

FACTEURS LUTÉOTROPHIQUES CHEZ LA BREBIS

R. DENAMUR

La formation du corps jaune, puis son activité sécrétoire sont, chez la Brebis, le résultat de l'action trophique d'une association d'hormones hypophysaires ; pendant la gestation une influence d'origine foeto-placentaire s'ajoute aux hormones précédentes. Il existe toutefois une certaine difficulté à traiter des facteurs lutéotrophiques sans envisager en même temps les facteurs lutéolytiques qui sont principalement d'origine utérine dans cette espèce (McCRACKEN *et al.*, 1972 ; GODING, 1973). On doit considérer en effet que l'activité sécrétoire du corps jaune est, dans la plupart des situations physiologiques, la résultante de l'interaction des facteurs trophiques et lytiques ; par suite son maintien, sa régression ou sa stimulation correspondent souvent à des changements d'équilibre entre ces deux paramètres. La détermination des concentrations plasmatiques en hormones lutéotrophiques n'a ainsi qu'une valeur physiologique relative même si l'on vérifie que la durée de vie de ces hormones n'est pas une variable importante. En tenant compte de cette restriction, nous envisagerons successivement la nature des influences trophiques pendant le cycle œstrien, leur devenir pendant la lutéolyse cyclique et le début de la gestation.

I. — CONTRÔLE PITUITAIRE DU CORPS JAUNE CYCLIQUE

Le cycle œstrien de la Brebis est en moyenne de 17 jours ; les 4/5 de la longueur de ce dernier sont occupés par la phase lutéale. La période pro-œstrale est très courte, et l'œstrus qui dure 28 à 30 heures est suivi peu après par l'ovulation (revue de HANSEL et ECHTERNKAMP, 1972).

Le poids du corps jaune, son contenu en progestérone et les concentrations de la progestérone dans les plasma périphériques augmentent rapidement dans une première phase post-ovulatoire, puis restent relativement constants jusqu'au 14^e jour du cycle avant de diminuer précipitamment au moment de la lutéolyse (revues de PLOTKA *et al.*, 1970 ; DENAMUR, 1972 ; GESCHWIND, 1972 ; LEMON et THIMONIER 1973). La mesure des taux de progestérone dans les plasma ovariens, la détermination des acides nucléiques et du degré de synthèse de la progestérone, ainsi que l'observation de nombreux critères morphologiques, histochimiques et ultrastruc-

turaux, conduisent à des conclusions analogues. Enfin, la progestérone périphérique atteint des niveaux d'autant plus importants que l'animal possède un nombre de corps jaunes fonctionnels plus élevé (THORBURN *et al.*, 1969).

Le développement et l'activité lutéale dépendent pendant le cycle œstrien de plusieurs facteurs trophiques. Les plus importants sont les suivants :

1. — *La décharge hormonale pendant l'œstrus* (FSH, LH, Prolactine)

[FSH (revue de GESCHWIND, 1972 ; KERDELHUE *et al.*, 1972 ; L'HERMITE *et al.*, 1972), LH (revue de GESCHWIND, 1972), Prolactine (REEVES *et al.*, 1970 ; BRYANT *et al.*, 1971 ; KANN, 1971 ; CUMMING *et al.*, 1972).] L'importance relative des trois hormones FSH, LH et prolactine libérées massivement au moment de l'œstrus et de l'ovulation sur le devenir du corps jaune, n'est pas encore précisée ; il apparaît toutefois que la sécrétion de prolactine peut être considérablement réduite (après traitement à l'ergocryptine) sans modifier le déroulement du cycle œstrien des animaux intacts (NISWENDER, 1972 ; KANN et DENAMUR, non publié). La décharge hormonale ovulante induit un développement limité du corps jaune chez les Brebis hypophysectomisées 40 heures après le début de l'œstrus (le 12^e jour du cycle 30 à 40 p. 100 du développement des animaux témoins) (DENAMUR, 1968 ; DENAMUR *et al.*, non publié). L'activité sécrétoire de ces structures est en outre de courte durée et d'intensité plus réduite (moins de progestérone périphérique et d'ARNs dans les cellules lutéales) que celle des animaux intacts.

