

ACTION DE LA PROGESTÉRONE SUR LE COMPORTEMENT D'ŒSTRUS INDUIT PAR LE BENZOATE D'ŒSTRADIOL CHEZ LA TRUIE OVARIECTOMISÉE

J.-P. SIGNORET

avec la collaboration technique de Colette LAVENET et J. GAUTIER

*Laboratoire de Recherches sur la Physiologie de la Reproduction,
Centre de Recherches de Tours, 37-Nouzilly
Institut national de la Recherche agronomique*

SOMMAIRE

L'action de la progestérogène sur le comportement d'œstrus induit par injection de benzoate d'œstradiol chez la Truie ovariectomisée a été étudiée au cours de quatre expériences successives sur 56 femelles.

Quelle que soit la dose de progestérogène (40, 80 ou 160 mg/j), la durée du traitement (3, 10, 14, 17 jours) et l'intervalle entre progestérogène et œstrogène (-7, -3, -1, 0 ou +3 jours), nos résultats ne mettent en évidence aucune synergie positive entre progestérogène et œstrogène pour le déclenchement du comportement sexuel chez la Truie ovariectomisée ; au contraire, la progestérogène injectée au moment et surtout après les œstrogènes présente une nette action inhibitrice.

Dans un travail antérieur (SIGNORET, 1967), nous avons établi qu'une injection d'œstrogènes (benzoate d'œstradiol) suffit à faire apparaître, chez la Truie ovariectomisée, le comportement d'œstrus au cours de cycles artificiels. Chez la Brebis au contraire (ROBINSON, 1954), comme chez la femelle du cobaye (DEMPSEY, HERTZ et YOUNG, 1936) ou la ratte (BOLING et BLANDAU, 1939 ; BEACH, 1942, etc.), ce même effet ne peut être obtenu que par synergie obligatoire entre les œstrogènes et la progestérogène ; chez la brebis ovariectomisée, un traitement progestatif de longue durée doit précéder l'administration d'œstrogènes alors que chez les rongeurs une seule injection de progestérogène 40 heures après celle des œstrogènes fait apparaître le comportement d'œstrus. D'autre part, de nombreuses observations montrent chez certaines espèces un effet antagoniste de la progestérogène vis-à-vis des œstrogènes. Nous nous sommes donc demandé si une synergie entre ces deux substances pouvait

être mise en évidence chez la truie ovariectomisée et s'il était possible d'associer dans le temps les deux traitements pour obtenir un effet facilitant ou inhibiteur.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Au cours de cycles artificiels réalisés sur des truies castrées par injection de benzoate d'œstradiol, nous avons soumis les animaux expérimentaux à des traitements de progestérogène.

Le délai séparant deux injections d'œstrogène a été choisi égal à 21 jours, valeur voisine de la durée moyenne des cycles naturels (SIGNORET, 1967). Les différents traitements de progestérogène ont été mis en place au cours de quatre expériences successives. Dans un premier essai, nous avons cherché à réaliser une séquence hormonale comparable à celle du cycle naturel (MASUDA *et al.*, 1967 ; RAESIDE, 1963). Au cours des deux essais suivants nous avons étudié l'influence de l'intervalle séparant les injections de progestérogène et de benzoate d'œstradiol en relation avec la dose d'œstrogènes.

Dans le dernier essai, nous avons effectué des traitements progestatifs de plus courte durée, après, et non plus avant, l'injection d'œstrogènes.

1. Plan expérimental

Expérience 1.

Seize truies ont subi, à deux reprises et dans un ordre choisi au hasard, les quatre traitements suivants :

Témoins : injection de 1 mg de benzoate d'œstradiol tous les 21 jours.

Expérimentaux : pour les 3 traitements, l'injection de progestérogène débute le 4^e jour du cycle artificiel ; elle est pratiquée quotidiennement pendant 14 jours ; 3 jours après la dernière injection, on injecte 1 mg de benzoate d'œstradiol. Les traitements diffèrent par la quantité journalière de progestérogène : 40, 80, 160 mg.

