deux vagues dans cette évolution. La première s'étendrait de 9 à 15h, la seconde s'étendrait de 16 à 8h.

Si nous considérons l'évolution de la prolactinémie pour chaque brebis, nous constatons que la brebis n°18 possède des taux généralement supérieurs à ceux des autres brebis.

Les fluctuations semblent, en général, parallèles pour toutes les brebis sauf entre 16 et 18h où les brebis n°13, 14 et 17 marquent une chute de la prolactinémie et entre 8 et 10 heures où une augmentation est observée chez les trois brebis et une diminution chez les trois autres.

Le traitement à la mélatonine semble donc modifier l'évolution nyctémérale de l'émission de PRL et semble la diminuer mais pas de manière significative par rapport au lot témoin. Il ne peut pourtant empêcher l'augmentation majeure de la prolactinémie, puisque les valeurs se situent sensiblement plus haut que celles observées en journée.

Les brebis du lot "**Métopirone**" n'ont pas encore été traitées à cette date (9 et 10 février). Nous pouvons donc les considérer comme un lot témoin. A nouveau, la variabilité est importante entre individus et dans le temps. Cela amène à un profil d'évolution moyenne qui fluctue peu au cours de 24h.

En comparant les évolutions de la prolactinémie chez les brebis des différents groupes, nous constatons que la prolactinémie du groupe traité au Parlodel est quasi nulle contrairement aux autres groupes. Nous ne constatons pas de différences dans les évolutions moyennes de la prolactinémie entre les autres lots. Le lot témoin possède une prolactinémie moyenne légèrement plus élevée que celle des autres groupes. Cependant, suite à la grande variabilité individuelle, cette différence n'est pas significative.

B3: LES 16 ET 17 MARS 1989.

Une troisième série de ponctions veineuses horaires a été réalisée environ deux mois et demi après le début de l'expérience. Les brebis du lot "Parlodel" ont déjà reçu deux injections de Parlodel® les 20 janvier et 22 février; il y a donc 22 jours que la dernière injection a eu lieu. Les brebis du lot "Mélatonine" ont reçu un implant de mélatonine le 20 janvier soit 55 jours plus tôt. Les trois brebis du sous-groupe "traité à la métopirone" ont reçu une injection de Métopirone le 22 février, soit 22 jours auparavant.

Les valeurs individuelles et moyennes de la prolactinémie des différents groupes sont données dans les figures 40 à 46.

Chez le **lot témoin**, l'évolution nycthémerale de la prolactinémie est semblable à celle observée les 5 et 6 janvier, bien que plus atténuée.

Si nous examinons les évolutions de la prolactinémie chez les différentes brebis de ce lot témoin, nous constatons que la brebis n°6 présente une évolution nycthémerale biphasique caractéristique. Chez les autres, les fluctuations sont moins importantes.

Les taux moyens de PRL sont compris entre 35 et 60 ng/ml. Ils sont donc supérieurs à ceux observés les 5 et 6 janvier (< 40ng/ml) mais assez étonnamment plus faibles que celles relevées les 9 et 10 février (50 et 80 ng/ml).

Dans le **lot "Parlodel"**, seule la brebis 9 présente des valeurs supérieures à 5 ng/ml avec de fortes fluctuations d'heure en heure. Chez la brebis 10, les valeurs sont quasi nulles pendant toute la journée. L'effet inhibiteur du Parlodel reste évident même si par rapport aux 9 et 10 février il commence manifestement à s'estomper chez certaines brebis.

Dans le **lot "Mélatonine"**, les valeurs moyennes fluctuent généralement entre 40 et 60 ng/ml mais de grands écarts sont observés et sont dus à la brebis 18 chez laquelle des valeurs supérieures à 200 ng/ml sont observées à certains moments de la journée. Indépendamment de cette brebis, les valeurs montrent une tendance à une augmentation nocturne.

Dans le **lot "témoin Métopirone"**, la moyenne oscille entre 40 et 120 ng/ml principalement à cause des fortes variations enregistrées chez la brebis 19. Aucune évolution précise ne se dégage.

La prolactinémie moyenne du **lot "traité Métopirone"** fluctue peu au cours de 24h; de 30 à 80 ng/ml. Les nettes augmentations observées à certaines heures sont dues aux taux élevés observés chez la brebis n°22 à ces moments.

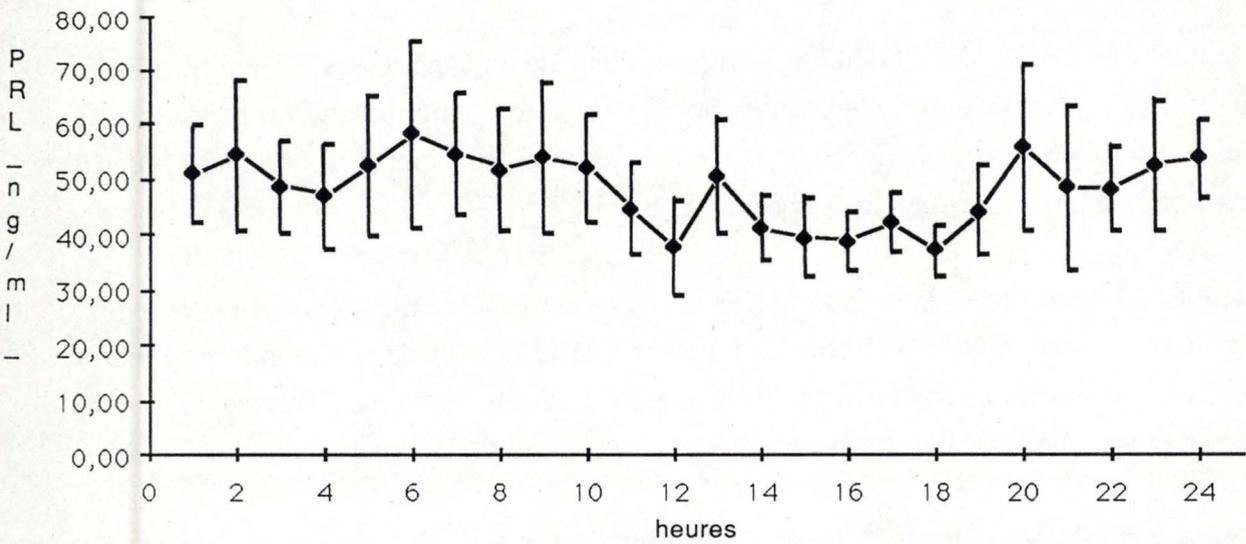
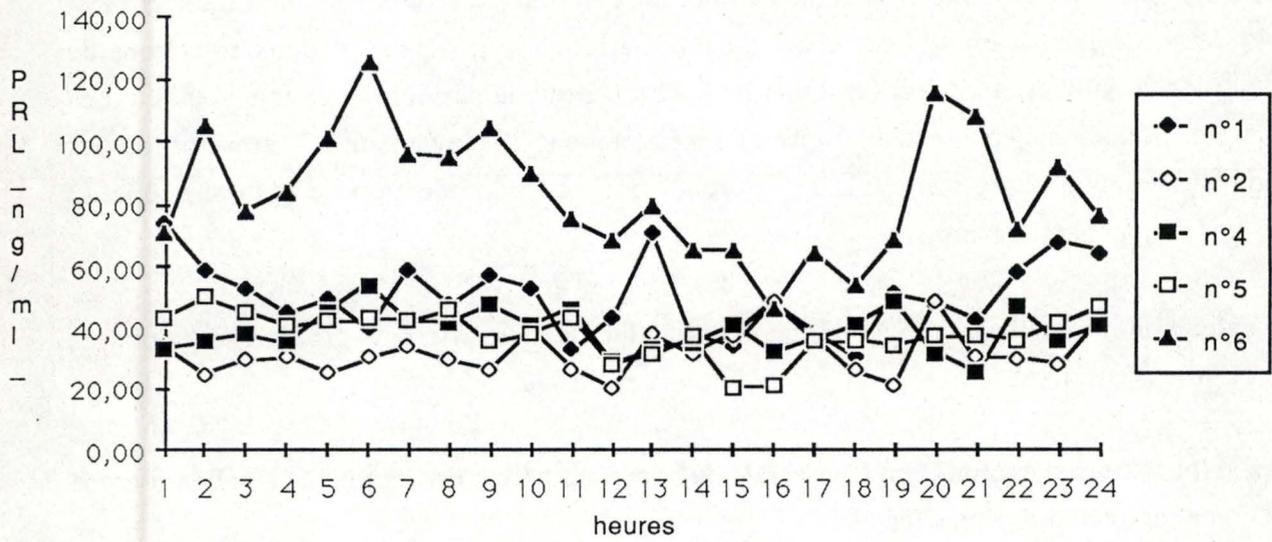


Fig.40: Evolutions de la prolactinémie au cours de 24h (16 et 17/03/1989) chez les brebis du lot *lotaire*.
 Le graphe du bas représente l'évolution moyenne de la prolactinémie pour ce même lot.
 □ représente l'écart-type autour de la moyenne.

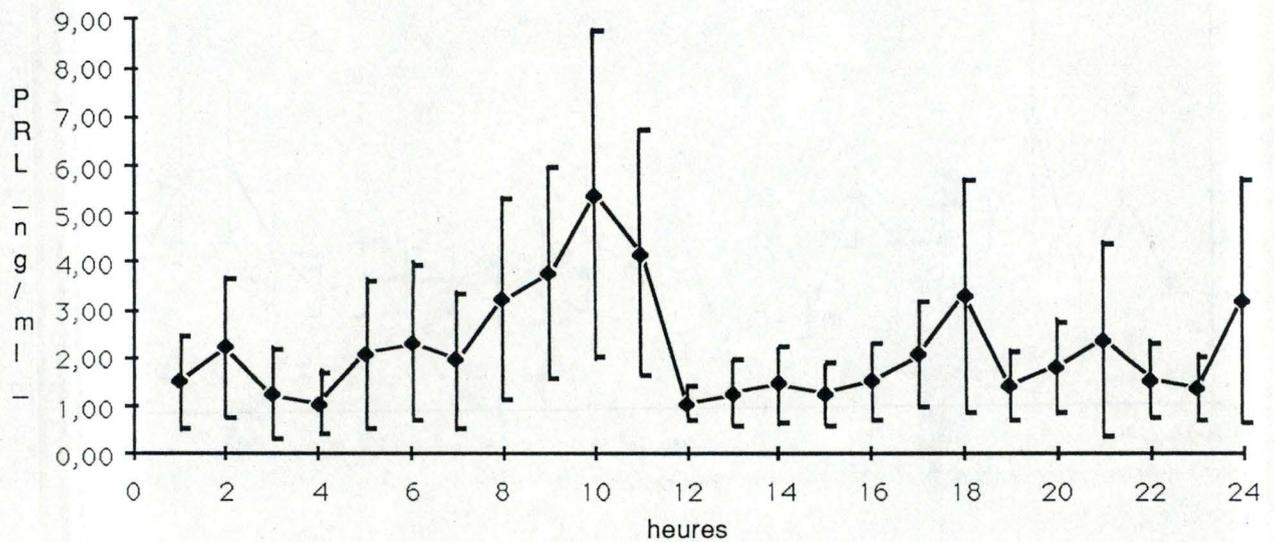
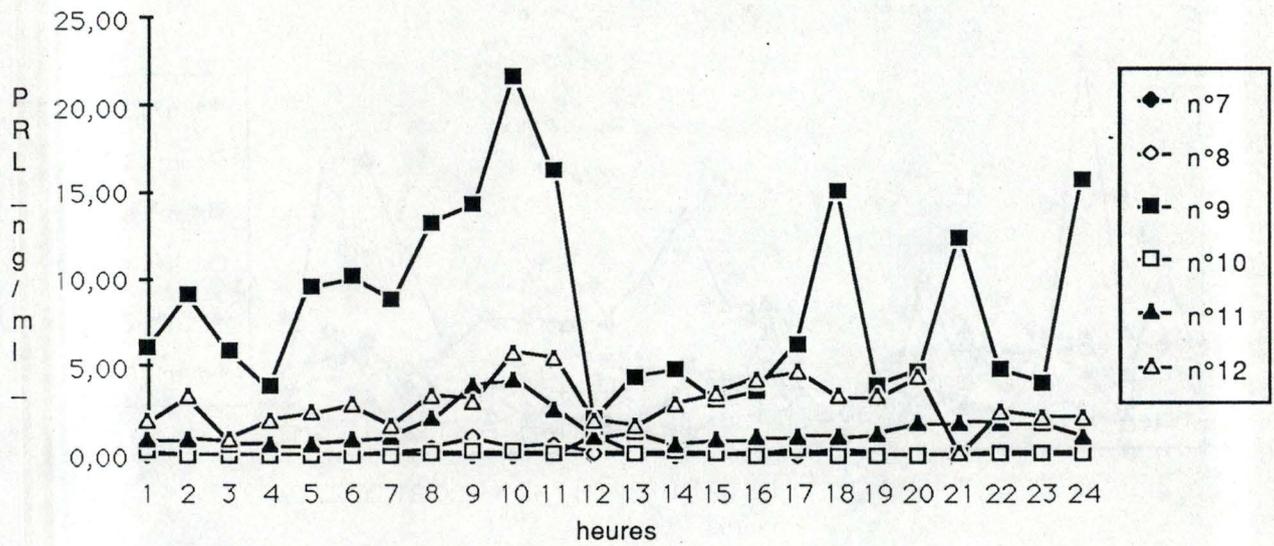


Fig.41: Evolutions de la prolactinémie au cours de 24h (16 et 17/03/1989) chez les brebis du lot "Parlodel".
 Le graphe du bas représente l'évolution moyenne de la prolactinémie pour ce même lot.
 □ représente l'écart-type autour de la moyenne.

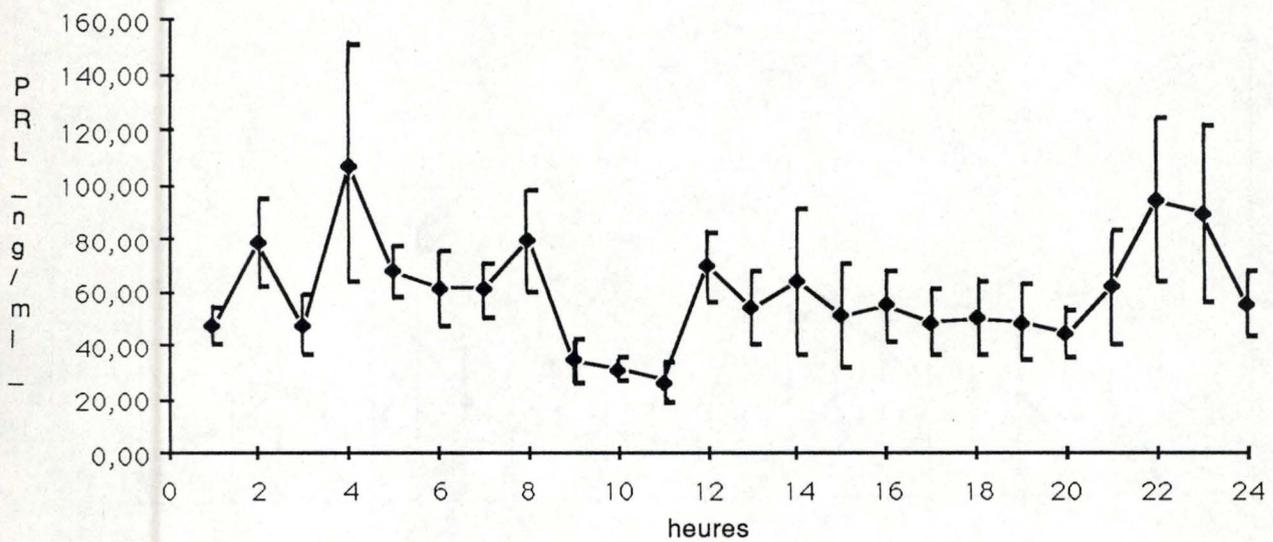
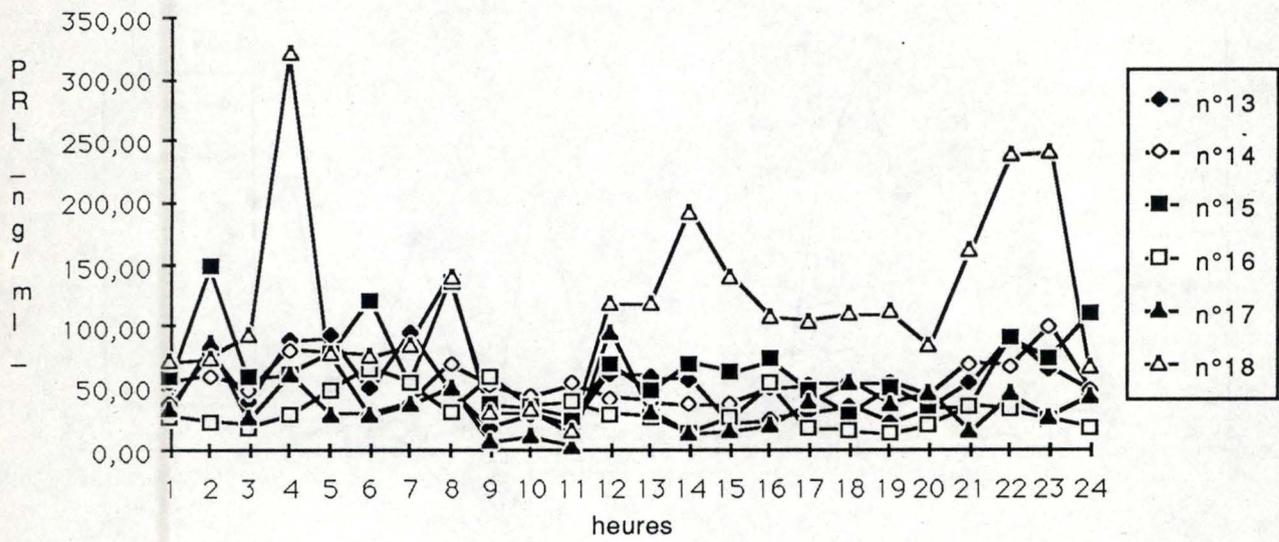


Fig.42: Evolutions de la prolactinémie au cours de 24h (16 et 17/03/1989)chez les brebis du lot "Mélatonine".
 Le graphe du bas représente l'évolution moyenne de la prolactinémie pour ce même lot.
 □ représente l'écart-type autour de la moyenne.

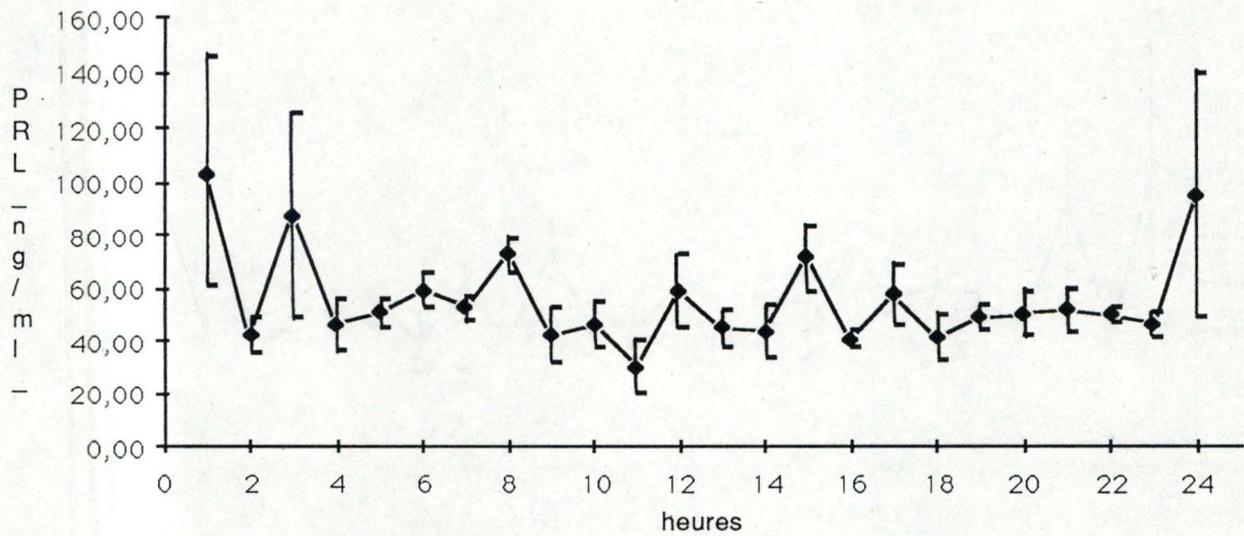
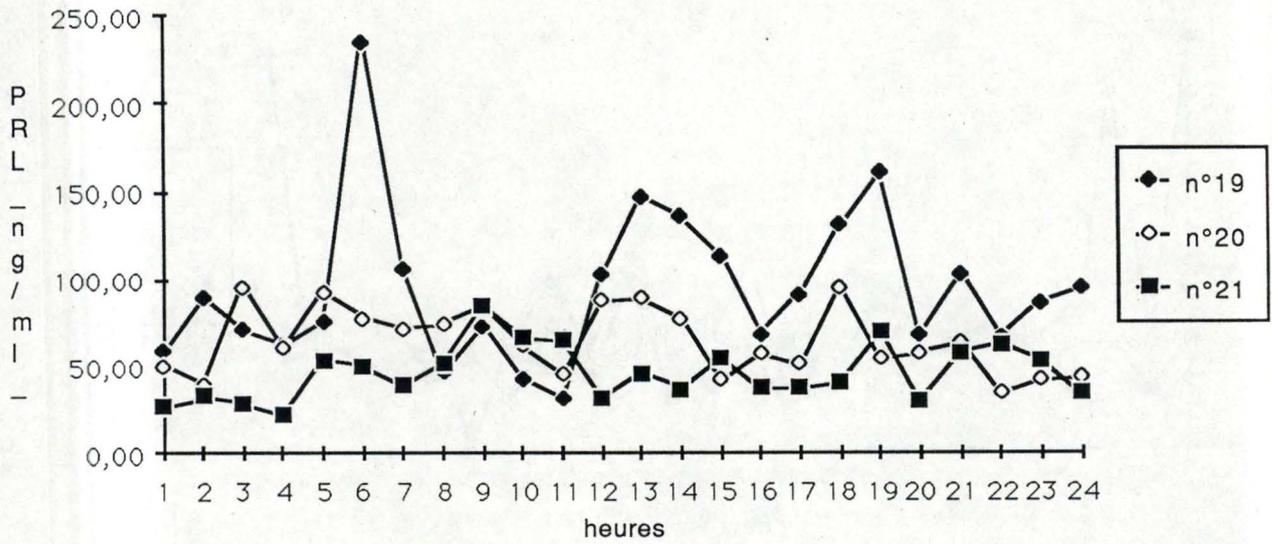


Fig.43: Evolutions de la prolactinémie au cours de 24h (16 et 17/03/1989) chez les brebis témoins du lot "Métopirone".
 Le graphe du bas représente l'évolution moyenne de la prolactinémie pour ce même lot.
 □ représente l'écart-type autour de la moyenne.