L'administration permanente dès le 2^e jour du cycle de sérum anti-LH et anti-prolactine ne modifie pas significativement le développement lutéal atteint le 9^e jour après hypophysectomie le 2^e jour. L'impulsion trophique apportée par la décharge hormonale ovulante (principalement LH et FSH) continue donc à manifester ses effets pendant la phase lutéale ; elle est une réalité et les résultats obtenus ne sont pas le reflet d'une hypophysectomie incomplète. Cette interprétation s'accorde avec les observations de CHANNING (1970 *a, b*), KAMMERMAN *et al.* (1972), CHANNING et KAMMERMAN (1973), démontrant que les cellules folliculaires de Truie et de Singe acquièrent progressivement avant l'ovulation les récepteurs pour fixer LH et que la capacité de ces cellules à synthétiser la progestérone est en partie programmée au moment de l'œstrus.

2. — *L'hormone lutéinisante* (LH)

Contrairement aux variations croissantes de la sécrétion de progestérone, les concentrations plasmatiques de LH restent faibles tout en présentant pour certains auteurs quelques variations d'amplitudes réduites pendant la phase lutéale de la Brebis (voir revues GESCHWIND, 1972 ; DENAMUR, 1972). Le manque de corrélation entre les teneurs plasmatiques de la progestérone et de LH s'explique par l'absence de rétroaction du stéroïde sur la sécrétion basale de LH (GODING *et al.*, 1970 ; SCARAMUZZI *et al.*, 1971). La LH possède cependant d'importantes propriétés trophiques sur le corps jaune cyclique. En effet, cette hormone :

— Augmente la synthèse de la progestérone au cours de l'incubation *in vitro* des coupes de corps jaune cyclique (KALTENBACH *et al.*, 1966). Son infusion intra-artérielle stimule en outre considérablement la sécrétion de progestérone (voir revue McCracken *et al.*, 1971).

— Accroît la sécrétion de progestérone et le poids du corps jaune chez les Brebis hypophysectomisées le 2^e jour du cycle œstrien (DENAMUR *et al.*, non publié).

Enfin l'administration répétée d'immunsérum anti-LH conduit à la régression partielle des corps jaunes cycliques des animaux intacts (poids du corps jaune après sérum normal 620 mg \pm 45 ; sérum anti-LH 388 mg \pm 39) ou de ceux ayant la tige pituitaire sectionnée (sérum normal 542 mg \pm 32 ; sérum anti-LH 320 mg \pm 33) (DENAMUR *et al.*, non publié).

3. — *La prolactine*

Les teneurs de la prolactine dans le plasma sont relativement peu élevées pendant la phase lutéale de la Brebis cyclique (DAVIS *et al.*, 1971 ; KANN, 1971 ; CUMMING *et al.*, 1972), et comme celles de LH elles ne peuvent être reliées à la sécrétion de progestérone. En outre, la prolactine ne stimule pas *in vitro* ou *in vivo* (voir revue McCracken *et al.*, 1971) la synthèse de la progestérone par les corps jaunes des animaux cycliques intacts. Les propriétés lutéotrophiques de la prolactine sont cependant mises en évidence chez les Brebis cycliques hypophysectomisées (le 2^e jour du cycle), animaux chez lesquels cette hormone stimule la croissance (407 mg \pm 91 au lieu de 247 mg \pm 23) et l'activité synthétique des structures lutéales. Les effets de la déconnexion hypothalamo-hypophysaire (le 3^e jour du cycle) sont également en faveur d'une action trophique de la prolactine sur le corps jaune cyclique. Cette intervention, qui entraîne une diminution considérable de la sécrétion de LH (LH n'est plus décelable dans le sang périphérique par les méthodes radioimmunologiques, KANN et DENAMUR, 1973) mais permet la poursuite d'une sécrétion de prolactine encore facilement identifiable par radioimmunologie (BRYANT *et al.*, 1971), conduit en effet à la formation de corps jaunes relativement bien développés le 12^e jour (DENAMUR *et al.*, 1966, 1970). Si la très faible sécrétion de LH qui, tout en étant indosable par les méthodes que nous utilisons, n'en subsiste pas moins après section de la tige pituitaire, est inhibée par l'injection d'un immunsérum anti-LH, les structures lutéales restent plus développées qu'après hypophysectomie (320 mg \pm 33 comparé à 247 mg \pm 23).

4. — *La FSH*

Les concentrations plasmatiques de la FSH ont été mesurées récemment pendant la phase lutéale du cycle œstrien (KERDELHUE *et al.*, 1972 ; L'HERMITE *et al.*, 1972). Cependant FSH ne stimule pas *in vitro* ou *in vivo* (McCracken *et al.*, 1971) la synthèse de la progestérone et son rôle au niveau des cellules lutéales, s'il existe, n'est pas encore connu.