Expérience 2.

Seize truies ont reçu, dans un ordre choisi au hasard, avec un intervalle de 21 jours et à quatre reprises, des injections de 0,35 ; 0,70 ; 1,4 ou 2,8 mg de benzoate d'œstradiol à la suite de l'un des quatre traitements suivants :

Témoins : injection d'œstrogènes seulement.

Expérimentaux : injection journalière de 40 mg de progestérogène commençant le 4^e jour du cycle artificiel et pratiquée quotidiennement pendant 10, 14 ou 16 jours, l'injection de benzoate d'œstradiol ayant toujours lieu le 21^e jour.

Expérience 3.

Seize truies ont reçu tous les 21 jours une injection de 1 mg de benzoate d'œstradiol précédée, dans un ordre choisi au hasard, de l'un des trois traitements de progestérogène suivants :

Injection quotidienne de 40 mg de progestérogène pendant 14 jours, le traitement débutant le 4^e et le 7^e ou le 10^e jour du cycle artificiel. Chaque animal a reçu trois répétitions de chaque traitement.

Expérience 4.

Douze truies ont reçu à deux reprises chacun des trois traitements suivants :

Témoins : une injection de 1 mg de benzoate d'œstradiol tous les 21 jours.

Expérimentaux : une injection de 1 mg de benzoate d'œstradiol et trois injections journalières de 40 mg de progestérogène, débutant soit le jour de l'injection d'œstrogènes, soit trois jours plus tard.

2. Animaux

Nous avons utilisé dans les diverses expériences (entre 1964 et 1967) 56 truies nullipares de type *Large White*, achetées à un poids voisin de 90 kg. Après plusieurs cycles normaux, les animaux sont ovariectomisés sous anesthésie générale et entrent en expérience au plus tôt trois semaines après l'opération.

Seules les expériences 3 et 4 ont utilisé les mêmes animaux.

3. Détection de l'œstrus

Les truies sont présentées deux fois par jour, par groupe de 4 à 6, à un verrat. La durée de l'œstrus est mesurée par le nombre de contrôles successifs où la réaction de comportement sexuel a été positive en présence du mâle. L'existence occasionnelle d'une réaction « douteuse » en début ou en fin d'œstrus traduit une plus longue durée du comportement sexuel. Nous avons arbitrairement estimé cette persistance à la moitié d'un intervalle, soit 6 heures.

4. Produits

Les solutions hormonales ont été préparées au laboratoire par dissolution des produits purs dans l'huile d'olive stérilisée et neutralisée. La solution de benzoate d'œstradiol a été réalisée à un taux tel que le volume injecté soit constant — 2 ml — au cours des diverses expériences. La progestérone a été préparée à raison de 10 mg/ml, sauf dans un essai où, pour la plus forte dose (160 mg/jour) une solution de 20 mg/ml a été utilisée. Les injections ont été faites par voie intramusculaire au niveau du cou entre 10 et 11 heures du matin.

RÉSULTATS

I. Action d'un traitement progestatif de longue durée précédant l'injection de benzoate d'œstradiol

Lorsque l'on accroît la dose journalière de progestérone de 40 à 80 et 160 mg, on n'observe aucune différence significative dans le taux de réponses d'œstrus, le délai d'apparition de celui-ci ou sa durée, par rapport à des témoins ne recevant que le benzoate d'œstradiol. Toutefois, on peut noter une tendance à une réduction de la durée de l'œstrus après la plus forte dose de progestérone (tabl. 1).

TABLEAU I

Influence de la dose quotidienne de progestérone injectée pendant 14 jours sur la réponse d'œstrus à une injection de benzoate d'œstradiol chez la truie ovariectomisée

Dose de progestérone journalière	Taux de réponse	Délai injection début de l'œstrus. Moyenne en heures	Durée de l'œstrus Moyenne en heures
0	31/32 = 96,5	53,81 ± 1,92	77,03 ± 3,29
40 mg	32/32 = 100	53,62 ± 2,41	76,50 ± 3,21
80 mg	29/32 = 90,6	51,31 ± 2,05	79,86 ± 3,64
160 mg	29/32 = 90,6	62,48 ± 2,81	66,00 ± 4,50

Pour 5 p. 100 F = 8,56.