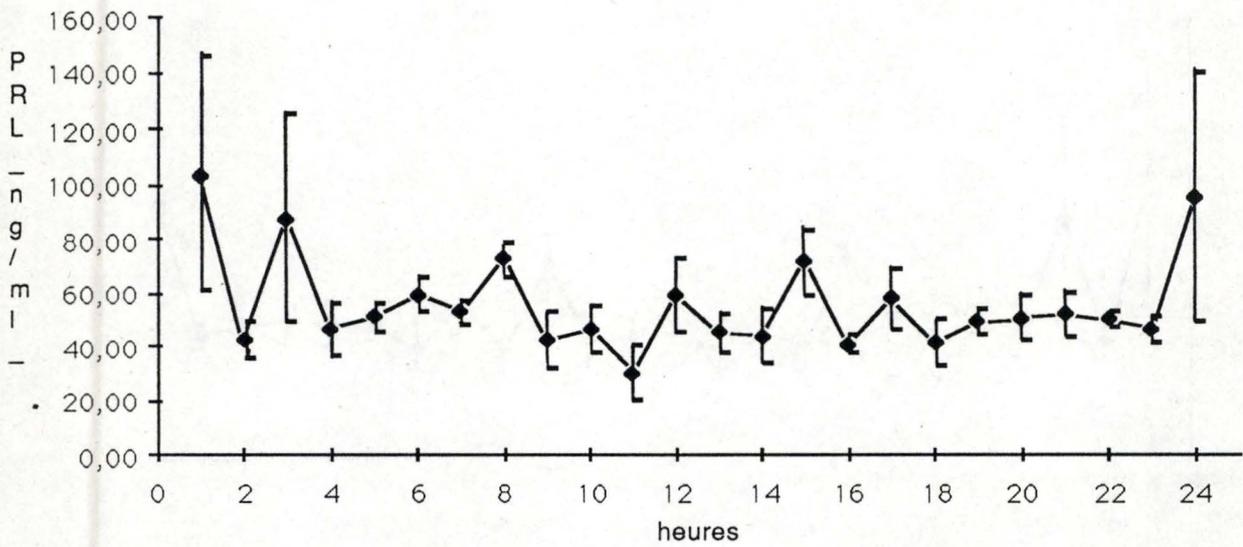
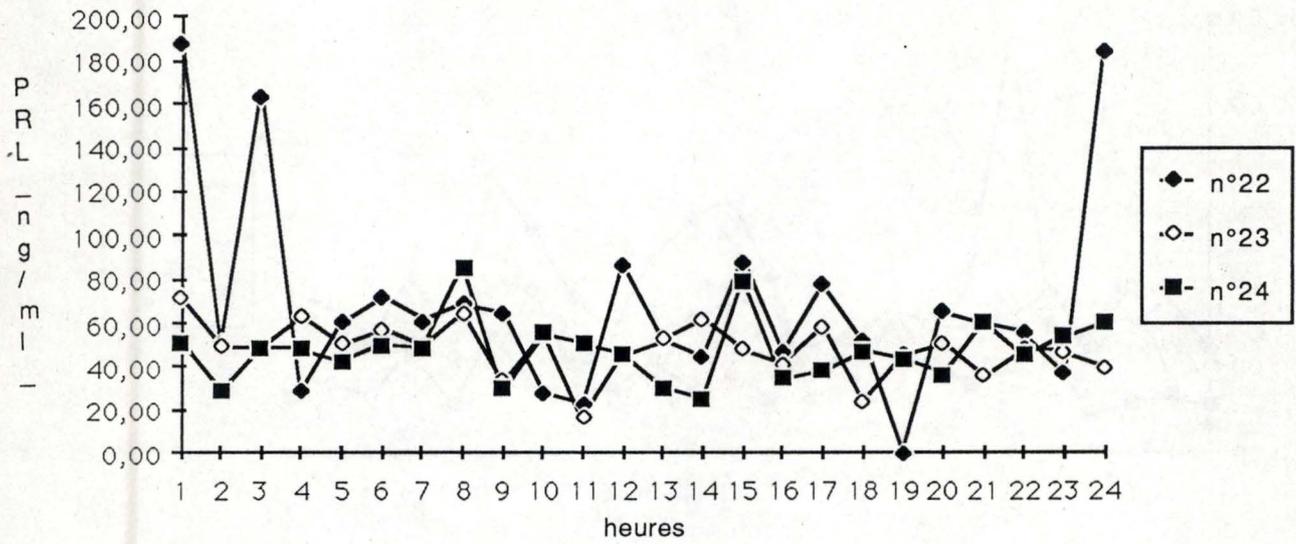


Fig.44: Evolutions de la prolactinémie au cours de 24h (16 et 17/03/1989) chez les brebis traitées du lot "Métopirone".
 Le graphe du bas représente l'évolution moyenne de la prolactinémie pour ce même lot.
 □ représente l'écart-type autour de la moyenne.

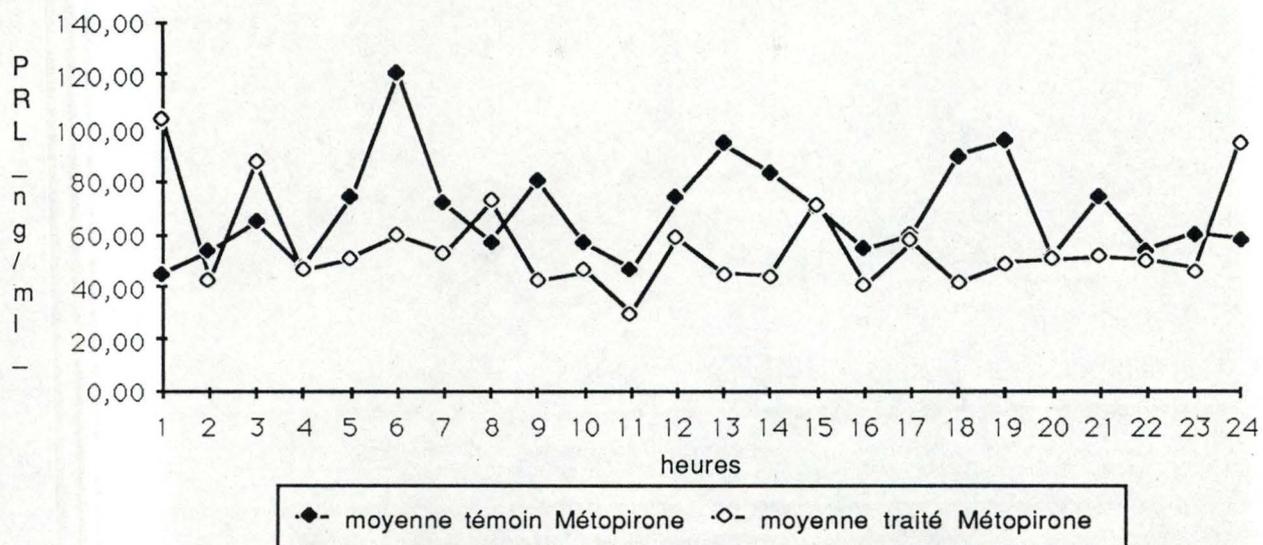


Fig.45: Evolutions moyennes de la prolactinémie au cours de 24h (16 et 17/03/1989) chez le lot "Métopirone".

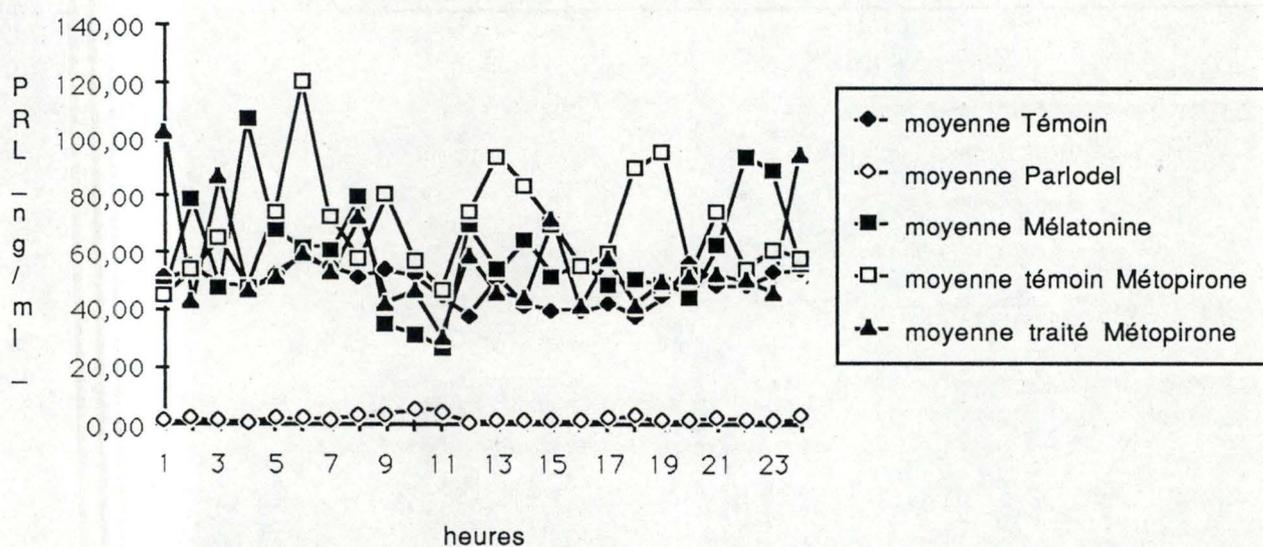


Fig.46: Evolutions moyennes de la prolactinémie au cours de 24h (16 et 17/03/1989) chez les différents lots.

La figure reprenant les profils moyens des groupes confirme l'effet nettement inhibiteur du Parlodel sur la prolactinémie.

En ce qui concerne les autres groupes, les évolutions moyennes sont fort semblables. Les variabilités entre individus et dans le temps sont très importantes et masquent d'éventuels effets des autres traitements.

3.Sécrétion de LH.

Rappelons que des prises de sang sériées (toutes les dix minutes) ont été réalisées pendant six heures de 9h à 15h à trois moments de l'expérience: les 12/01, 17/02 et 24/03 pour les brebis 1 à 18 et les 12/01, 22/02 et 24/03 pour les brebis 19 à 24. La LH est en effet sécrétée de manière pulsatile, et c'est la fréquence et l'amplitude de ces "pulses" qu'il est important d'analyser.

Des concentrations en LH ont été considérées comme constitutives d'un pulse si elles étaient au moins deux fois supérieures au taux de base.

Le taux basal moyen est la concentration moyenne calculée sur des échantillons non impliqués dans le pulse.

L'amplitude des pulses est la plus haute concentration du pulse moins le taux de base.

Les figures 47 à 50 représentent l'évolution des concentrations plasmatiques de LH chez les brebis des différents groupes le 12/01/89, soit avant les traitements. Les valeurs sont concrétisées dans le tableau 3.

Le taux de base est en moyenne de 0,76 ng/ml et est compris entre 0,38 ng/ml et 1,68 ng/ml. Nous observons que 3 brebis ont présenté deux pulses, 6 en ont présenté un et nous n'en avons pas enregistré pour les 14 autres animaux. L'amplitude des pulses est variable, parfois assez faible, de l'ordre de 1 ng/ml, mais elle peut aussi atteindre 7 ng/ml.

Les figures 51 à 54 représentent l'évolution des taux plasmatiques de LH chez les brebis des différents groupes les 17 et 22/02/89. Les valeurs sont consignées au tableau 4.

Le taux de base de LH est en moyenne de 0,89 ng/ml pour les brebis du **lot témoin** . Aucune de ces brebis n'ont pas présenté de pulse de LH.

Les brebis du **lot "Parlodol"** ont reçu une injection de Parlodel® le 20 janvier. Elles présentent un taux de base de LH en moyenne de 1,06 ng/ml . Deux brebis de ce lot montrent un pulse de LH, une brebis en présente deux. L'amplitude de ces pulses est comprise entre 0,9 et 1,8 ng/ml.

Chez les brebis du **lot "Mélatonine"** chez lesquelles l'implant a été placé le 20 janvier, nous observons un taux basal moyen de 1,04 ng/ml. Trois des brebis de ce lot ont présenté un pulse. Nous n'en avons pas observé pour les trois autres brebis. L'amplitude des pulses varie de 1,24 à 4,73 ng/ml.

Les brebis du **sous-groupe "témoin Métopirone"** montrent un taux basal moyen de LH de 0,74 ng/ml . Une brebis présente deux pulses. Les deux autres animaux présentent un pulse. L'amplitude peut atteindre près de 9 ng/ml.

Les brebis du **sous-groupe "traité Métopirone"** présentent un taux basal de LH en moyenne de 0,99 ng/ml. Nous n'observons aucun pulse chez ces animaux.

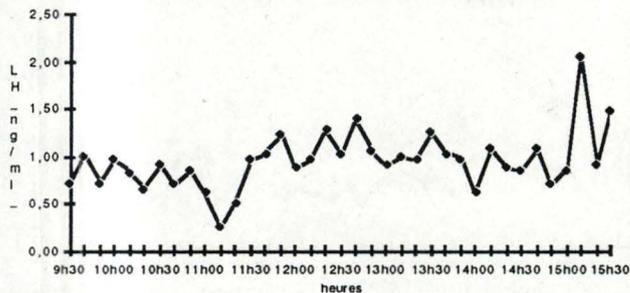
Tableau 3: Sécrétion de la LH le 12/01, avant traitement.

Traitement (groupe)	n° brebis	Taux basal moyen (ng/ml)	Nombre de pulses	Amplitude des pulses (ng/ml)	
T E M O I N	1	0.92	1	1.15	
	2	1.42	0		
	4	0.40	1	0.86	
	5	0.98	1	1.35	
	6	0.86	0		
P A R L O D E L	7	0.52	0	2.30 5.12	
	8	0.74	0		
	9	0.47	0		
	10	0.57	0		
	11	1.68	2		
	12	0.45	0		
M E L A T O N I N E	13	0.68	1	4.73	
	14	0.46	0		
	15	0.54	2	1.35	
	16	0.55	2	0.90	
				7.01	
	17	0.38	0	3.99	
18	0.95	0			
METOPIRONE	19	0.79	0	0.93	
	20	0.51	0		
	21	0.65	1		
	22	1.20	0		
	23	0.96	1		1.00
	24	0.79	0		

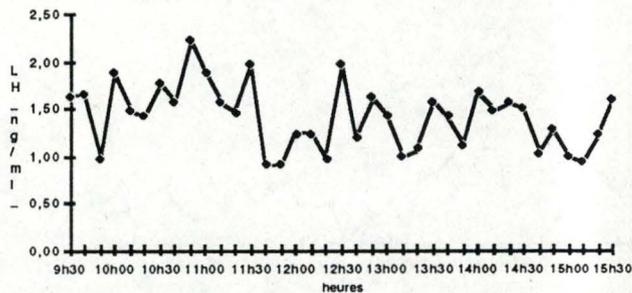
Un pulse est constitué de concentrations de LH au moins 2x supérieures au taux de base.
Le taux de base est la concentration moyenne de LH moins les échantillons impliqués dans le pulse.

L'amplitude du pulse de LH est la plus haute concentration de ce pulse moins le taux de base.

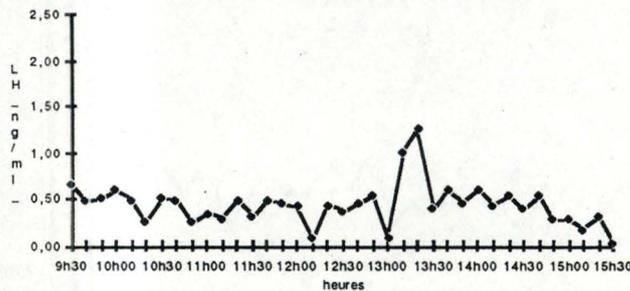
Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°1.



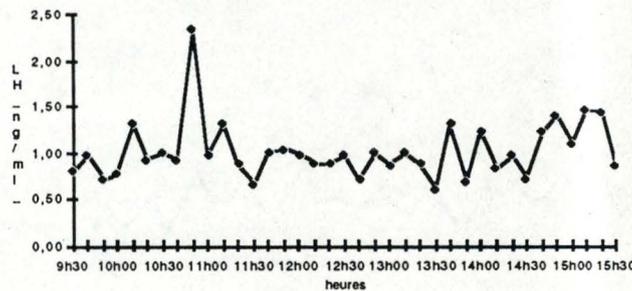
Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°2.



Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°4.



Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°5.



Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°6.

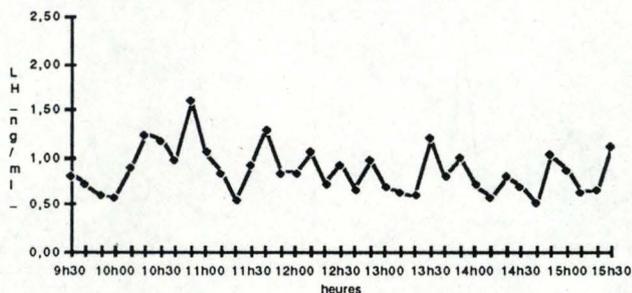
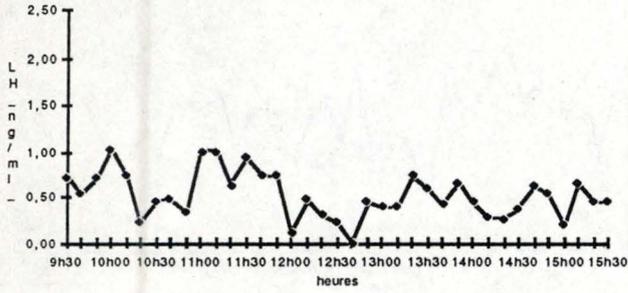
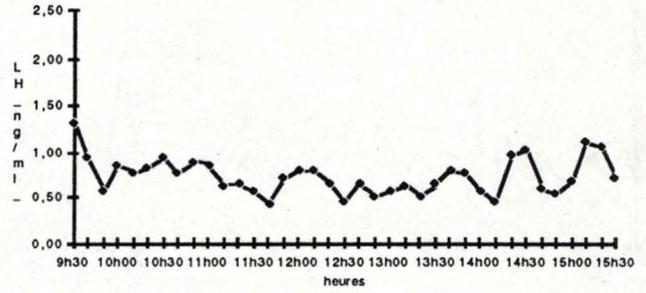


Fig.47: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (12/01/1989) chez les brebis du lot témoin.

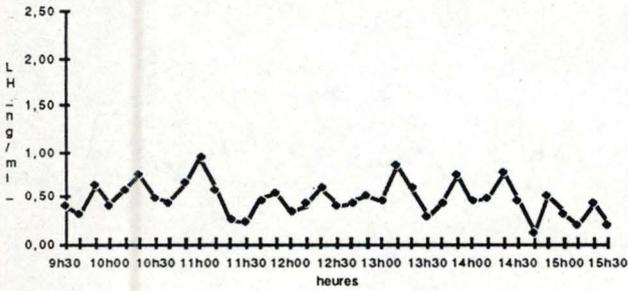
Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°7.



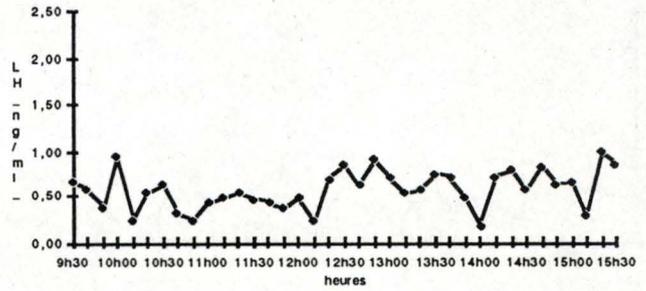
Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°8.



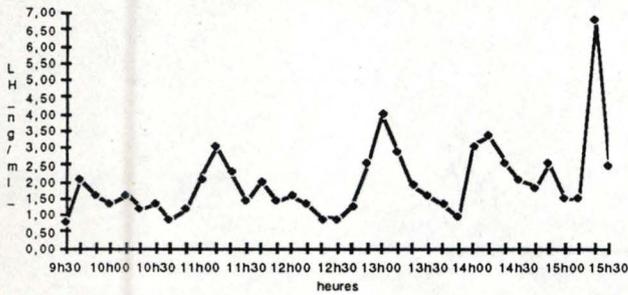
Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°9.



Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°10.



Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°11.



Evolution de la LH au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°12.