II. — LA LUTÉOLYSE CYCLIQUE EST-ELLE LA CONSÉQUENCE D'UNE DIMINUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE LH ET DE PROLACTINE ?

1. — *Lutéolyse cyclique naturelle*

La diminution de l'activité sécrétoire du corps jaune cyclique commence à se manifester vers le 13^e-14^e jour (THORBURN *et al.*, 1972). Les concentrations de la

prolactine dans les plasma périphériques ne sont pas significativement modifiées au début de la lutéolyse ; elles présentent même plusieurs pics contemporains de l'accroissement des teneurs en œstradiol. La prolactine participe-t-elle chez la Brebis à la régression cyclique du corps jaune comme WUTTKE et MEITES (1971) pensent l'avoir démontré chez la Ratte? D'importantes quantités de prolactine ne sont pas toutefois nécessaires à la lutéolyse chez la Brebis, puisque celle-ci prend place entre le 14^e et le 17^e jour après section de la tige pituitaire (intervention le 3^e ou le 10^e jour du cycle). Enfin, l'ergocryptine ne s'oppose pas à la lutéolyse cyclique de la Brebis (NISWENDER, 1972 ; KANN et DENAMUR, non publié).

Le contenu en LHRH de l'hypothalamus diminue entre les 13^e et 15^e jours chez la Brebis (JACKSON *et al.*, 1971). Les teneurs plasmatiques en LH ne présentent pas cependant de variations significatives avant ou pendant la lutéolyse de la Brebis ; elles ont par contre tendance à augmenter pendant la phase pro-œstrale (revue de GESCHWIND, 1972).

Il apparaît donc fort peu probable que la lutéolyse cyclique trouve son origine chez la Brebis dans une déficience en LH ou en prolactine. Celle-ci ne permettrait pas d'ailleurs d'expliquer les influences locales de l'utérus au cours de la lutéolyse. Le rôle déterminant de l'utérus dans la lutéolyse cyclique est à nouveau souligné par le fait que l'association hormonale (prolactine 250 UI, LH 0,5 mg/j) qui est très lutéotrophique chez la Brebis hystérectomisée-hypophysectomisée (DENAMUR, MARTINET et SHORT, 1973) ne prolonge pas le corps jaune après hypophysectomie le 10^e jour du cycle (DENAMUR *et al.*, non publié).

2. — La lutéolyse induite précocement pendant le cycle

La régression cyclique des structures lutéales est fortement retardée par l'irradiation des follicules aux rayons X ; elle est au contraire induite précocement par l'administration d'œstradiol pendant le dernier tiers de la phase lutéale de Brebis intactes ou de Brebis dont la tige pituitaire est sectionnée (voir réf. dans DENAMUR et KANN, 1973). L'involution prend place malgré l'existence de quantités considérables de prolactine dans les plasma des animaux normaux (KANN et DENAMUR, 1973), tandis que celle provoquée chez les Brebis dont l'hypophyse est déconnectée de l'hypothalamus s'établit en présence de concentrations prolactiniques voisines de celles de la phase lutéale des animaux normaux (voir KANN et DENAMUR, 1973). Les concentrations de LH dans le plasma des Brebis intactes qui reçoivent l'œstradiol sont également temporairement et légèrement accrues, alors qu'elles ne sont plus mesurables par radio-immunologie chez les animaux ayant subi la section de la tige pituitaire (KANN et DENAMUR, 1973). Ainsi, les lutéolyses induites précocement ne peuvent être reliées d'une manière simple aux modifications de la sécrétion des hormones gonadotropes. Nous avons d'ailleurs montré que l'action lytique de l'œstradiol met en jeu la lutéolysine utérine (DENAMUR et KANN, 1973) ; il en est de même pour les lutéolyses précoces provoquées par un IUD (SPILMAN et DUBY, 1972). L'accroissement des teneurs plasmatiques en prolactine et en LH qui suit chez les animaux normaux le traitement lutéolytique à l'œstradiol, est vraisemblablement accompagné d'une augmentation des PGF_{2α} encore plus significative. Chez les Brebis dont la tige pituitaire est sectionnée, il est également probable que les variations des facteurs trophique et lytique après injection d'œstradiol, sont d'amplitudes plus