F = 4,335 (NS)

F = 2,66 (NS).

Lorsque la durée du traitement progestatif augmente et que diminue l'intervalle séparant les injections de deux hormones (expérience 2), on constate une réduction

de la durée d'œstrus et une diminution du taux de réponse aux plus faibles doses d'œstrogènes (tabl. 2).

Cependant, après un traitement progestatif de 16 jours et une faible dose (0,35 mg) d'œstrogènes la seule réponse d'œstrus observée a été d'une durée relativement longue: 60 heures. Ne s'agissant que d'un seul cas, il est difficile d'interpréter cette valeur opposée à la tendance générale des réponses.

TABLEAU 2

Influence de la durée du traitement, de l'intervalle entre la dernière injection de progestérone et celle d'œstrogènes et de la dose de benzoate d'œstradiol sur la réponse d'œstrus de la truie ovariectomisée

A	B	C	D	E	F	G
0,35	T		16	43,7	80,57 ± 8,96	33,43 ± 12,35
	10	7	16	50	69,00 ± 3,76	45,00 ± 10,07
	14	3	16	37,5	64,00 ± 2,53	35,00 ± 7,65
	16	1	10	10	72,00*	60*
0,70	T		16	100	69,75 ± 3,50	63,00 ± 4,78
	10	7	16	93,7	66,40 ± 3,07	60,80 ± 4,99
	14	3	16	93,7	62,40 ± 2,77	63,60 ± 4,56
	16	1	9	77,7	75,43 ± 3,43	44,57 ± 7,27
1,40	T		16	100	60,00 ± 2,68	94,13 ± 5,42
	10	7	16	100	62,25 ± 2,73	79,87 ± 4,83
	14	3	16	100	59,20 ± 2,47	80,00 ± 2,59
	16	1	9	100	69,33 ± 9,34	59,33 ± 7,96
2,80	T		16	100	57,75 ± 2,75	114,75 ± 6,27
	10	7	16	100	60,75 ± 2,56	88,87 ± 4,52
	14	3	16	100	62,25 ± 2,50	86,25 ± 4,02
	16	1	10	100	70,80 ± 3,32	81,00 ± 5,46

* Une seule réponse d'œstrus.

A : Dose de benzoate d'œstradiol (mg.)

B : Durée du traitement de progestérone (40 mg/jour) en jours.

C : Intervalle entre le dernier traitement de progestérone et l'injection d'œstrogène (en jours).

D : Nombre de données.

E : Taux de réponse d'œstrus (%).

F : Délai d'apparition de l'œstrus après injection d'œstrogènes (en heures).

G : Durée de l'œstrus en heures.

T : Témoin sans progestérone.

En effet, l'analyse de variance montre que l'ensemble des traitements de progestérogène quelle qu'en soit la durée agit significativement en réduisant la durée d'œstrus. Cet effet est marqué lorsque les injections de progestérogène sont poursuivies jusqu'à la veille de celles d'œstrogènes. Tandis que les traitements de 10 jours et 14 jours ne sont pas significativement différents entre eux.