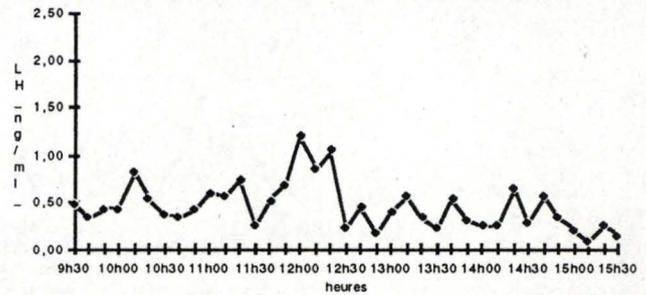
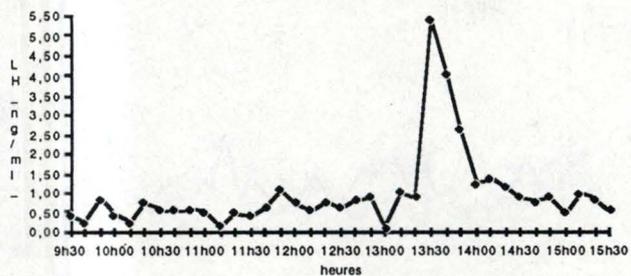
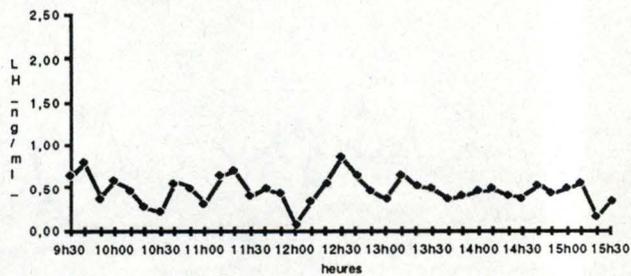


Fig.48: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (12/01/1989) chez les brebis du lot "Parlodol".

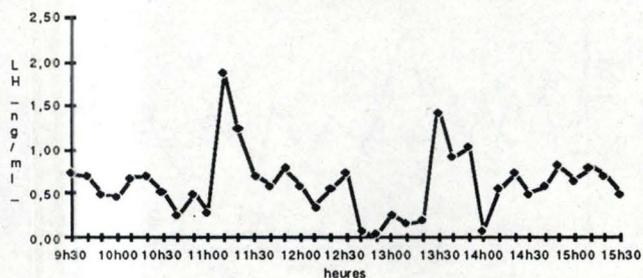
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°13.



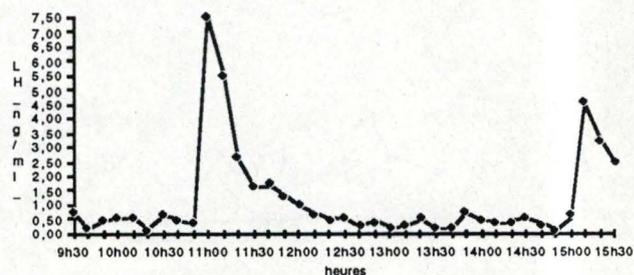
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°14.



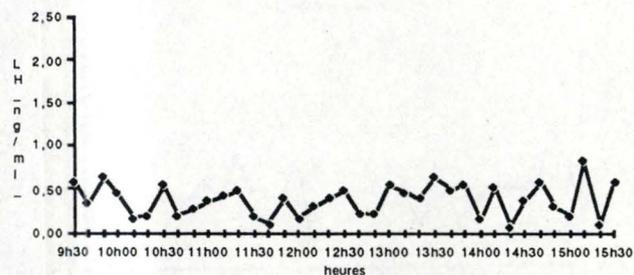
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°15.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°16.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°17.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989) chez la brebis n°18.

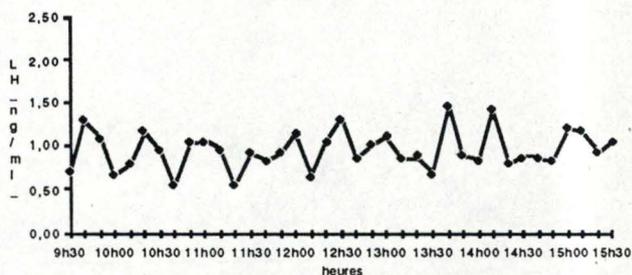
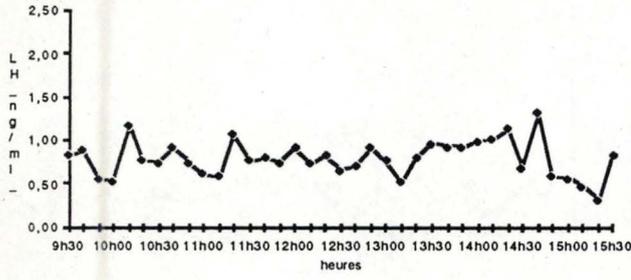
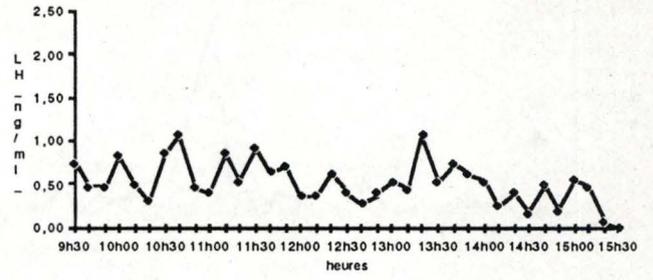


Fig.49: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (12/01/1989) chez les brebis du lot "Mélatonine".

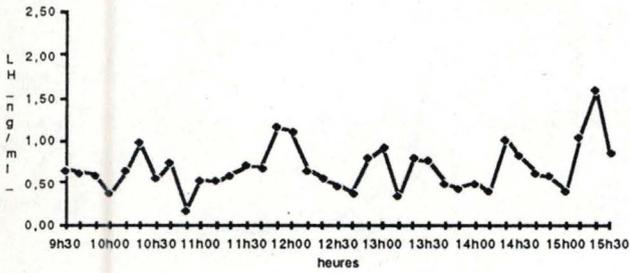
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989)
chez la brebis n°19.



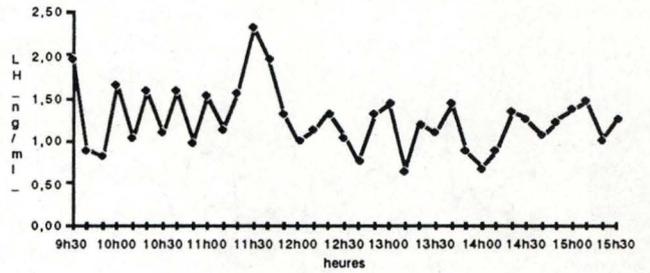
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989)
chez la brebis n°20.



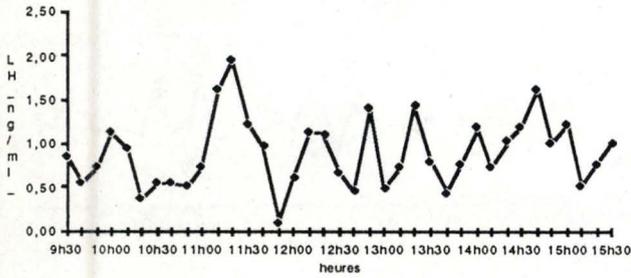
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989)
chez la brebis n°21.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989)
chez la brebis n°22.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989)
chez la brebis n°23.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 12/01/1989)
chez la brebis n°24.

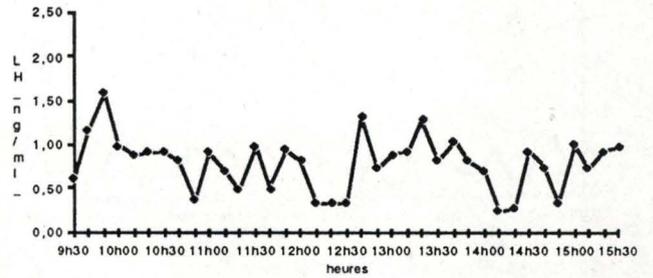
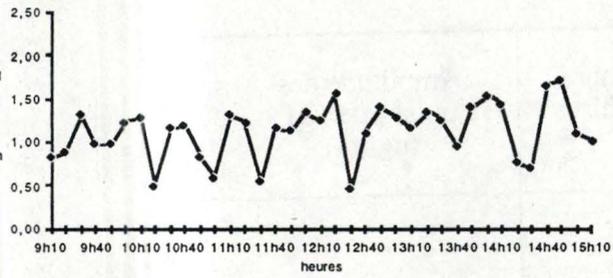
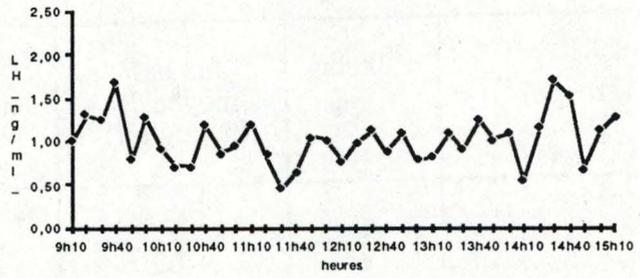


Fig.50: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (12/01/1989)
chez les brebis du lot "Métopirone".

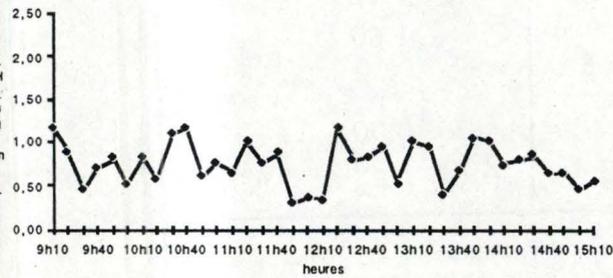
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989)
chez la brebis n°1.



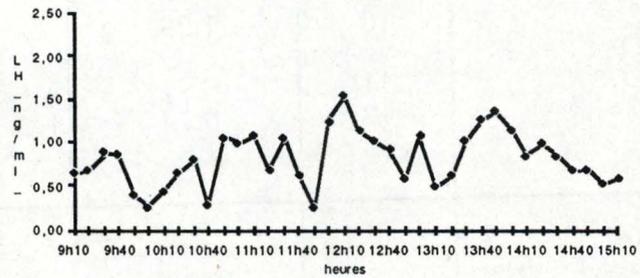
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989)
chez la brebis n°2.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989)
chez la brebis n°4.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989)
chez la brebis n°5.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989)
chez la brebis n°6.

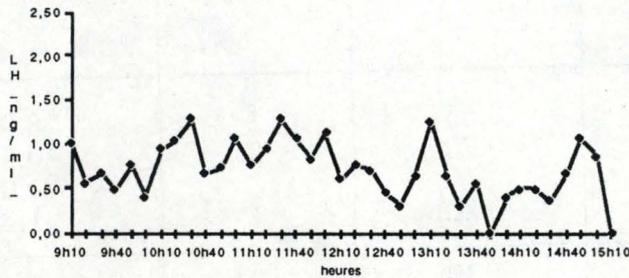


Fig.51: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (17/02/1989)
chez les brebis du lot témoin.

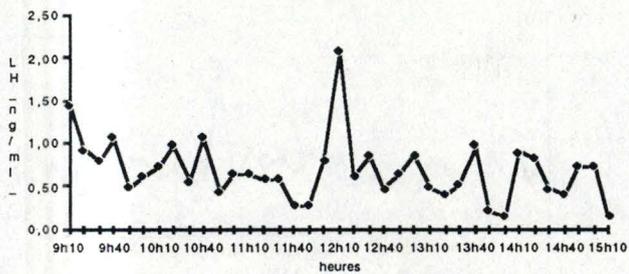
Tableau 4: Sécrétion de la LH les 17/02 et 22/02/1989.

Traitement (groupe)	n° brebis	Taux basal moyen de LH (ng/ml)	Nombre de pulses	Amplitude des pulses de LH (ng/ml)
T E M O I N	1	1.13	0	
	2	1.02	0	
	4	0.75	0	
	5	0.80	0	
	6	0.73	0	
P A R L O D E L	7	0.66	0	1.42
	8	1.08	0	
	9	1.70	0	
	10	1.29	1	1.80
	11	0.91	0	
	12	0.74	2	0.90 1.06
M E L A T O N I N E	13	0.90	1	2.90
	14	0.71	1	1.06
	15	0.73	0	
	16	0.70	1	8.95
	17	0.46	0	
	18	0.47	2	0.98 2.05
22/02/1989 TEMOIN METOPIRONE	19	0.65	1	8.91
	20	0.70	2	0.92 1.00
	21	0.86	1	1.26
TRAITE METOPIRONE	22	1.30	0	
	23	0.64	0	
	24	1.02	0	

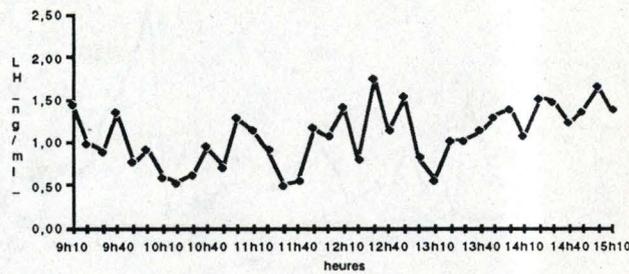
Un pulse est constitué de concentrations de LH au moins 2x supérieures au taux de base. Le taux de base est la concentration moyenne de LH moins les échantillons impliqués dans le pulse.

L'amplitude du pulse de LH est la plus haute concentration de ce pulse moins le taux de base.

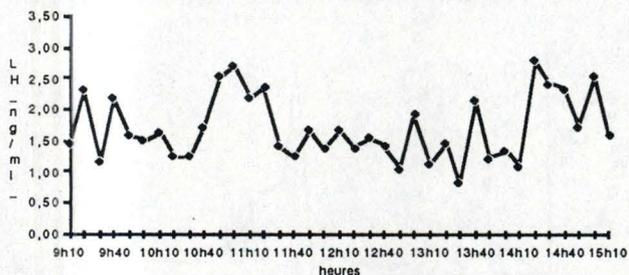
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°7.



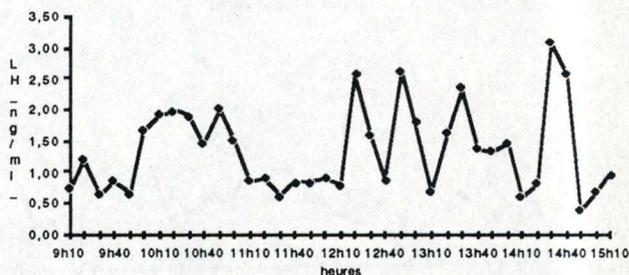
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°8.



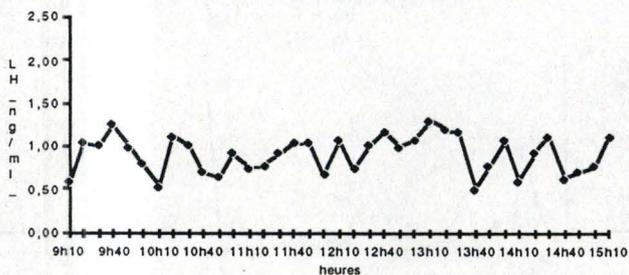
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°9.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°10.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°11.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°12.

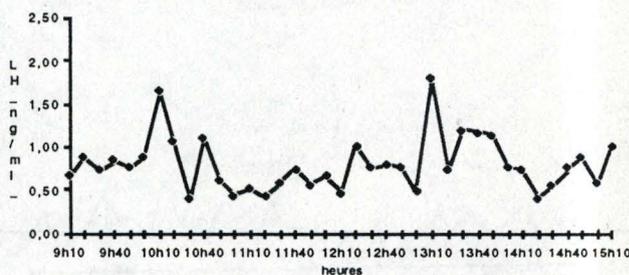
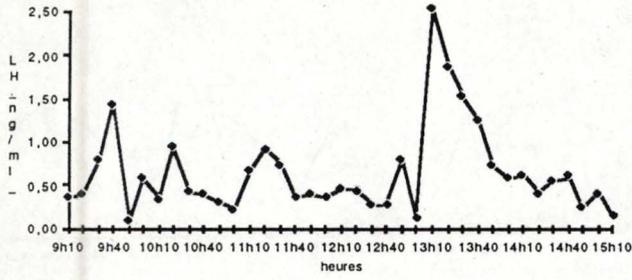
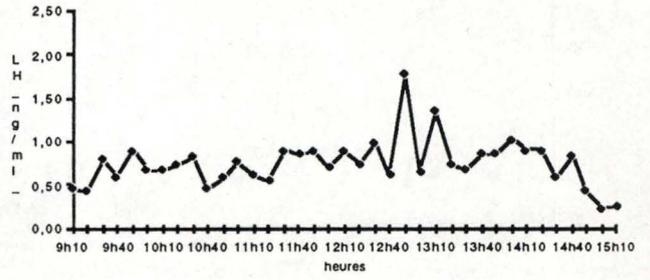


Fig.52: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (17/02/1989) chez les brebis du lot "Parlodel".

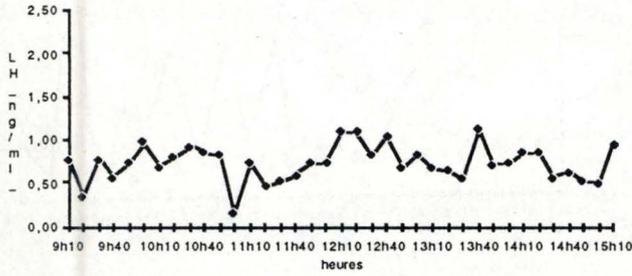
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°18.



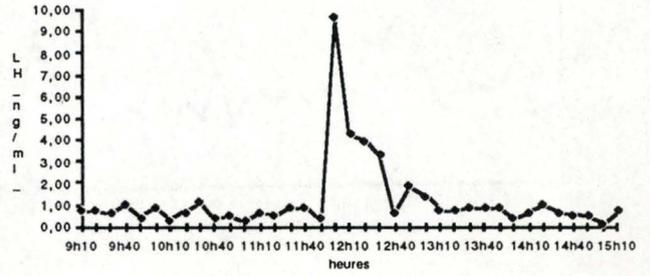
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°14.



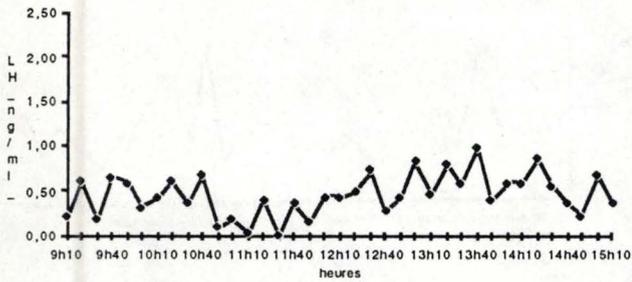
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°15.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°16.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°17.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 17/02/1989) chez la brebis n°18.

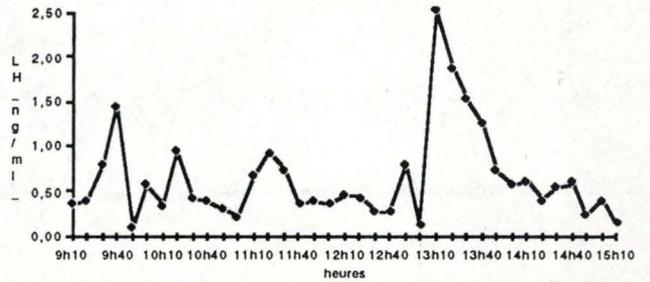
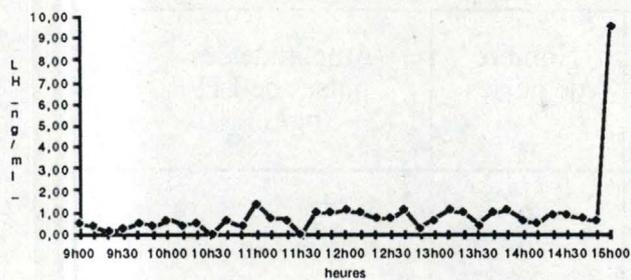
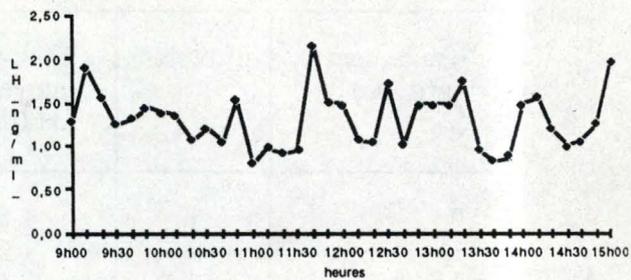


Fig.53: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (17/02/1989) chez les brebis du lot "Mélatonine".

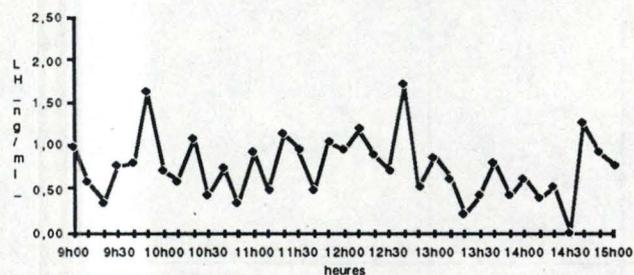
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 22/02/1989) chez la brebis n°19.



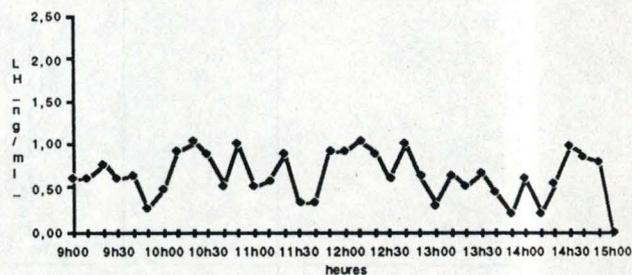
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 22/02/1989) chez la brebis n°22.



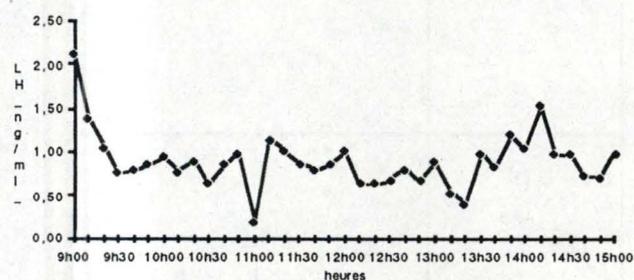
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 22/02/1989) chez la brebis n°20.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 22/02/1989) chez la brebis n°23.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 22/02/1989) chez la brebis n°21.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 22/02/1989) chez la brebis n°24.