limitées mais qu'elles aboutissent à un déséquilibre en faveur de la lutéolyse. L'importance de la balance qui doit exister entre les deux influences trophique et lytique, est renforcée par le fait qu'il suffit d'apporter un supplément de facteurs trophiques pour maintenir le corps jaune en dépit de l'administration d'œstradiol. Parmi les hormones trophiques la LH exogène, contrairement à la prolactine, peut s'opposer chez les animaux intacts à la lutéolyse cyclique naturelle ou induite. En effet, la prolactine injectée même en quantités énormes ne prolonge pas la durée de vie du corps jaune cyclique de la Brebis intacte (DENAMUR et MAULÉON, 1963 ; KARSCH *et al.*, 1971 *a*) ou hypophysectomisée (DENAMUR et MAULÉON, 1963). Par contre, des doses pharmacologiques de LH (2,5 mg/j) maintiennent le corps jaune pendant un temps limité chez 60 p. 100 des Brebis cycliques traitées (KARSCH *et al.*, 1971 *b*). De même, les conséquences lutéolytiques de la pose d'un IUD (STORMSHAK *et al.*, 1967), des injections de progestérone (LEWIS *et al.*, 1968) ou d'œstradiol (voir réf. dans KANN et DENAMUR, 1973) chez la Brebis intacte, sont en partie prévenues par l'administration de quantités très importantes d'HCG. La signification physiologique de ces expériences reste toutefois limitée car, les niveaux de sécrétion de LH au cours du cycle œstrien normal ou après injection d'œstradiol entraînant la lutéolyse, sont toujours très inférieurs à 2,5 mg de LH/j. Il apparaît ainsi que la lutéolysine utérine est sécrétée en quantités suffisantes pour dominer dans les situations physiologiques ou expérimentales citées ci-dessus les effets trophiques de la prolactine et surtout de LH endogène.

III. — LES FACTEURS LUTÉOTROPHIQUES PERMETTANT L'ÉTABLISSEMENT DE LA GESTATION

Le corps jaune est nécessaire pendant les 50 premiers jours de la gestation (DENAMUR et MARTINET, 1955) et l'injection de progestérone à des Brebis castrées pendant cette période permet le maintien de la gestation (FOOTE *et al.*, 1957 ; MOORE et ROWSON, 1959 ; BINDON, 1971). L'activité du corps jaune gestatif ne paraît pas supérieure à celle des corps jaunes cycliques pendant les 50 premiers jours de la gestation (EDGAR et RONALDSON, 1958 ; SHORT et MOORE, 1959 ; HARRISON et HEAP, 1968 ; BASSETT *et al.*, 1969 ; FYLLING, 1970). Aussi, quelle que soit la nature du stimulus lutéotrophique, celui-ci paraît, dans un premier temps, augmenter principalement la durée de vie du corps jaune cyclique.

I. — Concentrations plasmatiques de LH et de la prolactine au début de la gestation

Les concentrations de LH et de prolactine dans les plasma périphériques ne montrent pas d'augmentation au début de la gestation (v. réf. dans DENAMUR, KANN et SHORT, 1973), et par suite on ne peut concevoir une stimulation des sécrétions pituitaires gonadotropes par l'embryon. Il semble en outre que la gestation puisse s'établir en dépit de concentrations très faibles de LH et de prolactine dans les plasma. Ainsi, la section de la tige pituitaire le 10^e jour de la gestation permet l'ins-

tallation de la gestation malgré la diminution brutale des concentrations plasmatiques de la prolactine et surtout de LH.

2. — *La présence de LH et de la prolactine est cependant nécessaire à l'établissement de la gestation*

L'hypophysectomie pratiquée le 3^e ou le 10^e jour de la gestation conduit à l'involution complète du corps jaune (mesurée le 20^e jour), et à la disparition de l'état gestatif. La même opération réalisée le 30^e jour, c'est-à-dire après l'implantation (AMOROSO, 1952 ; BJORKMAN, 1965 ; DAVIES et WIMSATT, 1966 ; BOSHIER, 1969), entraîne également l'avortement et la régression de structures lutéales (DENAMUR, 1968 ; DENAMUR *et al.*, non publié).