2. Influence du traitement progestatif pendant et après l'injection de benzoate d'œstradiol

Lorsque les injections de progestérogène sont poursuivies après le traitement par le benzoate d'œstradiol, il n'apparaît de comportement d'œstrus en aucun cas sur les 36 cycles artificiels des 12 truies expérimentales (tabl. 3). Même lorsque le traitement

TABLEAU 3

Action du moment de l'injection de benzoate d'œstradiol par rapport à la fin ; traitement progestatif sur la réponse d'œstrus de la truie ovariectomisée

Date d'arrêt du traitement progestéronique	Nombre de données	Taux de réponse (%)	Délai injection d'œstrogènes début de l'œstrus en heures	Durée d'œstrus en heures
3 jours avant l'injection de benzoate d'œstradiol ...	36	88,8	53,25 ± 2,00	71,44 ± 3,86
Le jour de l'injection de benzoate d'œstradiol ...	36	33,3	85,00 ± 6,34	48,50 ± 4,92
2 jours après l'injection de benzoate d'œstradiol ...	36	0		

Pour 1 p. 100 F = 7,27.

F = 39,60 P < 0,01 F = 10,72 P < 0,01

TABLEAU 4

Action d'un traitement progestatif de courte durée à la suite d'une injection de benzoate d'œstradiol sur la réponse d'œstrus de la truie ovariectomisée

Durée du traitement de progestérogène 40 mg/jour	Intervalle entre l'injection de benzoate d'œstradiol et la première injection de progestérogène	Nombre de données	Taux de réponse (%)	Délai injection d'œstrogène début de l'œstrus en heures	Durée d'œstrus en heures
3 jours	0	24	0		
3 jours	3 jours	24	100	61,75 ± 1,33	52,00 ± 2,19
Néant		24	100	60,50 ± 2,16	69,75 ± 4,03

Pour 1 p. 100 F = 7,21.

NS

F = 14,95 P < 0,01

de progestérone n'est pas poursuivi après l'injection d'œstrogènes, le comportement sexuel n'est observé que dans 33 p. 100 des cas, le délai d'apparition de l'œstrus en est augmenté et sa durée réduite.

Lorsque la progestérone est injectée pendant une courte période (expérience 4), elle empêche totalement l'apparition du comportement d'œstrus si elle intervient simultanément et aussitôt après les œstrogènes. Si le traitement ne débute que trois jours plus tard, seule la durée du comportement d'œstrus est affectée (tabl. 4).

DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS

Nos résultats ne font apparaître qu'une action inhibitrice de la progestérone sur l'apparition du comportement sexuel chez la truie ovariectomisée traitée aux œstrogènes. La facilitation observée chez les Ovins par ROBINSON (1954) n'a donc pas été mise en évidence chez les Porcins. Ceci pourrait être la conséquence des différences dans les rythmes de sécrétion des stéroïdes entre les deux espèces.

Chez la Truie, GOMES *et al.* (1965), MASUDA *et al.* (1967) montrent que la diminution du taux de progestérone du plasma sanguin se situe entre le 14 et le 16^e jour du cycle soit 5 jours avant l'œstrus et 3 ou 4 jours avant l'apparition du taux maximum d'œstrogènes (LUNAAS, 1965 ; RAESIDE, 1963).

Au contraire chez la Brebis, la chute de progestérone semble avoir lieu 48 heures avant l'apparition de l'œstrus (EDGAR et RONALDSON, 1958 ; PLOTKA et ERB, 1967 ; THOBURN *et al.*, 1968) tandis que les œstrogènes atteignent leur niveau maximum presque à ce moment (NORMAN *et al.*, 1968). On ne signale dans aucune des deux espèces de remontée brutale du taux de progestérone au moment de l'ovulation comme dans le cas du Cobaye (FEDER *et al.*, 1968) ou du Singe (JOHANSSON *et al.*, 1968). Par contre, l'effet inhibiteur qui se dégage de nos résultats est analogue à celui qui a été décrit chez les femelles de nombreuses espèces : Primates (MICHAEL, HERBERT et SAAYMAN, 1966 ; MICHAEL, SAAYMAN et ZUMPE, 1967), Cobaye (GOY et PHOENIX, 1965 ; ZUCKER, 1966 ; GOY, PHOENIX et YOUNG, 1966 ; ZUCKER et GOY, 1967), Rat (ZUCKER, 1967), Ovins (MOORE et ROBINSON, 1957), Bovins (MELAMPY *et al.*, 1957).