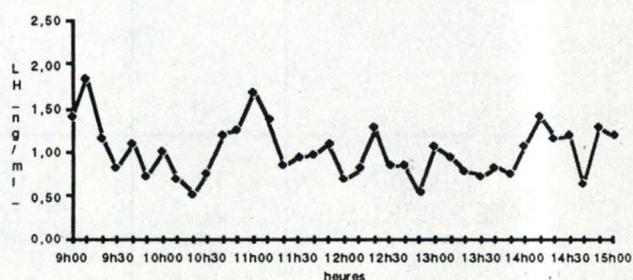


Fig.54: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (22/02/1989) chez les brebis témoins (br 19,20,21) et traitées (br 22,23,24) du lot "Métopirone".

Tableau 5: Sécrétion de LH le 24/03/89.

Traitement (groupe)	n° brebis	Taux basal moyen de LH (ng/ml)	Nombre de pulses	Amplitude des pulses de LH (ng/ml)
T E M O I N	1	1.83	0	1.42
	2	1.27	0	
	4	0.66	0	
	5	0.98	1	
	6	0.66	0	
P A R L O D E L	7	2.22	3	15.79 29.37 8.27
	8	0.89	0	0.9
	9	0.90	0	
	10	0.48	0	
	11	0.85	1	
	12	0.89	0	
M E L A T O N I N E	13	1.19	0	
	14	1.04	0	
	15	1.14	1	
	16	1.07	1	
	17	0.84	0	
	18	0.96	1	
T E M O I N M E T O P I R O N E	19	0.97	0	34.74 2.81
	20	0.76	0	
	21	0.69	2	
T R A I T E M E T O P I R O N E	22	0.85	2	1.84
	23	0.49	0	1.25
	24	0.54	0	

Un pulse est constitué de concentrations de LH au moins 2x supérieures au taux de base. Le taux de base est la concentration moyenne de LH moins les échantillons impliqués dans le pulse.

L'amplitude du pulse de LH est la plus haute concentration de ce pulse moins le taux de base.

Les figures 55 à 58 représentent l'évolution des concentrations plasmatiques de LH chez les brebis des différents groupes le 24/03/89. Les valeurs sont consignées au tableau 5.

Le taux basal de LH pour le **lot témoin** est en moyenne de 1,08 ng/ml. Une seule brebis de ce lot présente, au cours des 6 heures, un pulse d'une amplitude de 1,42 ng/ml.

Les brebis du **lot "Parlodol"** montrent un taux basal moyen de 1,04 ng/ml. Un animal présente trois pulses au cours des 6 heures de prélèvements, une brebis en présente un et nous n'en avons pas enregistré pour les quatre autres animaux. L'amplitude des pulses est très variable avec une valeur minimale de 0,9 ng/ml et un maximum de 29,37 ng/ml.

Chez les brebis du **lot "Mélatonine"**, nous observons un taux basal moyen de 1,04 ng/ml. Trois des brebis présentent un pulse, les trois autres pas. L'amplitude des pulses varie de 1,24 à 4,73 ng/ml.

Les brebis du **sous-groupe "témoin Métopirone"** ont un taux basal moyen de LH de 0,81 ng/ml. Une seule brebis présente deux pulses d'une amplitude très variable (2,81 ng/ml et 34,74 ng/ml).

Les brebis du **sous-groupe "traité Métopirone"** montrent un taux basal moyen de 0,63 ng/ml. Nous observons deux pulses pour une brebis tandis que les deux autres animaux n'en présentent aucun. L'amplitude de ces pulses est de 1,84 et 1,25 ng/ml.

Les taux de base de LH ne dépassent jamais 2,5 ng/ml quelque soit le moment de prélèvement (12/01, 17/02, 22/02 ou 24/03) et le traitement appliqué. Il est en moyenne respectivement de 0,92, 0,89 et 1,08 pour le groupe témoin pendant les trois périodes.

Le **traitement au Parlodel®** semble provoquer une légère augmentation du taux de base moyen: 0,74 ng/ml avant le traitement et 1,06 et 1,04 ng/ml après le traitement (le 17/02 et le 24/03 respectivement). Cependant ces taux sont semblables à ceux observés pour le **lot témoin** le 24/03 (1,08 ng/ml en moyenne).

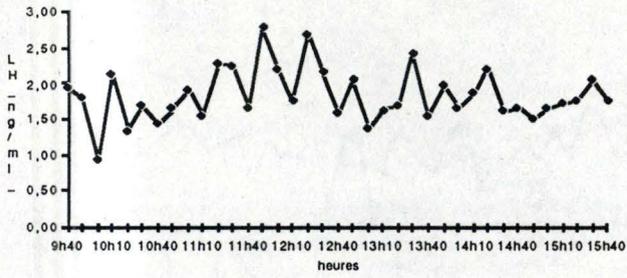
Le **traitement à la mélatonine** n'a pas eu d'influence sur le taux basal moyen de LH. Ce dernier suit une évolution comparable à celle du lot témoin.

Les taux de base de LH sont comparables chez les brebis des **sous-groupes témoin et traité du lot "Métopirone"**.

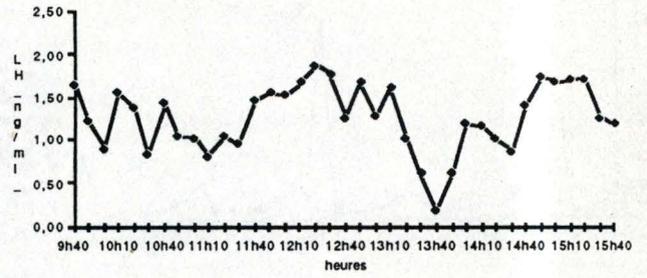
La fréquence des pulses de LH apparaît très variable selon les individus constituant les lots et selon les traitements. Elle est inférieure à un pulse toutes les 6h pour la plupart des brebis. Ainsi, nous constatons qu'avant le traitement, le 12/01, la fréquence des pulses de LH est en moyenne de 0,52 pulse par 6h.

Il se peut que le pic de LH ait eu lieu entre deux prises de sang successives et que nous n'ayons pas su le détecter. Il se peut également que le pic se soit produit en dehors des 6h de prélèvements.

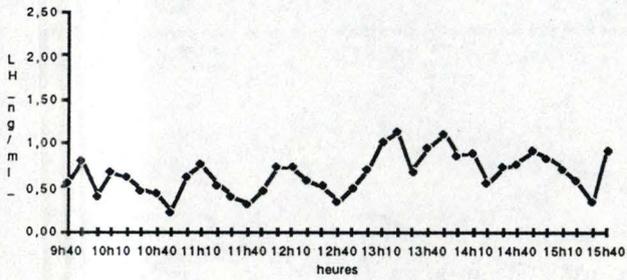
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989)
chez la brebis n°1.



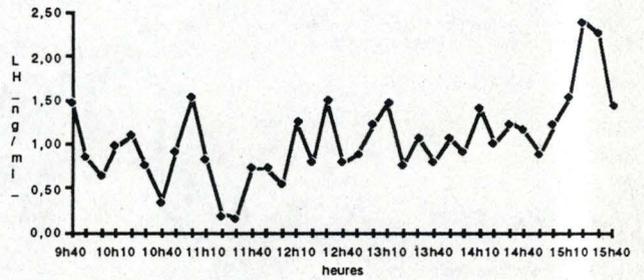
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989)
chez la brebis n°2.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989)
chez la brebis n°4.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989)
chez la brebis n°5.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989)
chez la brebis n°6.

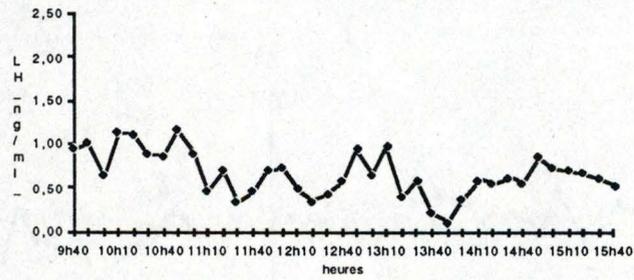
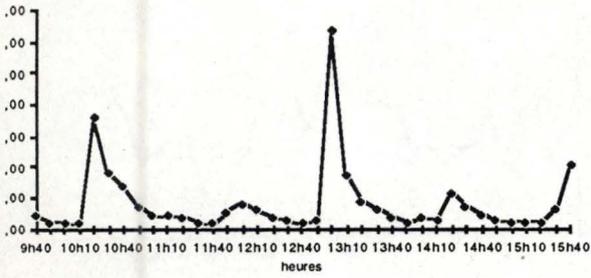
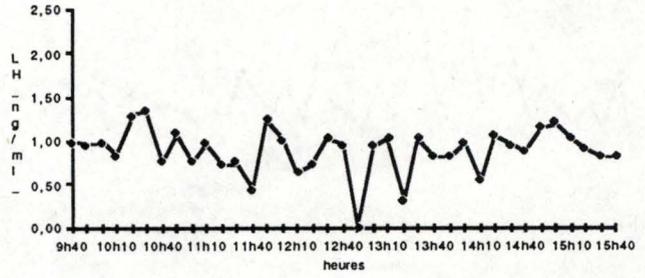


Fig.55: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (24/03/1989)
chez les brebis du lot témoin.

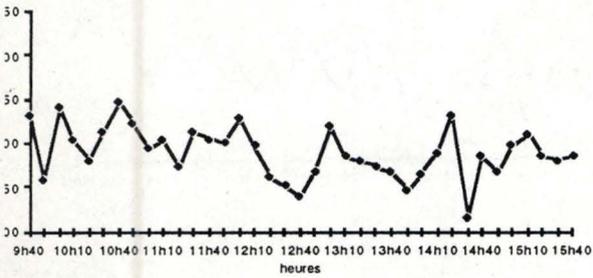
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°7.



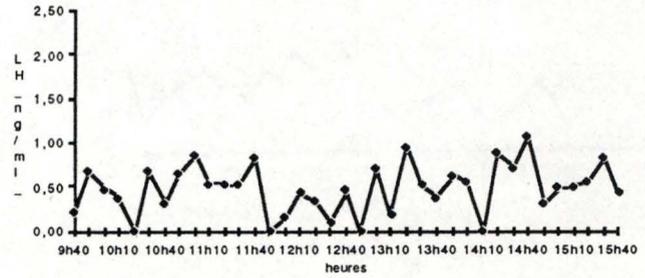
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°8.



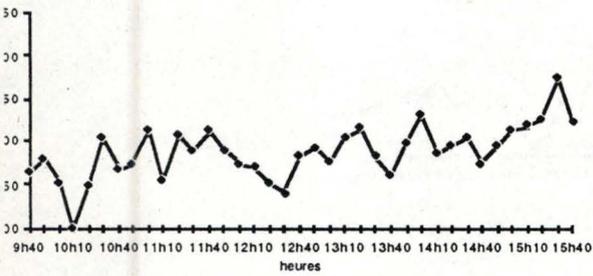
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°9.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°10.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°11.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°12.

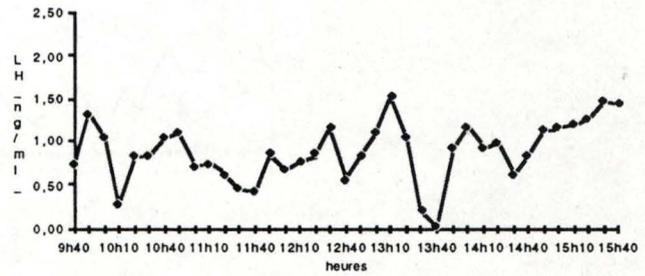
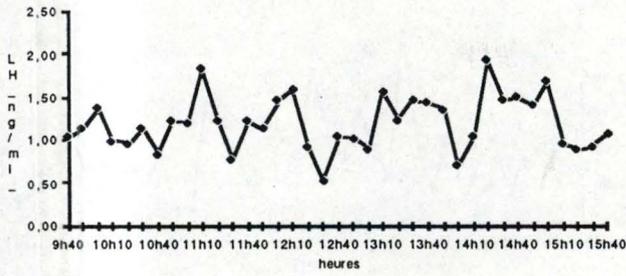
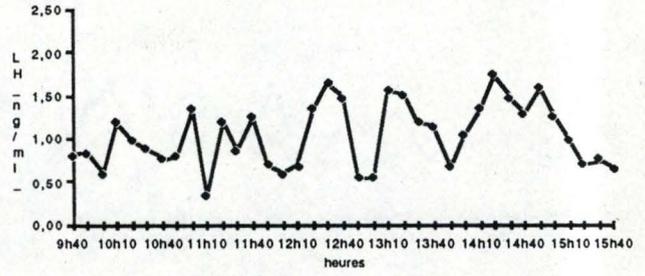


Fig. 8 Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (24/03/1989) chez les brebis du lot "Parlodel".

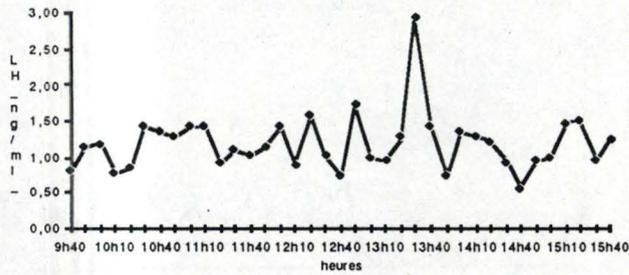
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°13.



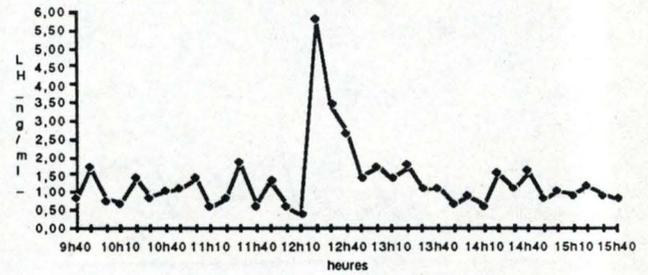
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°14.



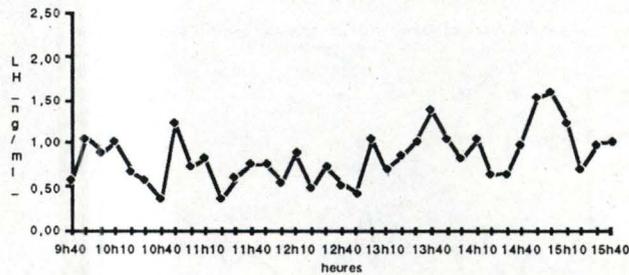
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°15.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°16.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°17.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°18.

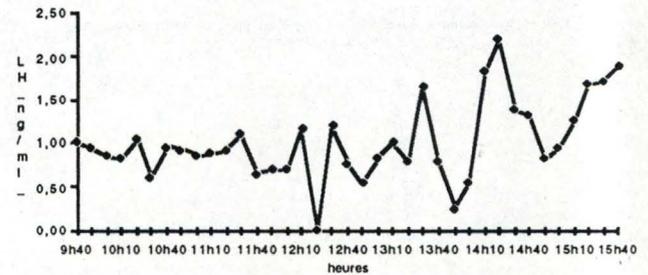
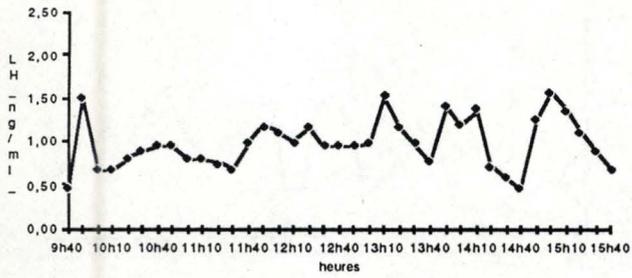
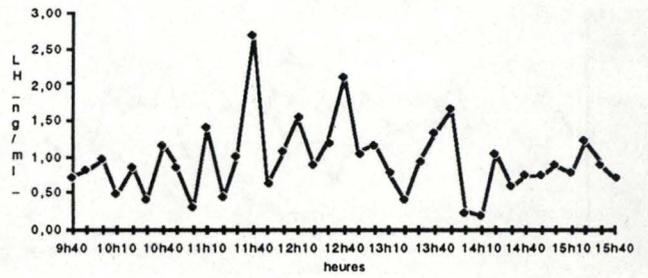


Fig.57: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (24/03/1989) chez les brebis du lot "Mélatonine".

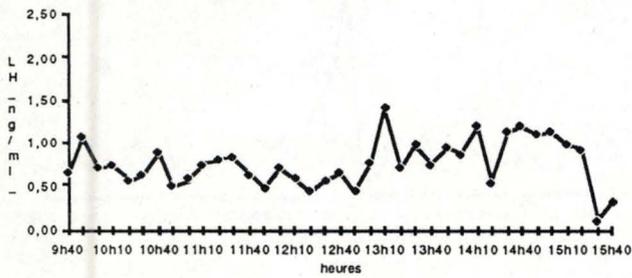
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°19.



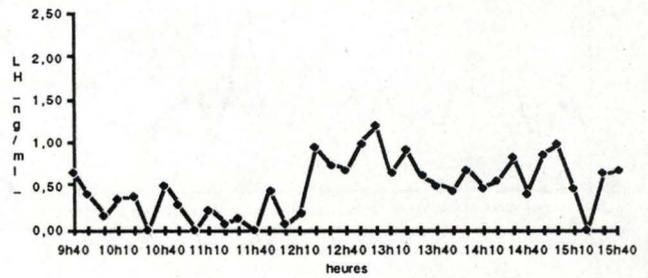
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°22.



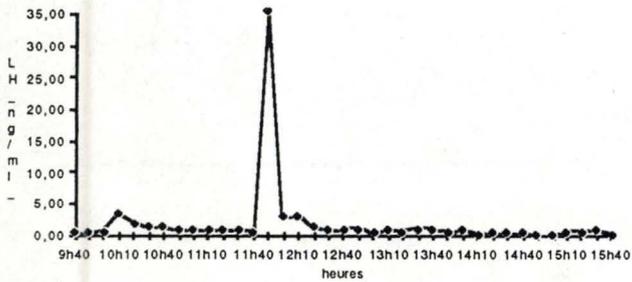
Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°20.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°23.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°21.



Evolution de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (le 24/03/1989) chez la brebis n°24.

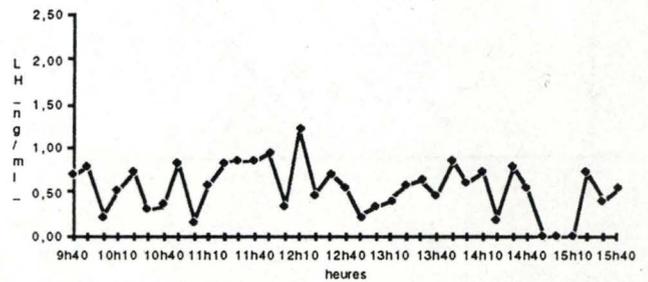


Fig.58: Evolutions de la concentration en LH plasmatique au cours de 6h (24/03/1989) chez les brebis témoins (br 19,20,21) et traitées (br 22,23,24) du lot "Métopirone".

Cela suggérerait que la fréquence des pulses serait réduite. Un pulse aurait pu se produire toutes les 8h, mais nous n'avons pas effectué de prises de sang sériées sur une telle durée.

Nous constatons également que la fréquence des pulses de LH est plus grande avant l'anœstrus chez les brebis du **lot témoin**. Par contre, pour les brebis du **lot "Parlodel"**, cette relation ne semble pas vérifiée puisque les brebis entrent en anœstrus en moyenne le 24/02 et que la fréquence à ce moment est supérieure à celle observée pour le même lot le 12/01.

Chez le **lot "Mélatonine"**, quatre brebis sont déjà sorties de cycle le 12/01 et elles présentent cependant une fréquence de 0,83 pulse par 6h. Celle-ci diminue ensuite.

Chez le **sous-groupe témoin du lot "Métopirone"**, il apparaît à nouveau que la fréquence varie avec le temps et qu'elle n'est pas nécessairement liée à l'établissement de l'anœstrus saisonnier. En effet, ces brebis sont sorties de cycle à la mi-février or c'est à ce moment que la fréquence des pulses de LH est la plus élevée. Nous observons le même phénomène chez le lot de **brebis traitées à la Métopirone**.

L'amplitude des pulses de LH est très variable selon les individus. La valeur minimale observée est de 0,86 ng/ml, mais l'amplitude peut atteindre 34,74 ng/ml.

4. Sécrétion de FSH.

Comme la PRL, la FSH a été dosée dans les prises de sang effectuées trois fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi) pendant toute la durée de l'expérience soit du 6/01/89 au 31/03/89. En effet, la FSH est sécrétée sous forme de vagues régulières d'une période d'environ 6 jours. Les évolutions pour chaque brebis sont représentées aux figures 59 à 62.

Les brebis du lot **témoin** possèdent des taux de FSH variant en moyenne entre 0,6 ng/ml et 3,4 ng/ml. Nous observons une moyenne de 11 vagues sur la durée des prises de sang, elles sont assez irrégulières avec une durée de 6 à 10 jours.

Les trois autres brebis ne montrent pas de différence avant et après traitement en ce qui concerne les taux de FSH atteints. Seules les valeurs minimales et maximales moyennes calculées sur toute la durée de l'expérience seront donc exposées.

Les brebis du lot "**Parlodel**" possèdent des taux moyens de FSH minimal de 1,1 ng/ml et maximal de 5,6 ng/ml. Nous observons également une grande variabilité dans la durée des vagues, mais celle-ci est plus souvent d'environ de 6 jours.

Chez les brebis du lot "**Mélatonine**", nous observons des concentrations plasmatiques de FSH variant en moyenne entre 1,3 ng/ml et 6 ng/ml. Nous observons quelques pics plus importants au cours de l'expérience et en moyenne 12 vagues de sécrétion avec une durée moyenne de 6-7 jours.