L'administration de prolactine (250 UI/j), ou de LH (0,5 mg/j), après hypophysectomie le 10^e jour, permet le maintien de structures lutéales réduites le 20^e jour et l'avortement se serait vraisemblablement produit peu de temps après. Par contre, l'association prolactine-LH (250 UI + 0,5 mg/j) assure un développement normal des corps jaunes (le 20^e jour) et la présence de fœtus bien développés (DENAMUR *et al.*, non publié). Une association d'immunsérums anti-LH et anti-prolactine donnée chaque jour entre le 10^e et le 20^e jour de la gestation, provoque l'avortement et la régression des structures lutéales chez les animaux intacts. Après section de la tige pituitaire le 10^e jour de la gestation, l'injection de l'un des deux immunsérums anti-LH ou anti-prolactine, suffit à provoquer la régression des corps jaunes et l'avortement (DENAMUR *et al.*, non publié).

3. — *L'embryon a-t-il une action lutéotrophique ou simplement anti-lutéolytique ?*

MOOR et ROWSON (1966 *a, b, c, d*) ont montré que l'embryon devait être présent dans l'utérus le 12^e-13^e jour du cycle œstrien afin que le corps jaune cyclique soit converti en corps jaune gestatif. Puisque les sécrétions de LH et de prolactine ne paraissent pas varier significativement, l'embryon peut provoquer soit la disparition ou une diminution importante de l'influence lytique utérine, soit apporter une influence lutéotrophique s'ajoutant à celle de LH et de la prolactine endogènes, entraînant ainsi un déséquilibre en faveur des actions trophiques.

a) *Les arguments en faveur d'une action lutéotrophique d'origine fœtale.*

Ils sont encore indirects pendant les 50 premiers jours de la gestation et reposent sur les expériences suivantes :

— Si un facteur trophique d'origine fœtale existe entre le 10^e et le 20^e jour ou entre le 30^e et le 42^e jour de la gestation, il n'est pas sécrété en quantité suffisante ou il est incapable d'assurer par lui-même le maintien de l'activité du corps jaune. L'administration de progestérone après hypophysectomie pendant ces deux périodes permet en effet l'établissement et le déroulement de la gestation, mais les structures lutéales sont toujours complètement involuées (DENAMUR *et al.*, non publié).

— De même la comparaison des effets sur le corps jaune de LH (0,5 mg/j), de la prolactine (250 UI/j) et de l'association prolactine-LH, soit chez les Brebis cycliques hypophysectomisées le 10^e jour (pas de maintien le 20^e jour, sauf si LH est injecté

en quantités pharmacologiques avec la prolactine), soit chez les Brebis gestantes hypophysectomisées le 10^e jour (excellent maintien le 20^e jour avec l'association prolactine-LH), ne permet pas de choisir entre une action anti-lutéolytique ou un effet lutéotrophique du fœtus. Il en est de même pour les Brebis qui reçoivent LH (0,5 mg/j) et dont la tige pituitaire est sectionnée le 10^e jour du cycle (pas de maintien du corps jaune) ou de la gestation (maintien du corps jaune le 20^e jour) (DENAMUR *et al.*, non publié). Par contre la confrontation des données récoltées sur les Brebis cycliques ou gestantes qui sont hypophysectomisées et hystérectomisées le 10^e jour (LH n'a pas d'action lutéotrope ; la prolactine est lutéotrope à fortes doses ; l'association prolactine-LH est très lutéotrope) avec celles obtenues à partir des Brebis gestantes hypophysectomisées le 10^e jour ou le 30^e jour (LH est beaucoup plus active le 10^e jour de la gestation qu'après hystérectomie, et devient très lutéotrope le 30^e jour de gestation), laisse toutefois penser que l'embryon intervient très tôt en sécrétant un facteur lutéotrope (DENAMUR *et al.*, non publié). Ces observations s'accordent avec les résultats de ROWSON et MOOR (1967) mettant en relief le pouvoir lutéotrope des homogénats d'embryons de 14-15 jours, et avec ceux de FORSYTH (1973).

— La section de la tige pituitaire le 10^e, le 20^e ou le 30^e jour de la gestation permet la poursuite de la gestation pendant plusieurs semaines (DENAMUR, 1968 ; DENAMUR *et al.*, non publié). La même opération effectuée le 10^e jour du cycle sur des Brebis hystérectomisées, donc en l'absence d'influence lutéolytique, n'assure le maintien de l'activité lutéale que pendant une quinzaine de jours (DENAMUR *et al.*, 1966). Les effets différents de la section de la tige pituitaire ne peuvent s'interpréter que par la présence précoce d'une activité trophique d'origine fœto-placentaire.