Ainsi, des différences spécifiques apparaissent dans l'action des stéroïdes sexuels sur le déclenchement du comportement de reproduction. Si les rythmes de sécrétions spontanés présentent des différences similaires, les mécanismes impliqués sont cependant différents, puisque la progestérone n'a une action facilitatrice de celle des œstrogènes que chez la Brebis.

On peut se demander si les différences observées dans le métabolisme des stéroïdes ne peuvent rendre compte de ces variations. On sait en effet que, par exemple, les métabolites des stéroïdes sont très variables selon les espèces, or ZUCKER et GOY (1967) ont montré chez le Cobaye que si la progestérone 20 α OH a le même effet que la progestérone sur le déclenchement du comportement d'œstrus, elle n'en a pas l'effet inhibiteur.

L'étude parallèle chez plusieurs espèces, des taux des différents métabolites au

cours du cycle, et de leur action chez la femelle ovariectomisée pourrait permettre de progresser dans l'analyse du mécanisme d'action des hormones sur le comportement de reproduction.

Reçu pour publication en mars 1969.

SUMMARY

EFFECT OF PROGESTERONE ON ŒSTROUS BEHAVIOUR INDUCED BY ŒSTRADIOL BENZOATE IN THE OVARIECTOMIZED GILT

The effect of progesterone treatment on the sexual behaviour response after oestradiol benzoate (ODB) injection was studied on 56 ovariectomized gilts.

In the 1st experiment with 16 gilts, three rates of progesterone (40-80-160 mg) were intramuscularly injected daily for 14 days; the last injection was administered 72 hours before that of O.D.B. at a 1 mg per animal rate. A comparison between the three treatments, with reference to control gilts injected 1mg of O.D.B. with no progesterone, showed that there were no modification in the rate, delay and duration of Œstrous response (table 1).

In the 2nd experiment with 16 gilts, a 40 mg daily rate of progesterone was injected for 10, 14 or 16 days; the lapse of time between the last progesterone injection and the O.D.B. injection (at 0.35-0.70-1.40-2.80 mg per animal rates) was shortened to 24 hours. Œstrous response was inhibited in gilts injected the lowest oestradiol rates; the delay of onset was increased and the duration of Œstrus reduced in all animals, as compared to 7 day and 3 day lapses of time between the two treatments, and to control gilts with no progesterone injection (table 2).

In the 3rd experiment with 12 gilts, a 40 mg daily rate of progesterone was injected for 14 days until the day of O.D.B. injection (at a 1 mg per animal rate), or until 2 days after. The rate of Œstrous response decreased to 33 per cent in the first case and to 0 in the second (table 3).

In the 4th experiment with 12 gilts, three daily injections of 40 mg of progesterone starting on the day of O.D.B. injection (at a 1 mg per animal rate) were observed to totally inhibit Œstrous response. However, the three daily injections have no important effect when started three days after O.D.B. administration (table 4).

As a conclusion, progesterone treatment does not improve Œstrous response after O.D.B. injection in ovariectomized gilts, but it may totally inhibit the sexual behaviour when given simultaneously and after the Œstrogein.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BEACH F. A., 1942. Importance of progesterone to induction of sexual receptivity in spayed female rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **51**, 369-371.
- BOLING J. L., BLANDAU R. J., 1939. The Œstrogein-progesterone induction of mating responses in the spayed female rat. *Endocrinology*, **25**, 359-364.
- DEMPEY E. W., HERTZ R., YOUNG W. C., 1936. The experimental induction of Œstrus (sexual receptivity) in the normal and ovariectomized guinea-pig. *Amer. J. Physiol.*, **116**, 201-209.
- EDGAR D. G., RONALDSON J. W., 1958. Blood levels of progesterone in the Ewe. *J. Endocr.*, **16**, 378-384.
- FEDER H. H., RESKO J. A., GOY R. W., 1968. Progesterone concentrations in the arterial plasma of guinea-pigs during the Œstrus cycle. *J. Endocr.*, **40**, 505-513.
- GOMES R. W., HERSCHLER R. C., ERB R. E., 1965. Progesterone levels in ovarian vein effluent of the non pregnant sow. *J. Anim. Sci.*, **24**, 722-725.
- GOY R. W., PHENIX C. G., 1965. Inhibitory actions of progesterone (Abst.) *Amer. Zool.*, **5**, 725.
- GOY R. W., PHENIX C. H., YOUNG W. C., 1966. Inhibitory action of the *corpus luteum* on the hormonal induction of Œstrous behavior in the guinea-pig. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **6**, 267-275.
- JOHANSSON E. D. B., NEILL J. D., KNOBIL E., 1968. Periovalutary progesterone concentration in the peripheral plasma of the rhesus monkey with a methodological note on the detection of ovulation. *Endocrinology*, **82**, 143-148.