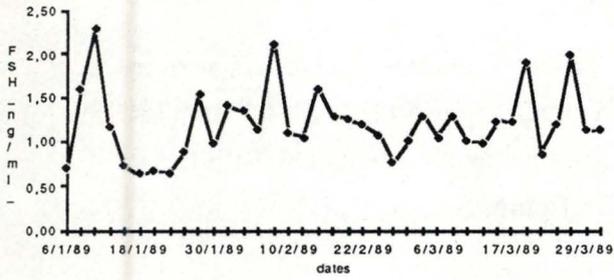
Les **brebis témoins du lot "Métopirone"** possèdent des taux de FSH moyens minimal de 0,65 ng/ml et maximal de 3,5 ng/ml. Nous observons à nouveau en moyenne 12 vagues de sécrétion.

Chez les **brebis traitées du lot "Métopirone"**, nous observons des concentrations plasmatiques de FSH variant entre 1 ng/ml et 4 ng/ml. En moyenne, 12 vagues de sécrétion ont été enregistrées et celles-ci ont en moyenne une durée de 6-7 jours.

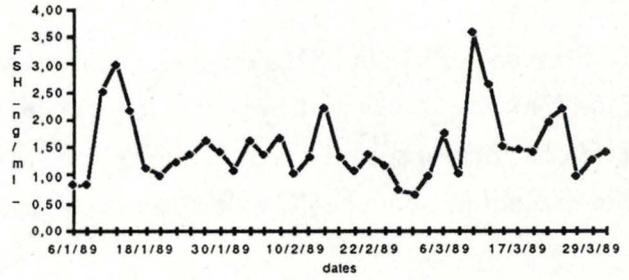
Nous n'observons dès lors aucune modification du profil de sécrétion de la FSH suite au traitement. Les vagues de sécrétion ont en moyenne une durée de 6-7 jours. Nous observons une légère hausse du taux minimal de FSH chez les lots traités au Parlodel® et à la mélatonine mais celle-ci est due à la grande variabilité individuelle, les taux étant déjà plus élevés avant le traitement.

Nous n'observons pas de différence du profil de sécrétion de la FSH entre la période de cycle et l'anœstrus. Cela aussi bien en ce qui concerne les taux atteints et le mode de sécrétion.

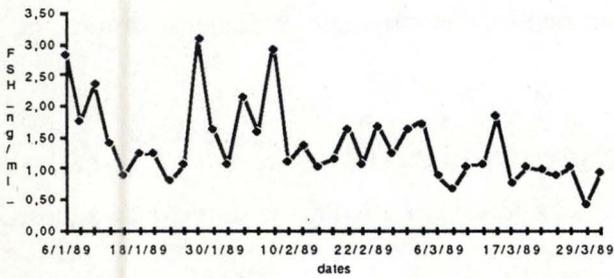
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 1 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



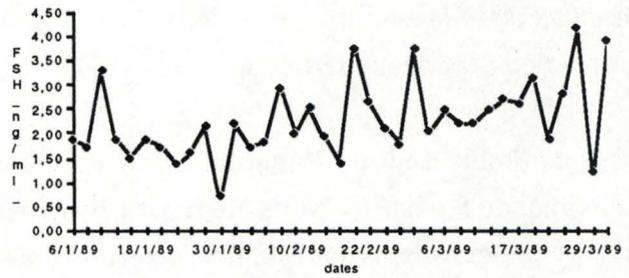
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 2 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 4 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 5 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 6 du 6/01/1989 au 31/03/1989.

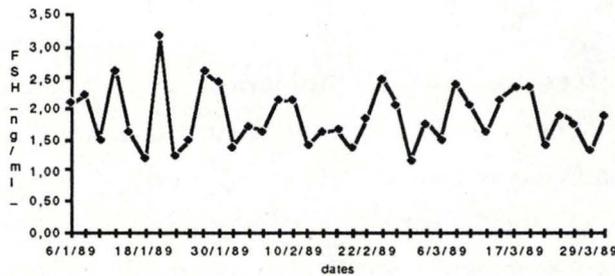
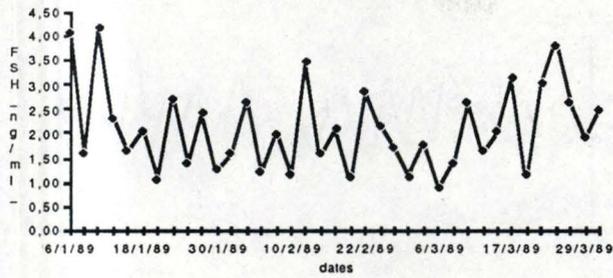
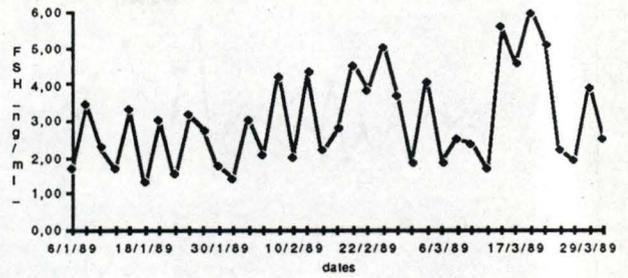


Fig.59: Evolutions de la concentration en FSH plasmatique du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis du lot témoin.

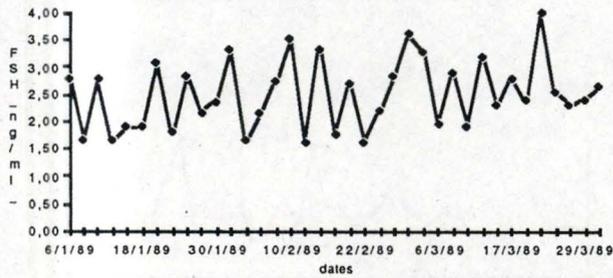
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 7 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



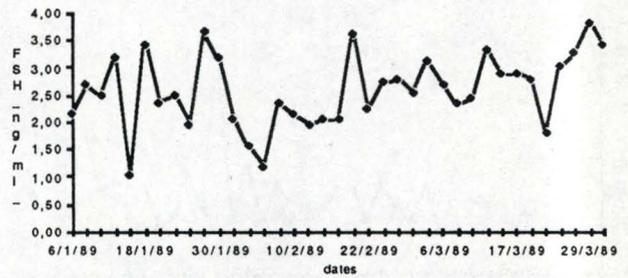
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 8 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



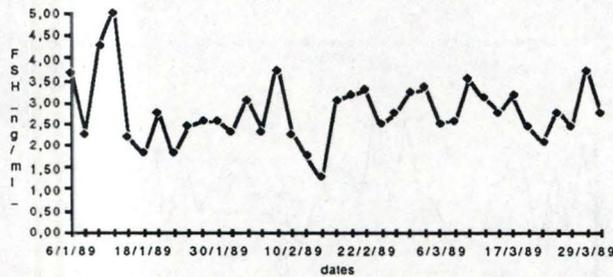
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 9 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 10 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 11 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 12 du 6/01/1989 au 31/03/1989.

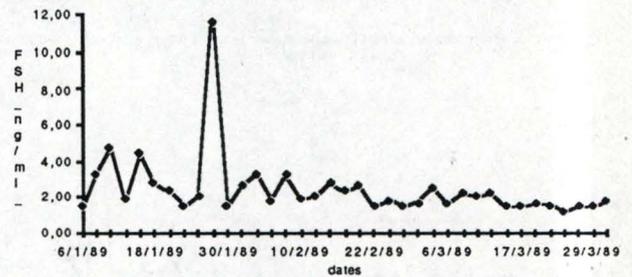
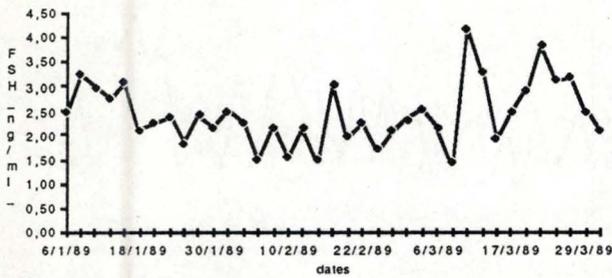
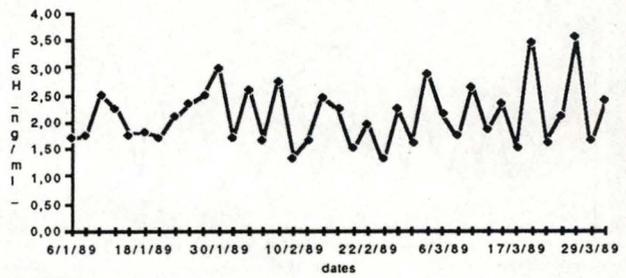


Fig.60: Evolutions de la concentration en FSH plasmatique du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis du lot "Parlodel". La flèche signale le moment du traitement.

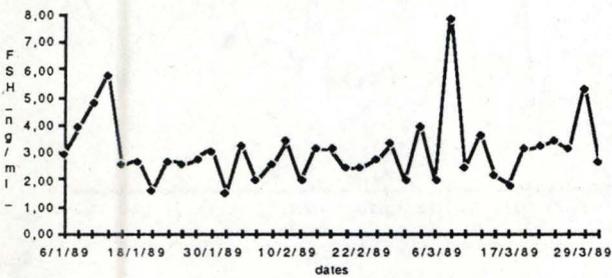
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 13 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



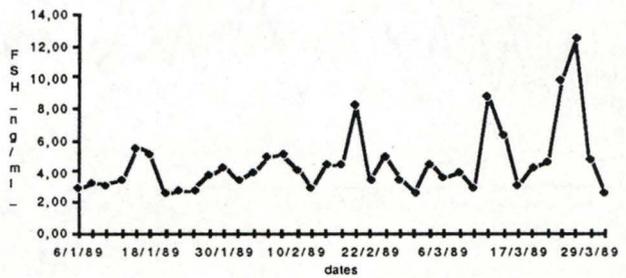
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 14 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



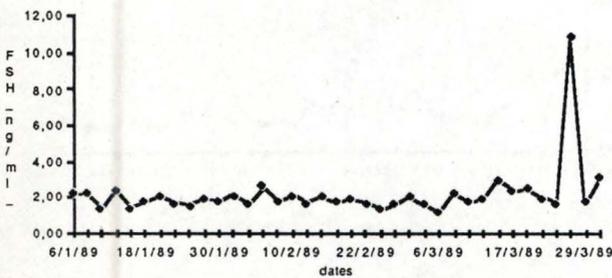
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 15 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 16 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 17 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 18 du 6/01/1989 au 31/03/1989.

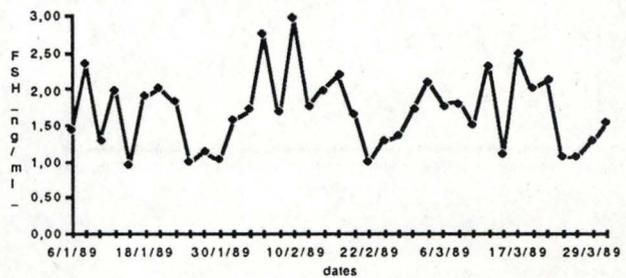
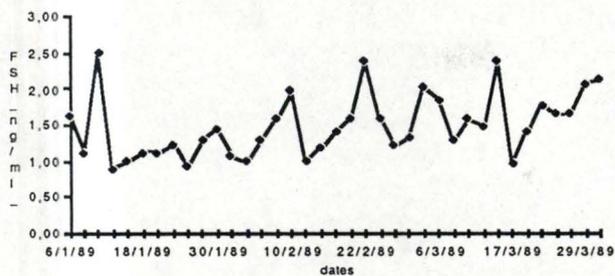
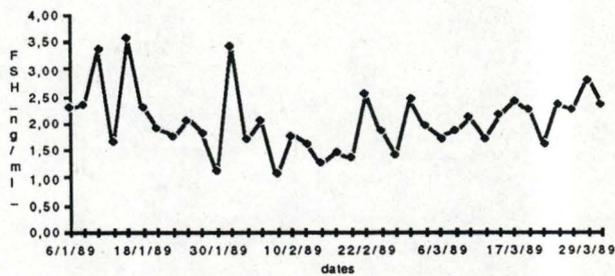


Fig.61: Evolutions de la concentration en FSH plasmatique du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis du lot "Mélatonine". La flèche signale le moment du traitement.

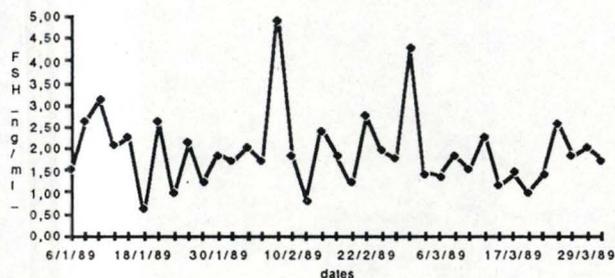
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 19 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



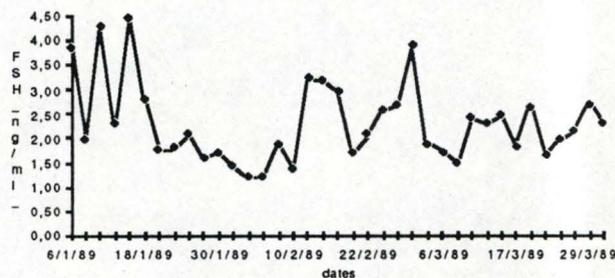
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 22 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



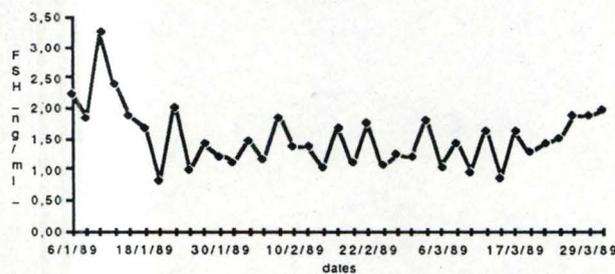
Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 20 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 23 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 21 du 6/01/1989 au 31/03/1989.



Evolution de la concentration en FSH plasmatique chez la brebis 24 du 6/01/1989 au 31/03/1989.

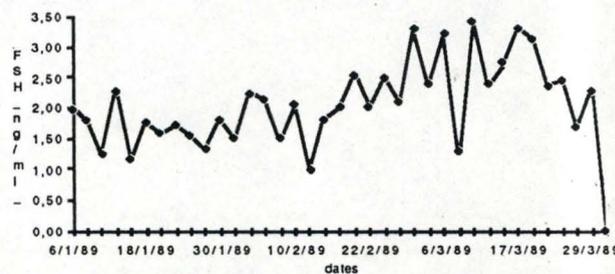


Fig.62: Evolutions de la concentration en FSH plasmatique du 6/01/1989 au 31/03/1989 chez les brebis témoins (br 19,20,21) et traitées (br 22,23,24) du lot "Métopirone". La flèche signale le moment du traitement.

5. Sécrétion de cortisol.

L'expérience consistait à injecter de la Métopirone, un inhibiteur de la synthèse de cortisol, à trois brebis

(n°22, 23 et 24) alors que trois autres brebis (n°19, 20 et 21) étaient considérées comme témoins. En effet, la petite quantité de Métopirone que nous avait envoyé la firme Ciba-Geigy nous a permis de faire une seule injection de ce produit et à trois brebis seulement, le 22/02 à 6h30.

Les prises de sang ont été réalisées du 21 au 24/02, c'est-à-dire à un moment de l'année où la cortisolémie est amenée à réaugmenter avec la photopériode et où les brebis vont entrer en anœstrus saisonnier.

Une prise de sang réalisée le 22/02 à 3h nous donne des taux de 3 à 4ng/ml.

Au moment de l'injection, nous observons une hausse de la cortisolémie. Celle-ci est probablement due au léger stress occasionné par cette manipulation. La cortisolémie diminue ensuite. En effet, les taux moyens relevés à 7h15 sont de l'ordre de 1 à 2 ng/ml. Ils sont donc plus bas que ceux relevés pour le groupe témoin. Cela peut être dû à l'effet de la Métopirone qui, après avoir diffusé, a atteint le cortex surrénalien pour y bloquer la conversion du 11-désoxycortisol en cortisol. Cet effet semble cependant fugace. La cortisolémie demeure plus ou moins constante de 7h15 à 8h. Nous ne pouvons cependant pas affirmer qu'il s'agit de l'effet inhibiteur de la Métopirone.

Un second pic apparaît entre 8 et 9 h lors du passage de l'obscurité à la lumière.

Il apparaît donc que la Métopirone n'a pas induit de modification de la cortisolémie. Les taux pour les deux sous-groupes se situent entre 2 et 8 ng/ml.

Un second pic apparaît entre 8 et 9 h lors du passage de l'obscurité à la lumière.

Toutes les brebis de ce lot sont sorties de cycle en moyenne à la mi-février. Le traitement à la Métopirone n'a donc pas permis de prolonger la saison sexuelle chez les brebis traitées.

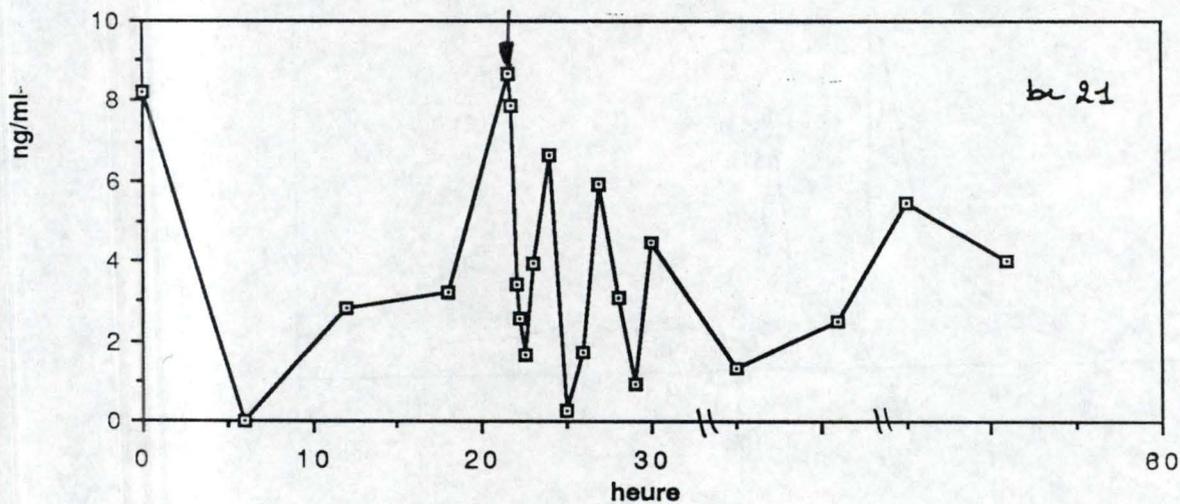
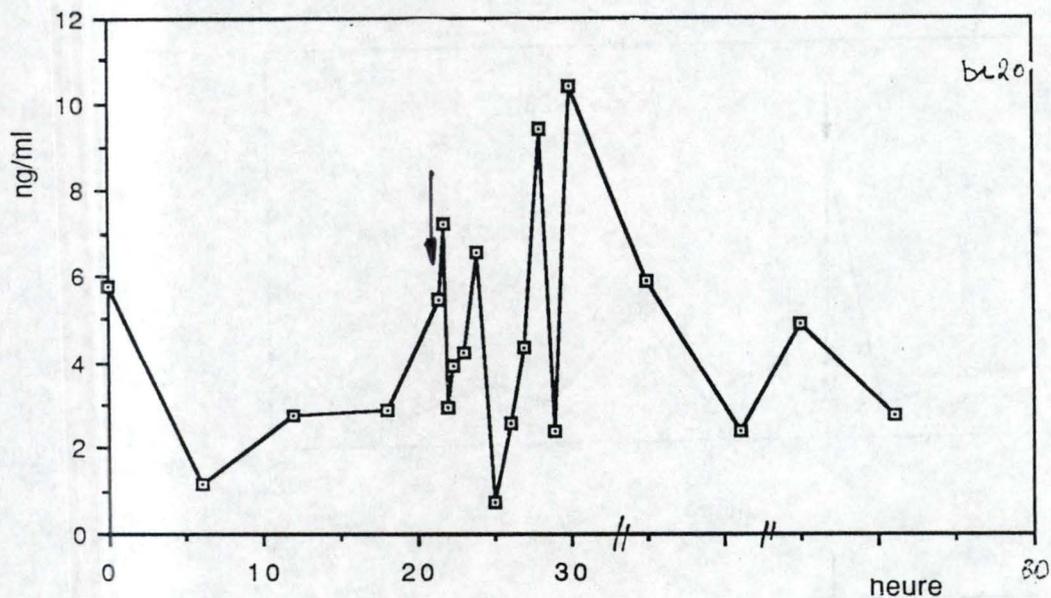
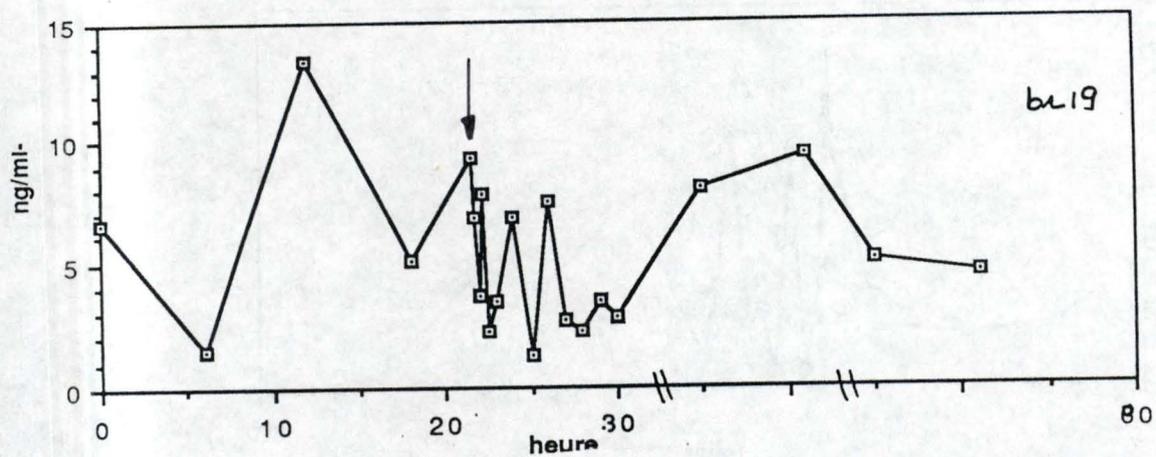


Fig.63: Evolutions de la cortisolémie du 21/02 au 24/02/89 chez les brebis témoins du lot "Métopirone".