— Chez les Brebis ayant subi la déconnexion hypothalamo-hypophysaire les immunsérums anti-LH et anti-prolactine provoquent entre le 10^e et le 20^e jour de la gestation l'avortement chez 100 p. 100 des animaux traités. Entre le 30^e et le 42^e jour, l'immunsérum anti-prolactine est complètement inefficace et l'immunsérum anti-LH n'induit l'avortement que chez 50 p. 100 des Brebis gestantes (DENAMUR *et al.*, non publié). Le taux de sécrétion de LH et de la prolactine reste toujours réduit après section de la tige pituitaire.

— L'hypophysectomie le 60^e jour de la gestation autorise le maintien pendant au moins 12 jours de l'état gestatif. Le poids des corps jaunes est environ 75 p. 100 de celui des animaux témoins (DENAMUR, 1968).

Tous ces résultats sont en faveur de l'apparition progressive d'un facteur fœto-placentaire lutéotrophique.

b) *Les arguments en faveur d'un effet anti-lutéolytique de l'embryon sont également indirects.*

— Il y a cependant une abondance de faits expérimentaux montrant que l'embryon possède une action locale sur le corps jaune ipsilatéral (MOOR et ROWSON, 1966 a, b ; MOOR *et al.*, 1969). L'explication la plus simple consiste à penser que le produit de la conception domine l'action lytique locale de l'utérus (revues de CALDWELL *et al.*, 1969 ; SHORT, 1969 ; ROWSON, 1970). La détermination des PGF_{2α} dans les plasma utéro-ovariens n'a pas encore apporté de support à cette possibilité car les résultats obtenus sont peu nombreux et contradictoires. Ainsi la sécrétion des PGF_{2α} serait paradoxalement accrue au moment de l'établissement de la gestation pour WILSON *et al.* (1972) alors qu'elle diminuerait fortement pour THORBURN

et al. (1972). D'autres recherches sont indispensables pour préciser si la sécrétion des PGF_{2α} est réellement atténuée, ou si ces substances sont normalement libérées dans le sang utérin au moment de l'établissement de la gestation, mais ne peuvent manifester leurs propriétés lutéolytiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AMOROSO E. C., 1952. Placentation. In *Marshall's Physiology of Reproduction*, vol. II, 127-311 ; 3rd Éd. AS Parkes Longmans Green, London.
- BASSETT J. M., OXBORRON T. J., SMITH I. D., THORBURN G. D., 1969. The concentration of progesterone in the peripheral plasma of the pregnant ewe. *J. Endocr.*, **45**, 449-457.
- BINDON B. M., 1971. Role of progesterone in implantation in the sheep. *J. Reprod. Fert.*, **24**, 146.
- BJORKMAN N., 1965. Fine structure of ovine placentome. *J. Anat.*, **99**, 283-297.
- BOSHIER D. P., 1969. A histological and histochemical examination of implantation and early placentome formation in the sheep. *J. Reprod. Fert.*, **19**, 51-61.
- BRYANT G. D., GREENWOOD F. C., KANN G., MARTINET J., DENAMUR R., 1971. Plasma prolactin in the oestrous cycle of the ewe : effect of pituitary stalk section. *J. Endocr.*, **51**, 405-406.
- CALDWELL B. V., ROWSON L. E. A., MOOR R. M., HAY M. F., 1969. The utero-ovarian relationship and its possible role in infertility. *J. Reprod. Fert., Suppl.* **8**, 59-76.