- LUNAAS T., 1965. Urinary excretion of œstrone and œstradiol and of Zimmerman chromogens in the sow during œstrus. *Act. Vet. Scand.*, **6**, 16-29.
- MASUDA H., ANDERSON L. L., HENRICKS D. M., MELAMPY R. M., 1967. Progesterone in ovarian venous plasma and *corpora lutea* of the pig. *Endocrinology*, **80**, 240-246.
- MELAMPY R. M., EMMERSON M. A., RAKES J. M., HANKA J. L., ENESS P. G., 1957. The effect of progesterone on the œstrus response of œstrogen-conditioned cows. *J. Anim. Sci.*, **16**, 967-975.
- MICHAEL R. P., HERBERT J., SAAAYMAN G., 1966. Loss of ejaculation in male rhesus monkeys after administration of progesterone to their female partners. *Lancet* (7445) 1015-1016.
- MICHAEL R. P., SAAAYMAN G., ZUMPE D., 1967. Inhibition of sexual receptivity by progesterone in rhesus monkeys. *J. Endocr.*, **39**, 309-310.
- MOORE N. W., ROBINSON T. J., 1957. The behavioural and vaginal response of the spayed ewe to œstrogen injected at various times relative to the injection of progesterone. *J. Endocr.*, **15**, 360-365.
- NORMAN R. L., ELEFThERIOU B. E., SPIES H. G., HOPPE P., 1968. Free plasma œstrogens in the ewe during the œstrous cycle. *Steroids*, **11**, 667-672.
- PLOTKA E. D., ERB R. E., 1967. Levels of progesterone in peripheral blood plasma during the œstrous cycle of the Ewe. *J. Anim. Sci.*, **26**, 1363-1365.
- RAESIDE J. I., 1963. Urinary œstrogen excretion in the pig at œstrus and during the œstrous cycle. *J. Reprod. Fert.*, **6**, 421-426.
- ROBINSON T. J., 1954. Relationship of œstrogen and progesterone in œstrous behaviour of the ewe. *Nature*, **173**, 878.
- SIGNORET J. P., 1967. Durée du cycle œstrien et de l'œstrus chez la Truie. Action du benzoate d'œstradiol chez la femelle ovariectomisée. *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys.*, **7**, 407-421.
- THOBURN G. D., BASSETT J. M., SMITH I. D., 1968. Concentration of progesterone in peripheral plasma during the œstrous cycle of the Ewe. (Abst.) *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **46**, 34.
- ZUCKER I., 1966. Facilitatory and inhibitory effects of progesterone on sexual response of spayed guinea-pig. *J. comp. physiol. Psychol.*, **62**, 376-381.
- ZUCKER I., 1967. Actions of progesterone in the control of sexual receptivity of the spayed female rat. *J. comp. physiol. Psychol.*, **63**, 313-316.
- ZUCKER I., GOY R. W., 1967. Sexual receptivity in the guinea-pig. Inhibitory and facilitatory actions of progesterone and related compounds. *J. comp. physiol. Psychol.*, **64**, 378-383.