Les prises de sang ont été réalisées les 21/02 à 9h, 15h, 21h; 22/02 à 6h30, 7h, 7h15, 7h30, 8h jusqu'à 15h toutes les heures; 23/02 à 9h, 15h; 24/02 à 9h, 15h.

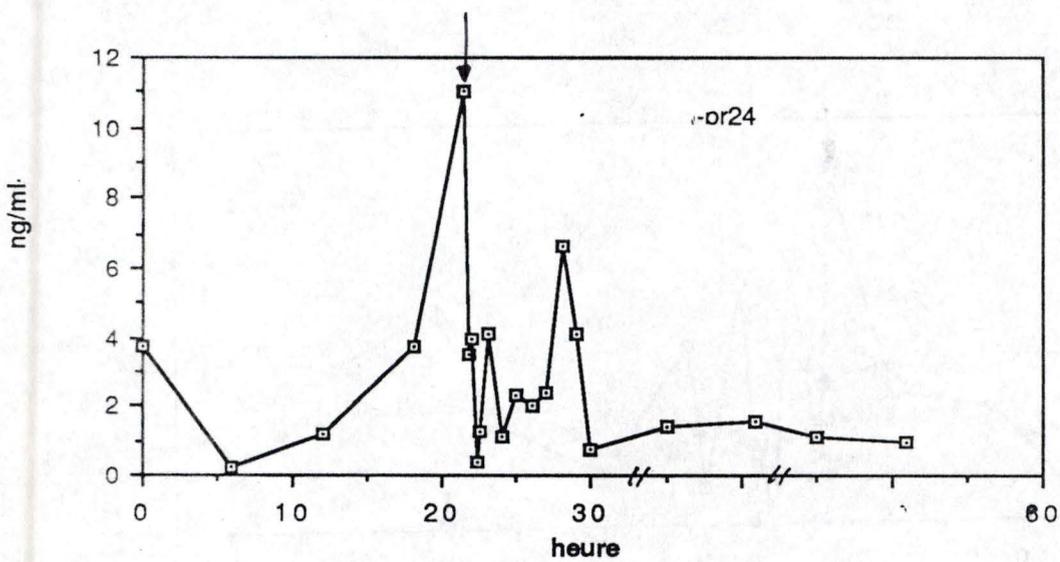
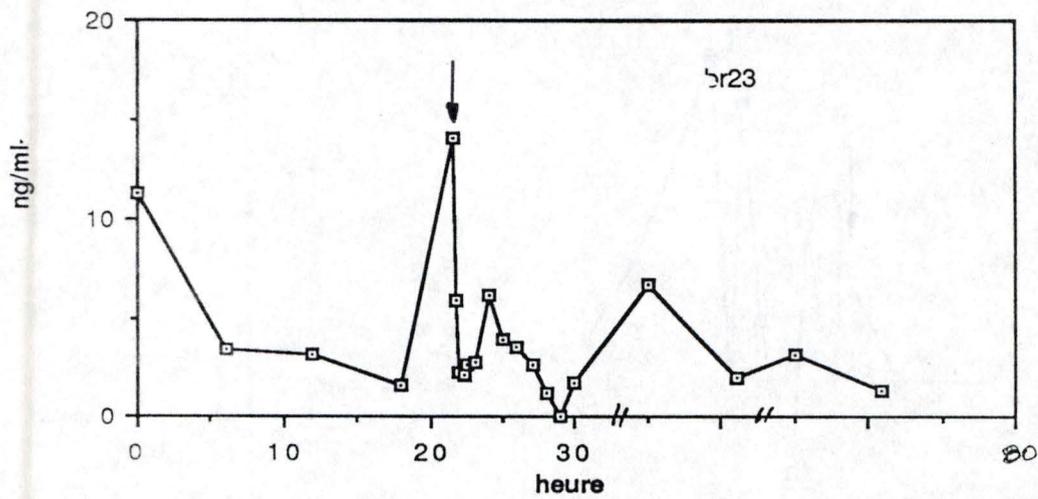
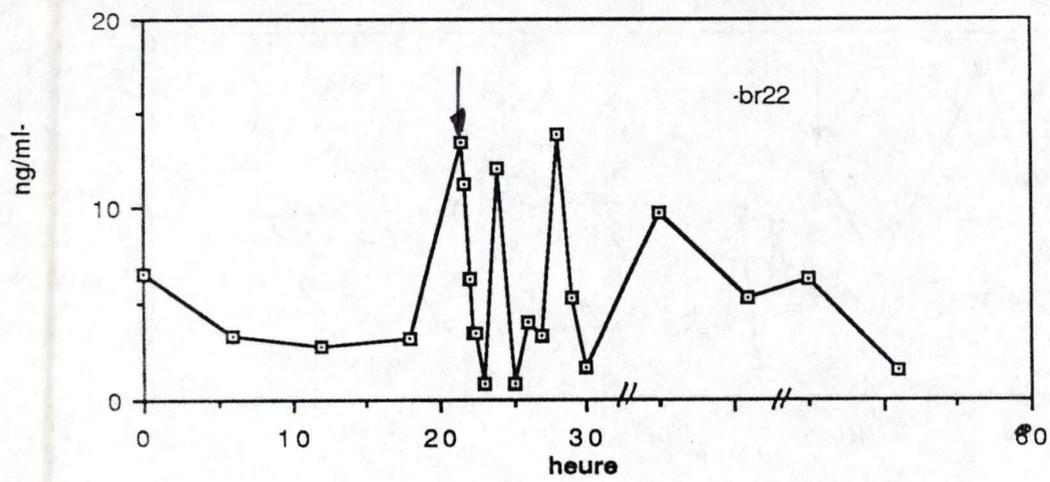


Fig. 64: Evolutions de la cortisolémie du 21/02 au 24/02/89 chez les brebis traitées du lot "Métopirone".

La flèche indique le moment de l'injection de la Métopirone.

Les prises de sang ont été réalisées les 21/02 à 9h, 15h, 21h; 22/02 à 6h30, 7h, 7h15, 7h30, 8h jusqu'à 15h toutes les heures; 23/02 à 9h, 15h; 24/02 à 9h, 15h.

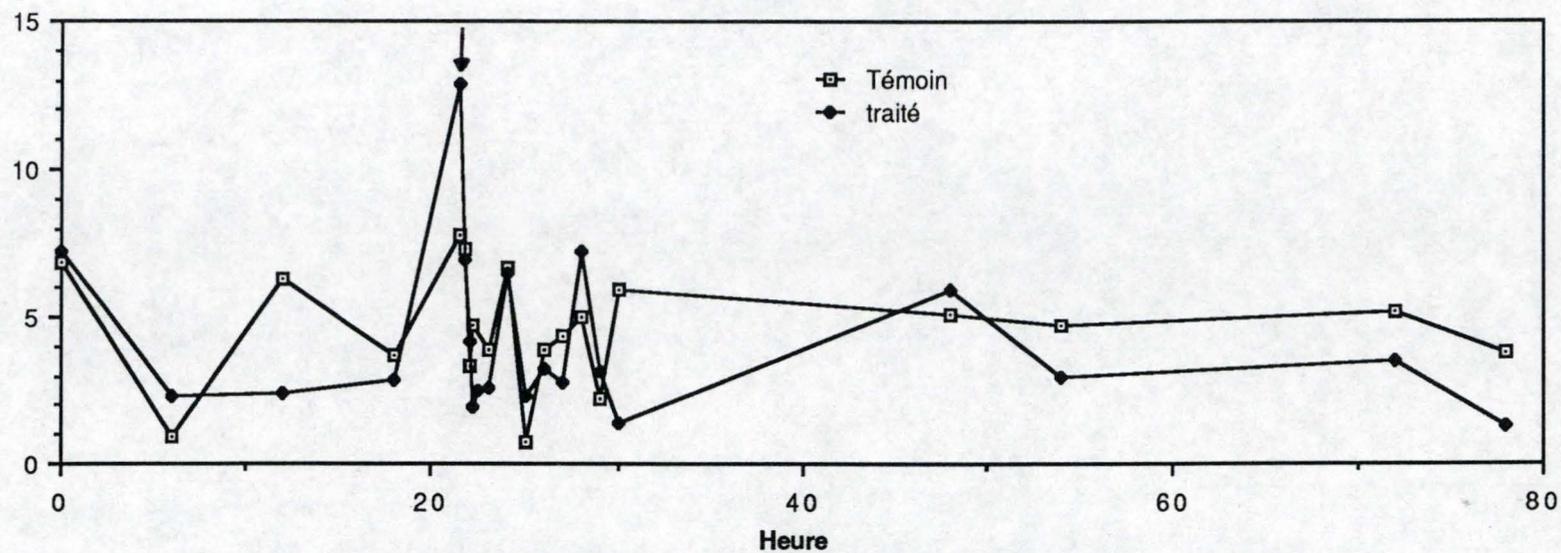


Fig. 65: Evolutions moyennes de la cortisolémie des deux sous groupes du lot "Métopirone".
 La flèche indique le moment où les brebis d'un sous-groupe ont été traitées.
 Les prises de sang ont été réalisées les 21/02 à 9h, 15h, 21h; 22/02 à 6h30, 7h, 7h15, 7h30, 8h jusqu'à 15h toutes les heures; 23/02 à 9h, 15h; 24/02 à 9h, 15h.

CHAPITRE IV : DISCUSSION GENERALE.

1. Effets de l'injection de Parlodel®.

Les brebis du groupe "Parlodel" ont reçu deux injections de ce produit le 20/01 et le 22/02/89. Le traitement a été très efficace pour supprimer la sécrétion de PRL. En effet, les taux moyens de prolactinémie ne dépassent jamais 1,40ng/ml et sont inférieurs au seuil de sensibilité du dosage jusqu'à la mi-mars. Ensuite, la prolactinémie réaugmente en raison de l'éloignement du traitement et de la photopériode croissante, mais elle reste inférieure à celle observée chez le lot témoin.

Une brebis était déjà sortie de cycles avant la première injection de Parlodel. Trois brebis sont entrées en anœstrus saisonnier alors que la concentration en PRL était proche de 0 ng/ml. Les deux autres brebis sont sorties de cycles quand la prolactinémie a commencé à réaugmenter suite à l'arrêt du traitement.

Examinés globalement, ces résultats sont très variables. Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer ces résultats. Cela pourrait signifier, d'une part, que chaque brebis a réagi différemment à la suppression de PRL à une période où cette hormone augmente avec la photopériode. La suppression de PRL pourrait avoir eu un effet mais celui-ci serait masqué par la grande variabilité individuelle. Cela pourrait également signifier que l'augmentation de la prolactinémie à ce moment de l'année n'influence pas l'établissement de l'anœstrus saisonnier. La PRL ne serait donc pas impliquée dans ce phénomène. En effet, malgré que la prolactinémie est quasi nulle, l'anœstrus saisonnier s'établit. Walton et al. (1980) ainsi que Worthy et al. (1983) rapportent qu'il est peu probable que l'hyperprolactinémie saisonnière soit la seule responsable de l'anovulation. Jackson et Davis (1979) la considère également comme un symptôme plutôt que comme une cause de l'anœstrus saisonnier. Par contre, Legan et al. (1977) ne semblent pas d'accord avec de telles explications.

Il faut également signaler que certaines brebis de ce lot (n°7, 8, 9 et 12) ont fait partie d'une expérience précédente au cours de laquelle elles ont reçu quatre doses de Parlodel (les 2/06, 1/07, 3/08 et 1/09/1988). Cela dans le but de hâter la reprise de l'activité sexuelle (Piroux et al., 1989). Un tel effet sur la rentrée en cycle n'a pas été observé, ces brebis étant cycliques à la mi-septembre tout comme le lot témoin. Par contre, il apparaît que les brebis non traitées précédemment (n°10 et 11) sortent de cycles plus tôt (fin janvier), alors que les brebis ayant été traitées entrent en anœstrus en moyenne début mars. Il se pourrait dès lors que ces traitements prolongés influencent à long terme l'activité sexuelle. Ainsi, la saison de reproduction serait allongée non pas par une rentrée en cycle plus précoce mais bien par une sortie de cycle plus tardive. Cette hypothèse nécessite cependant confirmation dans une expérience qui s'échelonne sur près d'un an, du début juin jusqu'à la fin du mois de mars au moins et qui comporterait un traitement prolongé au Parlodel. Si

cela était confirmé, nous pourrions entrevoir un rôle de la PRL dans l'établissement de l'œstrus saisonnier.

En élevage, un tel traitement pourrait être appliqué afin de favoriser une rentrée en cycles post-partum plus précoce et de permettre ainsi une deuxième saillie. L'objectif de deux gestations sur trois ans pourrait ainsi être approché. Il ne faut cependant pas négliger les répercussions de la suppression de PRL sur le maintien de la gestation, la croissance du fœtus et la lactation.

Le traitement au Parlodel n'a pas eu d'influence sur le taux de base de LH. Il est inférieur à 2,5 ng/ml. Cela rejoint les observations de Pelletier et al. (1968) et de Foster et al. (1984). Il apparaît néanmoins que la fréquence des pulses de LH reste inférieure à un pulse par 6h. Scaramuzzi et Baird (1979) rapportent, en effet, que pendant l'œstrus, un pulse se produit en moyenne toutes les 8h.

Nous n'avons pas su mettre en évidence un effet du Parlodel sur la sécrétion de FSH. Les taux de FSH plasmatique concordent avec les résultats de Bindon et al. (1979) qui observaient une fluctuation par vagues de 4 à 10 ng/ml tout au long du cycle sauf aux jours 0, +1, +2 au cours desquels les taux peuvent atteindre

17ng/ml. Les vagues de sécrétion ne se produisent pas de façon très régulière. Certaines durent de 5 à 6 jours, comme l'a décrit Bister (1980). Cependant, d'autres sont plus longues, pouvant même durer 10 jours. Des prélèvements de sang quotidiens auraient permis de mieux étudier ce phénomène. Cela se remarque pour tous les lots et ce n'est donc pas dû au traitement au Parlodel®.

2. Effets de l'implant de mélatonine.

En ce qui concerne le lot "Mélatonine", nous avons observé que la majorité des brebis étaient déjà sorties de cycle avant le début de l'expérience. Ces brebis ont également fait partie de l'expérience "Rentrée en cycle" citée précédemment. Elles ont reçu un implant le 2 juin et le 27 juillet. Elles sont rentrées en cycle à la mi-août, c'est-à-dire plus tôt que le lot témoin (Piroux, 1989). Les implants n'ont pas été retirés après la rentrée en cycle. Ces brebis ont donc été soumises à un profil de mélatonine mimant les jours courts dès le mois de juin, les implants libérant de façon continue de la MEL. Or, Kennaway (1988) signale que des traitements de MEL durant six semaines peuvent résulter en un avancement de la saison de reproduction. Cependant, de plus longues périodes d'exposition à la MEL provoquent une réponse différente chez les brebis adultes. Ainsi, des implants délivrant de la MEL pendant un an provoquent deux ans plus tard des saisons de reproduction désynchronisées (de mi-janvier à la mi-juin) par rapport aux brebis normales. Pourtant, les animaux ne semblaient pas réfractaires à la MEL.

Karsch et al. (1988), par contre, introduisent la notion d'état réfractaire à la MEL. Ainsi, des brebis pinéalectomisées traitées à la MEL deviennent progressivement non répondantes à un profil de MEL qui était au départ inducteur. La nature du changement du profil sécrétoire de MEL constitue une caractéristique majeure du signal MEL.

Au cours de notre expérience, les brebis ont été soumises de façon très prolongée à un profil de MEL de jours courts. Il se peut qu'elles soient devenues par la suite réfractaires à ce profil. Elles sont donc sorties de cycle plus tôt. Pour éventuellement prolonger la saison de reproduction au printemps, il aurait fallu utiliser un profil de MEL caractéristique de "jours encore plus courts". Pour étudier de façon spécifique le rôle éventuel de la MEL dans l'établissement de l'œstrus saisonnier, il aurait fallu utiliser des brebis n'ayant jamais reçu d'implants.

Kennaway (1988) rapporte que la disponibilité continue de MEL réduit la sensibilité de la sécrétion de LH à l'œstradiol. De plus, Moguilevsky et al. (1979) rapportent que, chez le rat, la MEL à une plus grande concentration pourrait stimuler la libération d'un autre produit épiphysaire qui a un effet inhibiteur sur la libération de LH. Il s'agirait de l'arginine vasotocine. Il apparaît que la MEL n'agit pas de façon semblable chez le mouton. En effet, la pose des implants de MEL ne semble pas affecter le profil de sécrétion de la LH. Ce fait a également été mis en évidence par Poulton et al. (1987a) avant le premier cycle ovarien. Ronayne et al (1989) montrent aussi que l'avancement de la saison de reproduction n'a pas induit une augmentation de la fréquence des pulses de LH.

Peu d'études ont été réalisées à ce propos au moment de l'œstrus saisonnier.

Le traitement à la MEL n'a pas modifié au cours de notre expérience le profil de sécrétion de la FSH. Ce fait a déjà été décrit par Poulton et al. (1987a).

De nombreux auteurs ont rapporté une relation entre la MEL et la PRL. Il en ressort de façon générale qu'une forte concentration en MEL déprime la sécrétion de PRL (Kennaway et al., 1982a et b; Symons et al., 1983; Almeida et Lincoln, 1984; Howland et al., 1984; Ravault, 1986; Tamanini et al., 1987; Maeda et al., 1988). Mais, comme le signalent Poulton et al. (1986), le traitement à la MEL n'est efficace pour réduire de façon significative la PRL qu'en mai et juin mais pas avant. Ils suggèrent qu'une réponse à la MEL élevée (caractéristique de jours courts) ne peut être obtenue sans une exposition préalable aux jours longs.

Dans notre expérience, les fortes concentrations en MEL ont provoqué une diminution de la prolactinémie. Cela rejoint les observations des auteurs cités ci-dessus. Comme Walton (1980) l'a observé chez des brebis en jours longs, nous observons une augmentation de la prolactinémie pendant la nuit et une diminution pendant la période de lumière en jours courts. Ravault (1986) rapporte également cette variation journalière.

3. Effets de l'injection de Métopirone.

Trois brebis ont reçu de la Métopirone le 22/02 à 6h30. Ce traitement n'a eu aucun effet inhibiteur sur la synthèse de cortisol. En effet, les valeurs observées pour les deux lots sont en moyenne fort semblables.

Nous n'observons pas de valeurs de concentrations en cortisol plasmatique supérieures à 14 ng/ml. Cela a également été observé par d'autres auteurs (Piroux, 1988).

Les brebis du lot "Métopirone" étaient sorties de cycle avant le traitement. Celui-ci n'a pu être réalisé plus tôt suite à un problème de fourniture du produit. Nous ne pouvons pas dès lors tirer de conclusion sur le rôle éventuel du cortisol dans l'établissement de l'anoestrus saisonnier. Nous pourrions éventuellement vérifier si la suppression de cortisol peu après la sortie de cycles permet aux brebis traitées de rentrer en activité sexuelle.

Ces brebis avaient été traitées à la Dexaméthasone de mi-août à fin septembre (trois fois par semaine). Elles sont rentrées en cycle plus tardivement (début novembre) (Piroux, 1989). Cette rentrée plus tardive n'a pas été compensée par un retard de l'établissement de l'anoestrus saisonnier. En effet, les brebis de ce lot ont cessé leur activité sexuelle à peu près au même moment que les brebis du lot témoin.

Moberg et al. (1984) rapportent que les glucocorticoïdes altèrent la sécrétion des gonadotropines. Cet effet inhibiteur du cortisol sur la libération de LH a également été démontré chez la génisse (Shirley, 1981). Nous ne remarquons pas d'action significative du traitement sur le profil de sécrétion de LH. Cela est probablement dû à l'absence d'inhibition du cortisol suite au traitement à la Métopirone.

Tout comme d'autres auteurs, nous n'observons pas de modification du profil sécrétoire de la FSH.

En période d'établissement des cycles saisonniers, il a été montré (Piroux, 1988) qu'il existe une relation hautement significative entre les sécrétions de PRL et de cortisol. Dans notre expérience, nous n'observons pas de modification du profil nyctéméral de la sécrétion de PRL suite au traitement.

CONCLUSION.

Nous avons étudié l'effet de différents traitements (anti-prolactine, mélatonine, anti-cortisol) sur le maintien de l'activité sexuelle de la brebis Texel. Nous avons également étudié leurs influences sur la sécrétion de prolactine, de LH et de FSH.

Le traitement au Parlodel® a été très efficace pour supprimer la sécrétion de PRL. L'établissement de l'anoestrus saisonnier a été tardif mais nous ne pouvons l'attribuer uniquement à l'effet du traitement en janvier. En effet, il semblerait qu'un traitement appliqué avant la rentrée en cycle conjointement à un traitement avant la sortie de cycle pourrait prolonger la saison sexuelle. Aucun effet sur les sécrétions de FSH et de LH n'a été mis en évidence.

Le traitement à la Mélatonine nous a permis de mettre en évidence qu'une exposition prolongée à cette hormone peut provoquer un état réfractaire. Il n'a cependant pas affecté le profil de sécrétion de la LH et de la FSH. Par contre, les fortes concentrations en MEL ont provoqué une diminution de la prolactinémie.