- CHANNING C. P., 1970 a. Effect of stage of the estrous cycle and gonadotrophins upon luteinization of porcine granulosa cells in culture. *Endocrinology*, **87**, 156-164.
- CHANNING C. P., 1970 b. Effects of stage of the menstrual cycle and gonadotrophins on luteinization of rhesus monkey granulosa cells in culture. *Endocrinology*, **87**, 49-60.
- CHANNING C. P., KAMMERMAN S., 1973. Characteristics of gonadotropin receptors of porcine granulosa cells during follicle maturation. *Endocrinology*, **92**, 531-540.
- CUMMING I. A., BROWN J. M., GODING J. R., BRYANT G. D., GREENWOOD F. C., 1972. Secretion of prolactin and luteinizing hormone at oestrus in the ewe. *J. Endocr.*, **54**, 207-213.
- DAVIES J., WIMSATT W. A., 1966. Observations on the fine structure of the sheep placenta. *Acta Anat.*, **65**, 182-223.
- DAVIS S. L., REICHERT L. E., NISWENDER G. D., 1971. Serum levels of prolactin in sheep as measured by radioimmunoassay. *Biol. Reprod.*, **4**, 145-153.
- DENAMUR R., 1968. Formation and maintenance of corpora lutea in domestic animals. *J. Anim. Sci.*, **27**, Suppl. 1, 163-180.
- DENAMUR R., 1972. Régulation neuroendocrinienne du cycle œstrien chez les animaux domestiques. *VIIth Intern. Congr. Anim. Reprod. Artif. Insem.*, Vol. 1, 19-44.
- DENAMUR R., KANN G., 1973. Luteolytic effects of œstradiol after hypophysectomy or pituitary stalk section in cycling sheep. *Acta Endocr.*, **73**, 635-642.
- DENAMUR R., KANN G., SHORT R. V., 1973. In *The endocrinology of pregnancy and parturition*. Éd. Pierrepoint CG, Alpha Omega Alpha Publishing.
- DENAMUR R., MARTINET J., 1955. Effets de l'ovariectomie chez la Brebis pendant la gestation. *C. R. Soc. Biol.*, **149**, 2105-2107.
- DENAMUR R., MARTINET J., SHORT R. V., 1966. Sécrétion de la progestérogène par les corps jaunes de la Brebis, après hypophysectomie, section de la tige pituitaire et hystérectomie. *Acta Endocr.*, **52**, 72-90.
- DENAMUR R., MARTINET J., SHORT R. V., 1970. Mode of action œstrogen in maintaining the functional life of corpora lutea in sheep. *J. Reprod. Fert.*, **23**, 109-116.
- DENAMUR R., MARTINET J., SHORT R. V., 1973. Pituitary control of the ovine corpus luteum. *J. Reprod. Fert.*, **32**, 207-220.
- DENAMUR R., MAULÉON P., 1963. Contrôle endocrinien de la persistance du corps jaune chez les Ovins. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, **257**, 527-530.
- DENAMUR R., SHORT R. V., 1972. Some aspects of the luteotropic control of the ovine corpus luteum. In *The regulation of Mammalian Reproduction*. Ed. Segal SJ, Crozier R, Crofman PA, Condliffe P. G. 441-446., C. C. Thomas, Springfield, Ill., U. S. A.
- EDGAR D. G., RONALDSON J. W., 1958. Blood levels of progesterone in the ewe. *J. Endocr.*, **16**, 378-384.
- FOOTE W. D., GOOCH L. D., POPE A. L., CASIDA L. E., 1957. The maintenance of early pregnancy in the ovariectomized ewe by injection of ovarian hormones. *J. Anim. Sci.*, **16**, 986-989.
- FORSYTH I. A., 1973. Secretion of a prolactin-like hormone by the placenta in ruminants, 239-255, in *Le corps jaune*, Masson et Cie, Paris.