Le traitement à la Métopirone n'a pas eu l'effet escompté sur la chute du taux sanguin de cortisol. Il n'a donc pas influencé non plus le moment de l'établissement de l'anoestrus ni les profils de sécrétion de PRL, LH et FSH.

- ADVIS J.P., HALL T.R., HODSON C.A., MUELLER G.P., MEITES J.
Temporal relationship and role of dopamine in "short-loop" feed-back of prolactin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1977, 155, 567-571.
- ADVIS J.P., SMITH W.S., OJEDA S.R.
Delayed puberty induced by chronic suppression of prolactin release in the female rat.
Endocrinology, 1981, 109 (5), 1321-1330.
- AJIKA K., KALRA S.P., FAWCETTE C.P., KRULICH & Mc CANIN S.M.
The effect of stress and nembutal on plasma levels of gonadotropins and prolactin in ovariectomized rats.
Endocrinology, 1972, 90, 707-715.
- ALMEIDA O.F.X., LINCOLN G.A.
Reproductive photorefractoriness in rams and accompanying changes in the patterns of melatonin and prolactin secretion.
Biology of Reproduction, 1984, 30, 143-158.
- AMARA J.F., VAN ITALIE C., DANNIES P.S.
Regulation of prolactin production and cell growth by estradiol: difference in sensitivity to estradiol occurs at level of messenger Ribonucleic Acid accumulation.
Endocrinology, 1987, 120, 264-271.
- AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS
Pituitary function.
In: American hospital formulary service, pp.36:66
Washington, 1979.
- AMIR D., THIMONIER J., GACITUA H.
The effect of light pulse and melatonin, alone or in combination, on the reproductive performance of Finn-Cross ewes in spring in Israël.
J.agric.Sci., 1987, 109, 273-279.
- ANDERSON E.
The anatomy of bovine and ovine pineals, light and electron microscopic studies.
J. Ultrastruct. Res., 1975, {suppl.}8, 1.
- ARENDT J., SYMONS A.M., LAUD C.A., PRYDE S.J.
Melatonin can induce early onset of the breeding season in ewes.
J. Endocr., 1983, 97, 395-400.
- BAIRD D.T.
Pulsatile secretion of LH and ovarian estradiol during the follicular phase of the sheep estrous cycle.
Biol. Reprod., 1978, 18, 359-364.
- BALDWIN D.M.
The effect of glucocorticoids on estrogen-dependent luteinizing hormone release in the ovariectomized rat and on gonadotrophin secretion in the intact female rat.
Endocr., 1979, 105, 120.
- BALDWIN, COLOMBO J.A., SAWYER C.H.
Plasma prolactin, LH and corticosterone in rats exposed to a novel environment.
Am. J. Physiol., 1974, 226, 1366-1369.

- BEN-JONATHAN N.
Catecholamines and pituitary prolactin release.
J. Reprod. Fert., 1980, 58, 501-512.
- BERN H.A., NICOLL C.S.
The comparative endocrinology of prolactine.
Recent Prog. Horm. Res., 1968, 24, 681-720.
- BINDON B.M., BLANC M.R., PELLETIER J., TERQUI M., THIMONIER J.
Periovalutary gonadotrophin and ovarian steroids patterns in sheep of breeds with differing fecundity.
J. Reprod. Fert., 1979, 55, 15-25.
- BINDONI M., JUTISZ M., RIBOT G.
Biochim. Biophys. Acta, 1976, 437, 577-588.
- BISTER J.L.
Influence de la photopériode sur la physiologie de la reproduction chez la brebis Texel.
Thèse, 1980, F.N.D.P. Namur.
- BISTER J.L.
: Cycle sexuel des mammifères femelles.
Probio-revue, 1982, 5 (2), 167-182.
- BISTER J.L.
Le système reproducteur.
In: Cours de physiologie spéciale. Première licence Biologie.p.35
FNNDP, Namur.
- BISTER J.L., PAQUAY R.
Fluctuations in the plasma levels of follicle-stimulating-hormone during œstrus cycle, anœstrus, gestation and lactation in the ewe: evidence for a endogenous rythm of FSH release.
Theriogenology, 1983, 19, 565-582.
- BITTMAN E.L., KARSCH F.G., HOPKINS J.W.
Role of the pineal gland in ovine photoperiodism: regulation of negative feedback effects of estradiol upon LH.
Biol. Reprod., 1981, 24 (1), 104 (A).
- BITTMAN E.L., KARSCH F.J.
Nightly duration of pineal melatonin secretion determines the reproductive response to inhibitory daylength in the ewe.
Biol. Reprod., 1984, 30, 585-593.
- BOSC M.J., DJANE J., DURANT P., PELLETIER J., RAVAUULT J.P.
Influence of season of mean plasma levels of prolactin, placental lactogen hormone and luteinizing hormone during the second half of gestation in the ewe.
Reprod. Nutr. Develop., 1982, 22 (3), 485-493.
- BOWMAN W.C., RAND M.J.
The adrenal glands.
In: Textbook of pharmacology . Blackwell scientific publications, London, 1980, 19.29-19.42.
- BRINCKLEY H.J.
Endocrine signaling and female reproduction.
Biol. Reprod., 1981, 24, 22-43.

- BROWN W.B., FORBES J.M.
Diurnal variations of plasma prolactin in growing sheep under two lighting regimes and the effect of pinealectomy.
J.Endocr., 1980, 84, 91-99.
- BUCKINGHAM J.C., HODGES J.R.
Production of corticotrophin-releasing hormone by the isolated hypothalamus of the rat.
J. Physiol., 1977, 272, 469-479.
- BUHLE H.L.
Seasonal variation of prolactin in plasma of male goats.
J. Reprod. Fert., 1974, 37, 95-99.
- CAHILL L.P., SAUMADE J., RAVVAULT J.P., BLANC M., THIMONIER J., MARIANA J.C., MAULEON P.
Hormonal and follicular relationships in ewes of high and low ovulation rates.
J.Reprod. Fertil., 1981, 62, 141.
- CARDINALI D.P.
Melatonin. A Mammalian pineal hormone.
Endocrine reviews, 1981, 2 (3), 327-345.
- CARDINALI D.P., VACAS M.I.
Superior cervical ganglionectomy depresses norepinephrine uptake, increases the density of alpha-adrenoreceptor sites, and induces supersensitivity of adrenergic drugs in rat medial basal hypothalamus.
Neuroendocrinology, 1978, 33, 199.
- CARON M.G., DROUIN J., RAYMOND V., KELLY P.A., LABRIE F.
Specificity of the catecholaminergic effect on prolactin secretion and (³H)dihydroergocryptine binding.
Clin. Res., Abstr. 1976, 24, 656.
- CHAN V., JONES A., LIENDO C.H.P., Mc NEILLY A., LANDON J., BESSER G.M.
The relationship between circadian variations in circulating tyrotrophin, thyroid hormones and prolactin.
Clin. Endocr., oct. 1978, 9 (4), 337.
- CHANNING C.P., EVANS V.W.
Stimulatory effect of ovine prolactin upon cultured porcine granulosa cell secretion of inhibitory activity of oocyte maturation.
Endocr., 1982, 111, 1746-1748.
- CLEGG M.T., COLE H.H., GANONG W.F.
The role of light in the regulation of cyclical estrous activity in sheep.
Proc. Conf. on oestrus cycle control in domestic animals, Lincoln, Nebraska 1964, 96-103.
- CLEMENS J.A., SAWYER B.D., CERIMELE B.
Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion.
Endocrin., 1977, 100, 692-698.

COGNIE Y., POINDRON P., ORGEUR P.

Rupture de la période de repos sexuel saisonnier chez la brebis par l'effet bélier et le blocage de la sécrétion de prolactine.
Journée de la recherche ovine et caprine, 1978, 339-349.

CUSAN L., DUPONT A., KLEDZIK G.S., LABRIE F., COY D.H., SCHALLY A.V.

Potent prolactin and growth releasing activity of more analogues of Met-enkephalin.
Nature, 1977, 268, 544-547.

DAUGHADAY W.H.

Hormones corticotropes et melanotropes.
In: Traité d'endocrinology, R.H.WILLIAMS
Flammarion Medecine Sciences, Paris, 1972, 41-52.

DAVIS S.L., BORGER

Circadian prolactin release in cyclic ewes.
Physiology, 1980, 287, 239.

DAVIS S.L., REICHERT L.E., NISWENDER G.D.

Serum levels of prolactin in sheep as measured by radioimmunoassay.
Biol. Reprod., 1971, 4, 145.

De SILVA M., KALTENBACH C.C., DUNN T.G.

Serum cortisol and progesterone after administration of adrenocorticotrophin and (or) prolactin to sheep.
J. An. Science, 1983, 57 (6), 1525-1529.

DORRINGTON J., GORE-LANGTON R.E.

Prolactin inhibits œstrogen synthesis in the ovary.
Nature, 1981, 290, 600-602.

DUCKER M.J., BOWMAN J.C.

Photoperiodism in the ewe: an attempt to induce sheep of three breeds to lamb every eight months by artificial day length changes in a non-light-proofed building.
Anim. Prod., 1970, 14, 323-334.

DUCKER M.J., BOWMAN J.C., TEMPLE A.

The effects of constant photoperiod on the expression of œstrus in the ewes.
Colloque 1972.

DUCKER M.J., THWAITES C.J., BOWMAN J.C.

Photoperiodism in the ewe. 2. The effects of various patterns of decreasing daylength on the onset of œstrus in Clun Forest ewes.
Anim. Prod., 1970 B, 12, 115-123.

DUCKER M.J., BOWMAN J.C.

Photoperiodism in the ewe. 3. The effects of various patterns of increasing daylength on the onset of anœstrus in Clun Forest ewes.
Anim. Prod., 1970 B, 12, 465-471.

EARL C.R., D'OCCHIO M.J., KENNAWAY D.J., SEAMARK R.F.

Serum Melatonin profiles and endocrine response of ewes exposed to a pulse of light late in the dark phase.
Endocr., 1985, 117, 226-230.

- ENGLISH J., POULTON A.L., ARENDT J., SYMONS A.M.
A Comparison of the efficiency of melatonin treatments in advancing œstrus in the ewes.
J. Reprod. Fert., 1986, 77, 321-327.
- EVANS M.J., BRETT T.T., Mc INTOSH R.P., Mc INTOSCH J.E.A., ROUD H.K., LIVESEY J.H., DONALD R.A.
The effect of various corticotropin-releasing factor trains on the release of adrenocorticotropin, β -endorphine and β -lipotropin from perfused ovine pituitary cells.
Endocr., 1985, 117, 893-899.
- FABRY J., BULTEAU M., THIELLMANS M.F., OGER R., REUTER A.M., FRANCHIMONT P.
Variations saisonnières du rythme de la prolactine chez les bovins femelles.
Annales d'Endocr. (Paris), 1984, 45, 119-124.
- FALCONER I.R.
Interrelationships between the thyroid gland and adrenal cortex during fear, cold and restraint in the sheep.
Aust. J. Biol. Sci., 1976, 29, 117-123.
- FEDER H.H., BROWN-GRANT H., CORKER C.S.
J Endocr., 1971, 50, 29.
- FELDMAN E.C., TYRRELL J.B.
Hypoadrenocorticism.
Symposium on endocrinology, Veterinary clinics of North America, 1977, 7 (3).
- FERLAND L., KLEDZIK G.S., CUSAN L., LABRIE F.
Evidence for a role of endorphins in stress- and sucking- induced prolactin release in the rat.
Molec. Cell. Endocr., 1978, 12, 267-272.
- FISKE V.M., PARKER K.L., ULMER R.A., OW C.H., AZIZ N.
Effect of melatonin alone or in combination with human chorionic gonadotropin or ovine luteinizing hormone on the *in vitro* secretion of estrogens or progesterone by granulosa cells of rats.
Endocr., 1984, 114, 407-410.
- FITZGERALD B.P., CUNNINGHAM F.J.
Effect of removal of lambs or treatment with bromocryptine on plasma concentration of prolactin and FSH during the post-partum period in ewes lambing at different times during the breeding season.
J. Reprod., 1981, 61, 141-148.
- FITZGERALD B.P., EVINS J.D., CUNNINGHAM F.J.
Effect of TRH on the secretion of prolactin in ewes at various stages of pregnancy and in non-pregnant ewes during the breeding season and seasonal œstrus.
J. Reprod. Fert., 1981, 61, 149-155.
- FORSHAM P.H., MELMON K.L.
Les surrénales.
In: Traité d'endocrinologie, R W. WILLIAMS.
Flammarion Medecine Sciences, Paris, 1972, 319.

- FORSHAM P.H., MELMON K.L.
Hormones cortico-surréaliennes.
In: Traité d'endocrinologie, R.W. WILLIAMS.
Flammarion Medecine Sciences, Paris, 1972, 325-336.
- FOSTER J.P., HOLLAND D.T., JEFFCOATE S.L., CRIGHTON D.B.
Simultaneous determination by radioimmunoassay of LH and LH-RH at different stages of the estrous cycle in the sheep.
J. Endocr., 1974, 61, LXIII Abstr.
- FULKERSON W.J., TANG B.Y.
Ultradian and circadian rhythms in the plasma concentration of cortisol in sheep.
J. Endocr., 1979, 81, 135-141.
- GODING J.R., CATT K.J., BROWN J.M., KALTENSACH C.C., CUMMING I.A., MOLE B.J.
Radioimmunoassay for ovine luteinizing hormone. Secretion of luteinizing hormone during estrus and following estrogen administration in the sheep.
Endocr., 1969, 85, 133-142.
- GOLDMAN B.D., CARTER D.S., HALL V.D., ROYCHOUDHURY P., YELLON S.M.
Physiology of pineal melatonin in three hamster species.
In: Melatonin rhythm generating system, pp. 210-231,
Ed. D.C. Klein, Karger, Basel, 1982.
- GOODMAN R.L., BITTMAN E.L., FOSTER D.L., KARSCH F.J.
Alterations in the control of luteinizing hormone pulse frequency underlie the seasonal variation in estradiol negative feedback in the ewe.
Biol. Reprod., 1982, 27, 580-589.
- GOODMAN R.L., LEGAN S.J., RYAN K.D., FOSTER D.L., KARSCH F.J.
Two effects of estradiol that normally contribute to the control of tonic LH secretion in the ewe.
Biol.Reprod., 1980, 23, 415-422.
- GROMOVA E.A., KRAUS M., KRECEK J.
J. Endocr., 1967, 39, 345-350.
- HANSEL W., CONVEY E.M.
Physiology of the estrous cycle.
J.Anim. Science, 1983, 57 (2), 404-424.
- HAUGER R.L., KARSCH F.J., FOSTER D.L.
A new concept for control of estrous cycle of the ewes based on the temporal relationships between luteinizing hormone, estradiol and progesterone in peripheral serum and evidence that progesterone inhibits tonic LH secretion.
Endocr., 1977, 101, 807.
- HAWK H.W., BOLT D.J.
Luteolytic effect of estradiol-17 β when administered after mid-cycle in the ewe.
Biol. Reprod., 1970, 2, 275.

HONMA S., HIROSHIGE T.

Pubertal manifestation of sex difference in circadian rhythm of corticotrophin-releasing activity in the rat hypothalamus.
Acta Endocrinologica, 1977, 86, 225-234.

HORROBIN D.F.

Cellular basis of prolactin action: involvement of cyclic nucleotides, polyamines, prostaglandins, steroids, thyroid hormones, Na/K ATPases and calcium: relevance to breast cancer and the menstrual cycle.
Medical Hypothesis, 1979, 5, 599-620.

HOWLAND B.E., PALMER W.M., VRIEND J.

Endocrine changes in ewes fed melatonin.
In: Congress proceedings 10th international congress of animal reproduction and artificial insemination, 1984 June 10-14, 25.

JACOBS J.J.

Am. J. Anat., 1974, 139, 437-440.

JACKSON G.L., DAVIS S.L.

Comparison of luteinizing hormone and prolactin levels in cycling and anoestrus ewes.
Neuroendocr., 1979, 28, 256-263.

JACKSON G.L., LESHIN L.S., SCHILLO K.K.

Effect of frontal hypothalamic deafferentation on duration of breeding season and melatonin secretion in the ewe.
Biol. Reprod., 1986, 35, 1277-1288.

JACQUES E.

Etude de la croissance folliculaire et de son contrôle au cours du cycle sexuel de la brebis Texel.
Mémoire, 1983, F.N.D.P. Namur.

JACQUES E.

Contrôle de la croissance terminale et de la maturation des follicules ovariens de la brebis (*ovis aries L.*).
Thèse, 1989, F.N.D.P. Namur.

JEFFCOATE I.A., RAWLINGS N.C., HOWELL W.E.

Duration of the breeding season and response to reproductive manipulation in five breeds of sheep under northern prairie conditions.
Theriogenology, 1984, 22 (3), 279-290.

KANN G., DENAMUR R.

Possible role of prolactin during the oestrus cycle and gestation in the ewe.
J. Reprod. Fert., 1974, 39, 473-483.

KANN G., HABERT R., DENAMUR R.

Concentrations plasmatiques de la prolactine et de la T.S.H. au cours de la traite des brebis: comparaisons avec les effets du T.R.H.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 1973, 276, 1321-1324.

- KANN G., MARTINET J., SCHIRAR A.
Modification of gonadotrophin secretion during natural and artificial hyperprolactinemia in ewes.
1977.
- KANN G., HABERT R., MEUSNIER C., RYNIEWICZ H.S.
Prolactin release in response to nursing or milking stimulus in the ewe. Is it mediated by thyrotrophin releasing hormone.
Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys., 1977, 17 (3B), 441.
- KANN G., MARTINET J., SCHIRAR A.
Hypothalamic-pituitary control during lactation in sheep.
In: Control of ovulation, 1978b, D.B. Crighton, N.B. Haynes, G.R. Foxcroft, G.E. Lamming Eds., Butterworth Publ., 319-333.
- KANT G.J., BUNNEL B.N., MOUGEY E.H., PENNINGTON L.L., MEYERHOFF J.L.
Effects of repeated stress on pituitary cyclic A.M.P. and plasma prolactin, corticosterone and growth hormones in male rats.
Pharmacol. Bioch. Behav., 1983, 18, 967- 971.
- KARASEK M., LEWINSKY A., HANSEN J.T., REITER R.J.
Influence of hypophysectomy and prolactin on the rat pinealocyte: a quantitative ultrastructural study.
Reprod. Nutr. Develop., 1982, 22 (5), 785-792.
- KARSCH F.J., GOODMAN R.L., LEGAN S.J.
Feedback basis of seasonal breeding: Test of an hypothesis.
J. Reprod. Fert., 1980, 58, 521- 535.
- KARSCH F.J., LEGAN S.J., RYAN K.D., FOSTER D.L.
Importance of estradiol and progesterone in regulating LH secretion and estrous behavior during the sheep estrous cycle.
Biol. Reprod., 1980, 23, 404.
- KARSCH F.J., BITTMAN E.L., ROBINSON J.E., YELLON S.M., WAYNE N.L., OLSTER D.H., KAYNARD A.H.
Melatonin and photorefractoriness: loss of response to melatonin signal leads to seasonal reproductive transitions in the ewe.
Biol. Reprod., 1986, 34, 265- 274.
- KARSCH F.J., MALPAUX B., WAYNE N.L., ROBINSON J.E.
Characteristics of the melatonin signal that provide the photoperiodic code for timing seasonal reproduction in the ewe.
Reprod. Nutr. Develop., 1988, 18 (2B) 459- 472.
- KAWAKAMI M., HIGUCHI T., MATSUURA M.
Immobilisation stress and prolactin secretion in male rats. Possible roles of dopamine and TRH.
Neuroendocr., 1979, 29, 262- 269.
- KENNAWAY J.
Short and long term effects of manipulation of the pineal / melatonin axis in ewes.
Reprod. Nutr. Develop., 1988, 28 (2B), 399- 408.
- KENNAWAY D.J., GILMORE T.A., SEAMARK R.F.
Effect of melatonin feeding on serum prolactin and gonadotropin levels and the onset of seasonal estrous cyclicity in sheep.
Endocr., 1982, 110, 1766-1772.

- KENNAWAY D.J., DUNSTAN E.A., GILMORE T.A., SEAMARK R.F.
Effects of shortened daylength and melatonin treatment on plasma prolactin and melatonin levels in pinealectomised and sham-operated ewes.
An. Reprod. Sc., 1982 b, 5, 287-294.
- KNAZEK R.A., CHRISTY R.J., WATSON K.C., LIM M.F., VAN GORDER P.N., DAVE J.R., RICHARDSON L.L., LIU S.C.
Prolactin modifies follicle-stimulating hormone-induced prostaglandin synthesis by rat granulosa cell.
Endocr., 1981, 109, 1566-1572.
- KOCH Y., GOLDHABER G., FIREMAN I., ZOR E., SHANI J., TAL E.
Suppression of prolactin and thyrotropin releasing hormone.
Endocr., 1977, 100, 1476-1478.
- LABRIE F., BAULIEU M., CARON M.G., RAYMOND V.
The adenohipophyseal dopamine receptor. Specificity and modulation of its activity by estradiol.
In: Progress in prolactin physiology and pathology, 121-136
Eds C. Robyn and M. Harter. Elsevier-North Holland-Biomedical Press, Amsterdam.
- LANCRANJAN I., FRIESEN H.G.
The neural regulation of prolactin secretion.
In: Current studies of hypothalamic function, 131-150.
Eds W.L. Veale and K. Lederis, S. Karger, Basel, 1978.
- LAND R.B., PELLETIER J., THIMONIER J., MAULEON P.
A quantitative study of genetic differences in the incidences of oestrus ovulation and plasma luteinizing hormone concentration in the sheep.
J. Endocr., 1973, 58, 305-317.
- LAND R.B., CARR W.R., Mc NEILLY A.S., PREECE R.D.
Plasma F.S.H., L.H., the positive feed-back of oestrogen, ovulation and luteal function in the ewe given bromocriptine to suppress prolactin during seasonal anoestrus.
J. Reprod. Fert., 1980, 59, 73-78.
- LEAFA , COGGINS C.H.
Neurohypophyse.
In: Traité d'endocrinologie, R.W. WILLIAMS, p. 100,
Flammarion Medecine Sciences, Paris, 1972.
- LEGAN S.J., KARSCH F.J., FOSTER D.L.
The endocrine control of seasonal reproductive function in the ewe: a marked change in response to the negative feedback action of oestradiol on luteinizing hormone secretion.
Endocr., 1977, 101, 818-824.
- LEGAN S.J., KARSCH F.J.
Neuroendocrine regulation of the estrous cycle and seasonal breeding in the ewe.
Biol, Reprod., 1979, 20, 74-85.

- LEGAN S.J., KARSCH F.J.
Photoperiodic control of seasonal breeding in ewes: modulation of the negative feedback action of estradiol.
Biol. Reprod., 1980, 23, 1061-1068.
- LINCOLN G.A., ALMEIDA O.F.X., KLANDORF H., CUNNINGHAM R.A.
Hourly fluctuations in the blood levels of melatonin, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, tri-iodothyronine, thyroxine and cortisol in rams under artificial photoperiods, and the effects of cranial sympathectomy.
J. Endocr., 1982, 92, 237-250.
- LLOYD C.W.
Les ovaires.
In: Traité d'endocrinologie, R.W. WILLIAMS, p. 513.
Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1972.
- LUHMAN C.M., SLYTER A.L.
The effect of photoperiod and melatonin feeding on reproduction in the ewe.
Theriogenology, 1986, 26 (6), 721-732.
- MAEDA K.I., MORI Y., KANO Y.
Involvement of melatonin in the seasonal changes of gonadal function and prolactin secretion in female goats.
Reprod. Nutr. Develop., 1988, 28 (2B), 487-497.
- MALPAUX B., ROBINSON J.E., BROWN M.B., KARSCH F. J.
Reproductive refractoriness of the ewe to induce photoperiod is not caused by inappropriate secretion of melatonin.
Biol. Reprod., 1987, 36, 1333-1341.
- MANIEY J., LESCOAT G., LANOE J., ROCHCONGAR P., DROUET A.M.
Rôle des gonades dans la maturation de la fonction corticotrope chez le rat.
C.R? Acad. Sc. Paris, 1975, 280, 2575-2578.
- MANN D.R., KOROWITZ C.D., BARRACLOUGH C.A.
Adrenal gland involvement in synchronizing the preovulatory release of LH in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1975, 150, 115-120.
- MARTIN C.
La pulsativité de la LH au cours du cycle chez la brebis Texel.
Mémoire, 1983, FNDP, Namur.
- MARTIN J.E., Mc KEEL D.W., SATTLER C.,
Melatonin directly inhibits rat gonadotroph cells.
Endocr., 1982, 110, 1079-1084.
- MARTINIDALE
The extrapharmacopoeia.
pp. 473-474, The pharmaceutical Press, London, 1977.
- MATTON P., ADELAKOUN V., COUTURE Y., DUFOUR J.J.
Growth and replacement of the bovine ovarian follicles during the estrous cycle.
J. Anim. Sci., 1981, 52, 813.

- MAULEON P., ROUGEOT J.
Régulation des saisons sexuelles chez des brebis de races différentes au moyen des divers rythmes lumineux.
Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys., 1962, 2, 209-222.
- MAULEON P., DAUZIER L.
Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys., 1965, 5, 131-143.
- Mc CRACKEN J.A., BAIRD D.T., GODING J.R.
Factors affecting the secretion of steroids from the transplanted ovary in the sheep.
Rec. Prog. Horm. Res., 1971, 27, 537.
- Mc NATTY K.P., BALL K., GIBB M., HUDSON N., THURLEY D.C.
Induction of cyclic ovarian activity in seasonally anæstrus ewes with exogenous GnRH.
J. Reprod. Fert., 1982, 64, 93-96.
- Mc NATTY K.P., CASHMORE M., YOUNG A.
Diurnal variation in plasma cortisol levels in sheep.
J. Endocr., 1972, 54, 361-362.
- Mc NATTY K.P., THURLEY D.C.
The episodic nature of changes in ovine plasma cortisol levels and their response to adrenaline during adaptation to a new environment.
J. Endocr., 1973, 59, 171-180.
- Mc NEILLY A.S.
Prolactin and the control of gonadotrophin secretion in the female.
J. Reprod. Fert., 1980, 58, 537-549.
- Mc NEILLY A.S., O'CONNELL M., BAIRD D.T.
Induction of ovulation and normal luteal function by pulsed injections of luteinizing hormone in anestrus ewes.
Endocr., 1982, 110, 1292-1299.
- MEANS T.M., ANDREWS F.N., FONTAINE W.E.
Environmental factors in the induction of estrus in sheep.
J. An. Sci., 1959, 18 (4), 1388-1396.
- MEHDI A.Z., SANDOR T.
J. Steroid Bioch., 1977, 8, 821-823.
- MEYER S.L., GOODMAN R.L.
Separate neural systems mediate the steroid-dependent and steroid-independent suppression of tonic luteinizing hormone secretion in the anestrus ewes.
Biol. Reprod., 1986, 35, 562-571.
- MENA F., ENJALBERT A., CARBONNELL L., PRIAM M., KORDON C.
Effect of suckling on plasma prolactin and hypothalamic monamine levels in the rat.
Endocr., 1976, 99, 445-451.
- NISWENDER G.D., SUTER D.E., SAWYER H.R.
Factors regulating receptors for LH on ovine luteal cells.
J. Endocr. Fert., 1981, suppl. 30, 183.

- MOBERG G.P.
Adrenal- pituitary interactions: effects on reproduction.
Austr. Soc. Reprod. Biol., 26-29 August 1984, I 29- I 36, Proc. sixteenth annual Conf.,
Melbourne, Australia.
- MOBERG G.P., WATSON J.G., STOEIBEL D.P., COOK R.
Effect of cortisol and dexamethasone on the oestrogen- induced release of luteinizing
hormone in the anæstrus ewes.
J. Endocr., 1981, 90, 221-225.
- MOGUILVSKY J.A., FAIGON M.R., SCACCHI P., CARDINALI D.P.
Effect of melatonin and superior cervical ganglionectomy on luteinizing hormone on
release induced by estradiol- progesterone in castrated rats.
Neuroendocr., 1979, 29, 163-168.
- MOORE R.Y., EICHLER V.B.
Central neural mechanisms in diurnal rhythm regulation and neuroendocrine responses to
light.
Psychoneuroendocr., 1976, 1, 265-279.
- MUNCK A., GUYRE P.M., HOLBROOK N.J.
Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological
actions.
Endocrine Reviews, 1984, 5 (1), 25.
- MUNRO C.J., Mc NATTY K.P., RENSHAW L.
Circa-annual rhythms of prolactin secretion in ewes and the effect of pinealectomy.
J. Endocr., 1980, 84, 83-89.
- NETT T.M., NISWENDER G.D.
Influence of exogenous melatonin on seasonality of reproduction in sheep.
Theriogenology, 1982, 17 (6), 645-653.
- NISWENDER G.D., ROCHE J.F., FOSTER D.L., MIDGLEY A.R.
Radioimmunoassay of serum levels of luteinizing hormone during the cycle and early-
pregnancy in ewes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968, 129, 901-904.
- NOWAK R., RODWAY R.G.
Length of melatonin exposure and onset of ovarian activity in anæstrus ewes.
J. Reprod. Fert., 1982, 80, 343-347.
- OJEDA S.R., NEGRO-VILAR A., Mc CANN S.M.
Release of prostaglandin Es by hypothalamic tissue: evidence for their involvement in
catecholamine- induced luteinizing hormone- releasing hormone release.
Endocr., 1979, 104, 617.
- OLDHAM C.M., KNIGHT T.M., LINDSAY D.R.
An explanation for the reduced fertility in Merino ewes at the first oestrus of the breeding
season.
- ORTAVANT R., MAULEON P., THIBAUT C.
Photoperiodic control of gonadal and hypophyseal activity in domestic mammals.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 117, 157-193.

- OXBERRY B.A., GREENWALD G.S.
Down regulation of prolactin receptors in the Hamster ovary by preovulatory gonadotrophin surge.
Biol. Reprod., 1984, 31, 464-470.
- PELLETIER J.
Le contrôle de la sécrétion et de la décharge de LH chez les Mammifères.
1969.
- PELLETIER J.
Le "pulse" de LH: un quantum d'énergie hormonale.
Ann. Endocr., Paris, 1983, 44, 305-308.
- PELLETIER J., KANN G., DOLAIS J., ROSSELIN G.A.
Dosage radioimmunologique de l'hormone lutéinisante plasmatique chez le mouton. Mise au point de la technique de dosage.
C.R. Acad. Sci., 1968, sérieD, 226, 2291-2294.
- PELLETIER J., ORTAVANT R.
Influence de la durée d'éclairement sur le contenu hypophysaire en hormones gonadotropes FSH et icSH chez le bélier.
Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys., 1964, 4 (1), 17-26.
- PELLETIER J., ORTAVANT R.
Influence de la durée quotidienne d'éclairement sur l'activité hypothalamique LRF du bélier.
C.R. Acad. Sc. Paris, 1968, 266, 1604-1606.
- PELLETIER J., ORTAVANT R.
Photoperiodic control of LH release in the ram. I. Influence of increasing and decreasing light photoperiods.
Acta Endocr., 1975, 78, 435-441.
- PELLETIER J., SIGNORET J.P., CAHILL L., COGNIE Y., THIMONIER J., ORTAVANT R.
Physiological processes in œstrus, ovulation and fertility of sheep.
In: Management of reproduction in sheep and goats symposium.
University of Wisconsin (Madison-Wisconsin), 1977, July 24-25, 1-14.
- PELLETIER J., GARNIER D.H., de REVIERS M.M., TERQUI M., ORTAVANT R.
Seasonal variation in LH and testosterone release in rams of two breeds.
J. Reprod. Fert., 1982, 64, 341-346.
- PELLETIER J., THIMONIER J.
Etude de la décharge ovulante par dosage radioimmunologique de la LH plasmatique chez la brebis normale ou traitée par un progestagène.
C.R. Acad. Sci., 1969, 268, 573-576.
- PIRAUX C.
Etude de la sécrétion de la prolactine lors des différentes phases de l'activité sexuelle de la brebis Texel.
Mémoire, 1986, FNDP, Namur.
- PIRAUX C.
Etude de la s"crétion et des rôles de la prolactine durant différentes phases de l'activité sexuelle chez la brebis Texel.
Rapport d'activité I.R.S.I.A., 1987-1988, F.N.D.P., Namur.

- PIRAUX C., MANDIKI S.N.M., BISTER J-L, VANDER MEIR M., PAQUAY R.
Inhibition of the ovulating activity by dexaméthasone in Texel ewes.
Arch. Int. Physiol. Biochim., in press, 1989.
- PLATT T.E., FOSTER G.S., TARNAVSKY G.K., REEVES J.J.
Effects of photoperiod and estradiol on tonic gonadotropins in ovariectomized ewes.
J. An. Sci., 1983, 56 (5), 1180-1185.
- PRANDI A., ROMAGNOLI G., CHIESA F., TAMANINI C.
Plasma prolactin variations and onset of ovarian activity in lactating anæstrus goats given melatonin.
An. Reprod. Science, 1987, 13, 291-297.
- PRESLOCK J.P.
Gonadal steroid regulation of pineal melatonin synthesis.
Life Sciences, 1977, 20, 1299-1304.
- POULTON A.L.
The proposed use of melatonin in controlled sheep breeding.
Aust. J. Biol. Sci., 1988, 41, 87-96.
- POULTON A.L., ENGLISH J., SYMONS A.M., ARENDT J.
Effects of various melatonin treatments on plasma prolactin concentrations in the ewe.
J. Endocr., 1986, 108, 287-292.
- POULTON A.L., BROWN D.C., THOMAS E.M., KELLY M.I., SYMONS A.M., ARENDT J.
Use of an intraruminal soluble glass bolus containing melatonin for early lamb production.
The Veterinary Record, 1988, 122, 226-228.
- POULTON A.L., ENGLISH J., SYMONS A.M., ARENDT J.
Changes in plasma concentrations of LH, FSH and prolactin in ewes receiving melatonin and short photoperiod treatments to induce early onset of breeding activity.
J. Endocr., 1987a, 112, 103-111.
- POULTON A.L., SYMONS A.M., KELLY M.I., ARENDT J.
Intraruminal soluble glass boluses containing melatonin can induce early onset of ovarian activity in ewes.
J. Reprod. Fert, 1987, 80, 235-239.
- RAVAULT J.P.
Contrôle photopériodique de la sécrétion de la prolactine chez les ovins.
Thèse. Université François-Rabelais, Tours, 1986.
- REITER R.J.
The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals.
Endocr. Rev., 1980, 109-131.
- RIVIER C., VALE W., LING N., BROWN M., GUILÉMIN R.
Stimulation *in vivo* of the secretion of prolactin and growth hormone by β -endorphin.
Endocr., 1977, 100, 230-241.
- ROBINSON J.E., KARSCH F.J.
Refractoriness to inductive daylengths terminates the breeding season of the Suffolk ewe.
Biol. Reprod., 1984, 31, 656-663.

- ROBINSON J.E., KARSCH F.J.
Photoperiodic history and a changing melatonin pattern can determine the neuroendocrine response of the ewe to daylength.
J. Reprod. Fert., 1987, 80, 159-165.
- ROBYN C., DELVOYE P., DENAYER P., CAUFRIEZ A., VEKEMANS M., MICHAUX_DUCHENE A., L'HERMITTE M.
Physiological aspects of human prolactin secretion.
In: Sixth international seminar on reproductive physiology and sexual endocrinology, clinical neuroendocrinology: Abstracts book, 1976.
- ROCHE J.F., HANRAHAN J.P., QUIRKE J.F., RONAYNE G.
Effects of melatonin on the time of onset of the breeding season in different breeds of sheep.
In: Endocrine causes of seasonal and lactational anestrus in farm animals, F. Ellendorff and F. Elsaesser (Eds), Martinus Nijhoff, The Hague, 55-65.
- ROLLAG M.D., O'CALLAGHAN P.L., NISWENDER G.D.
Serum melatonin concentrations during different stages of the annual reproductive cycle in ewes.
Biol. Reprod., 1978, 18, 279-285.
- ROLLAG M.D., NISWENDER G.D.
Radioimmunoassay of serum concentrations of melatonin in sheep exposed to different lighting regimens.
Endocr., 1976, 98, 482-489.
- ROLLAG M.D., MORGAN R.J., NISWENDER G.D.
Route of melatonin secretion in sheep.
Endocr., 1978, 102, 1-8.
- RONAYNE E., JORDAN B., QUIRKE J.F., ROCHE J.F.
The effect of frequency of administration of melatonin on the time of onset of the breeding season in anæstrus ewes.
An. Reprod. Sci., 1989, 18, 13-24.
- ROMIJN H.J.
The pineal, a tranquillizing organ?
Life Sciences, 1978, 23, 2257-2274.
- SCARAMUZZI R.J., BAIRD D.T.
Pulsatile release of luteinizing hormone and the secretion of ovarian steroids in sheep during anestrus.
Endocr., 1977, 101, 1801-1806.
- SCARAMUZZI R.J., BAIRD D.T.
In: Sheep breeding, 2nd edn, Eds G.J. Tomes, D.E. Robertson, R.J. Lightfoot, W. Haresign, pp. 463-470, London: Butterworths, 1979.
- SCHIRAR A.
L'anæstrus de lactation chez la brebis Prealpes du sud.
Thèse de doctorat d'état, 1986, I.N.R.A.

- SHIRLEY P. L., WAGNER W.C.,
Effect of ACTH or cortisol infusion on LH response to GnRH in intact and adrenalectomized heifers.
J. Anim. Sci., 1981, 53 (1), 341.
- SCHOONMAKER J.N., ERICKSON G.F.
Glucocorticoid modulation of Follicle-Stimulating- Hormone -Mediated granulosa cell differentiation.
Endocr., 1983, 13, 1356-1363.
- SMEATON T.C., ROBERTSON H.A.
Studies on the growth and atresia of Graafian follicles in the ovary of sheep.
J. Reprod. Fertil., 1971, 25, 243.
- SMYTHE G.A., LAZARUS L.
Growth hormone regulation by melatonin and serotonin.
Nature, 1973, 244, 230-231.
- STETSON M.H., WATSON-WHITMYRE M.
Effects of exogenous and endogenous melatonin on gonadal function in hamsters.
J. Neural. Transm., 1986, 21 (suppl.), 55-80.
- SUGDEN D., VANECEK J., KLEIN D.C., THOMAS T.P., ANDERSON W.B.
Activation of protein kinase C potentiates isoproterenol-induced cyclic AMP accumulation in rat pinealocytes.
Nature, 1985, 314, 359-361.
- SYMONS A.M., ARENDT J.
Lack of effect of melatonin on the pituitary response to LHRH in the ewe.
J. Reprod.Fert., 1982, 64, 103-106.
- SYMONS A.M., ARENDT J., POULTON A.L., ENGLISH J.
Induction of early seasonal sensitivity to melatonin in Suffolk-cross ewes.
Chronobiology International, 1987, 4 (2), 219-223.
- SYMONS A.M., ARENDT J., LAUD C.A.
Melatonin feeding decreases prolactin levels in the ewe.
J. Endocr., 1983, 99, 41-46.
- TAMANINI C., PRANDI A., BIACHESSI D., DERENSIS F.
Effects of melatonin treatment on the onset of ovarian activity, reproductive parameters and PRL plasma levels of immature ewes.
An. Reprod. Sci., 1987, 13, 283-290.
- THIMONIER J.
Hormonal control of oestrus cycle in the ewe (a review).
Livestock production Science, 1979, 6, 39-50.
- THIMONIER J., COGNIE Y.
Application of control of reproduction of sheep in France.
Management of reproduction in sheep and goats symposium. Univ. of Wisconsin, 1977,
109-118.

- THIMONIER J., MAULEON P.
Variations saisonnières des comportements d'œstrus et des activités ovarienne et hypophysaire chez les ovins.
Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys., 1969, 9, 233-250.
- TUREK F.W., CAMPBELL C.S.
Photoperiodic regulation of neuroendocrine- gonadal activity.
Biol. Reprod., 1979, 20, 32-50.
- VAISSAIRE J.P., HUNT A., VACHE V.
Hormonologie hypothalamo-hypophysaire. 1. L'axe hypothalamo-Hypophysaire.
Rec. Med. Vet., 1977, 153 (5), 325-329.
- VAISSAIRE P.P., HUNT A., VACHE V.
Hormonologie hypothalamo- hypophysaire. 2. Les hormones hypothalamiques.
Rec. Med. Vet. , 1977, 153 (6), 385-394.
- VAN LOON G.R., HO D., KIM C., DE SOUZA E.B., SHIN S.H.
Hypothalamic dopamine neurons mediate β -endorphin-induced prolactin secretion.
Endocr., 1979, 104 (suppl.), Abstr.202.
- WALTON J.S., Mc NEILLY J.R., Mc NEILLY A.S., CUNNINGHAM F.J.
Changes in blood levels of prolactin, LH, FSH and progesterone during anœstrus in the ewe.
J. Endocr., 1977, 75, 127-136.
- WALTON J.S., Mc NEILLY, Mc NEILLY A.S., CUNNINGHAM F. J.
Changes in concentration of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin and progesterone in the plasma of ewes during the transition from anœstrus to breeding activity.
J. Endocr., 1977, 75, 127-136.
- WALTON J.S., EVINS J.D., FITZGERALD B.P., CUNNINGHAM F.J.
Abrupt decrease in daylength and short-term changes in the plasma concentrations of FSH, LH and prolactin in anœstrus ewes.
J.Endocr. Fert., 1980, 59, 163-171.
- WARTENBERG H.
The mammalian pineal organ: electron microscopic studies on the fine structure of pinealocytes, glial cells and on the perivascular compartment.
Z. Zellforsch Mikrosk Anat., 1968, 86, 74.
- WEBSTER, HARESIGN
Seasonal changes in LH and prolactin concentrations in ewes of two breeds.
J. Reprod. Fert., 1983, 67, 465-471.
- WILKINSON M., HERDON H., PEARCE M., WILSON C.
Radioligand binding studies on hypothalamic noradrenergic receptors during the estrous cycle or after steroid injection in ovariectomized rats.
Brain Res., 1979, 168, 652.

- WILLIAMS H. LI.
The photoperiodicity of British ewes.
Span, 1970, 13, 1-3.
- WILLIAMS H. LI.
The use of melatonin treatments for the control of the breeding season.
Ann. Proc. Sheep Vet. Soc., 1987, XII, 18-22.
- WILSON R.L., GODLEY W.C., HURST V.
Effect of light, temperature and hormones on the reproductive performance of ewes.
J. An. Sci., 1961, 20 (4), 693-697.
- WORTHY K., HARESIGN W.
Evidence that the onset of seasonal oestrus in the ewe may be independent of increasing prolactin concentration and daylength.
J. Reprod. Fert., 1983, 69, 41-48.
- WRIGHT P.J.
The induction of fertile oestrus in seasonally oestrus ewes using a continuous low dose administration of gonadotrophin releasing hormone.
Aust. Vet. J., 1983, 60 (8), 254.
- WRIGHT P.J., JENKIN G., HEAP R.B.
Prolactin and L.H. release in response to L.H.-R.H. and T.R.H. in ewes during dioestrus, pregnancy and post-partum.
J. Reprod. Fert., 1981, 62, 447-453.
- WRIGHT P.J., FINDLAY J.D., ANDERSON G.A.
The failure of prolactin to enhance the inhibitory effect of oestradiol 17 β on L.H. synthesis and release in ewes.
J. Reprod. Fert., 1981, 62, 537-542.
- WURTMAN R.J., MOSKOWITZ M.A.
The pineal organ.
N. Engl. J. Med., 1977, 296, 1329.
- WYMAN L.C.
Amer. J. Physiol., 1928, 86, 528.
- YEATES N.T.M.
The breeding season of the sheep with particular reference to its modification by artificial means using light.
J. Agric. Sci., 1949, 39, 1-43.