- FYLLING P., 1970. The effect of pregnancy, ovariectomy, and parturition on plasma progesterone levels in sheep. *Acta Endocr.*, **65**, 273-283.
- GESCHWIND I. I., 1972. Dynamics of pituitary gonadotropin secretion. *J. Anim. Sci.*, **34**, Suppl. 1, 19-38.
- GODING J. R., BLOCKEY M. A., BROWN J. M., CATT K. J., CUMMING I. A., 1970. The role of estrogen in the control of the estrous cycle in the ewe. *J. Reprod. Fert.*, **21**, 368-369.
- GODING J. R., 1973. The demonstration that P G F_{2α} is the uterine luteolysin in the ewe, 311-323. In *Le corps jaune*, Masson et Cie, Paris.
- HANSEL W., ECHTERNKAMP S. E., 1972. Control of ovarian function in domestic animals. *Amer. Zool.*, **12**, 225-243.
- HARRISON F. A., HEAP R. B., 1968. Progesterone secretion by the autotransplanted adrenal and ovary in a pregnant ewe. *J. Physiol.*, **196**, 43 P-45 P.
- JACKSON G. L., ROCHE J. F., FOSTER D. L., DZIUK P. J., 1971. Luteinizing hormone releasing activity in the hypothalamus of anestrous and cyclic ewes. *Biol. Reprod.*, **5**, 5-12.
- KALTENBACH C. C., COOK B., NISWENDER G. D., NALBANDOV A. V., 1966. Effect of pituitary hormones on progesterone synthesis by ovine luteal tissue *in vitro*. *Endocrinology*, **81**, 1407-1409.
- KAMMERMAN S., CANFIELD P. E., KOLENA J., CHANNING C. P., 1972. The binding of iodinated HCG to porcine granulosa cells. *Endocrinology*, **91**, 65-74.
- KANN G., 1971. Variations des concentrations plasmatiques de l'hormone lutéinisante et de la prolactine au cours du cycle oestrien de la Brebis. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, D, **272**, 2934-2937.
- KANN G., DENAMUR R., 1973. Changes in plasma levels of prolactin and LH induced by luteolytic or luteotrophic oestrogen treatment in intact cycling sheep or in sheep after section of the pituitary stalk. *Acta Endocr.*, **73**, 625-634.
- KARSCH F. J., COOK B., ELLICOTT A. R., FOSTER D. L., JACKSON G. J., NALBANDOV A. V., 1971. Failure of infused prolactin to prolong the life span of the corpus luteum of the ewe. *Endocrinology*, **89**, 272-275.
- KARSCH F. J., ROCHE J. F., NOVEROSKE J. W., FOSTER D. L., NORTON H. W., NALBANDOV A. V., 1971. Prolonged maintenance of the corpus luteum of the ewe by continuous infusion of luteinizing hormone. *Biol. Reprod.*, **4**, 129-135.
- KERDELHUE B., KANN G., JUTISZ M., 1972. Dosage radioimmunologique de la FSH chez le Mouton et le Rat. *Colloque INSERM: Hormones glycoprotéiques hypophysaires*, 177-192.
- LEMON M., THIMONIER J., 1973. Évolution de la progestérone plasmatique pendant le cycle et la gestation chez les Ruminants, 51-68. In *Le corps jaune*. Masson et Cie Paris.
- LEWIS P. E., TAYLOR W. C., INSKIP E. K., 1968. Exogenous progesterone on ovine corpora lutea. *J. Anim. Sci.*, **27**, 1193.
- L'HERMITE M., NISWENDER G. D., REICHERT L. E., MIDGLEY A. R., 1972. Serum follicle-stimulating hormone in sheep as measured by radioimmunoassay. *Biol. Reprod.*, **6**, 325-332.
- MC CRACKEN J. A., BAIRD D. T., GODING J. R., 1971. Factors affecting the secretion of steroids from the transplanted ovary of the sheep. *Rec. Progr. Horm. Res.*, **27**, 537-582.
- MC CRACKEN J. A., CARLSON J. C., GLEW M. E., GODING J. R., BAIRD D. T., GREEN K., SAMUELSON B., 1972. Prostaglandin F₂₂ identified as a luteolytic hormone in sheep. *Nature*, **238**, 129-134.
- MOOR R. M., ROWSON L. E. A., 1966 a. Local uterine mechanism affecting luteal function in the sheep. *J. Reprod. Fert.*, **11**, 307-310.
- MOOR R. M., ROWSON L. E. A., 1966 b. Local maintenance of the corpus luteum in sheep with embryo transferred to various isolated position of the uterus. *J. Reprod. Fert.*, **12**, 539-550.
- MOOR R. M., ROWSON L. E. A., 1966 c. The corpus luteum of the sheep: Functional relationship between the embryo and corpus luteum. *J. Endocr.*, **34**, 233-239.
- MOOR R. M., ROWSON L. E. A., 1966 d. The corpus luteum of the sheep: Effect of the removal of embryo on luteal function. *J. Endocr.*, **34**, 497-502.
- MOOR R. M., ROWSON L. E. A., HAY M. F., CALDWELL B. V., 1969. The corpus luteum of the sheep: Effect of the conceptus on luteal function at several stages during pregnancy. *J. Endocr.*, **43**, 301-307.
- MOORE N. W., ROWSON L. E. A., 1959. Maintenance of pregnancy in ovariectomized ewes by means of progesterone. *Nature*, **184**, 1410.
- NISWENDER G. D., 1972. The effect of ergocornine on reproduction in sheep. *Biol. Reprod.*, **7**, 138-139.
- PLOTKA E. D., ERB R. E., HARRINGTON R. B., 1970. Female sex steroid relationship during the oestrous cycle of the ewe. *J. Anim. Sci.*, **30**, 412-419.
- REEVES J. J., ARIMURA A., SCHALLY A. V., 1970. Serum levels of prolactin and luteinizing hormone (LH) in the ewe at various stages of the estrous cycle. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **134**, 938-942.
- ROWSON L. E. A., 1970. The evidence for luteolysin. *Br. Med. Bull.*, **26**, 14-16.
- ROWSON L. E. A., MOOR R. M., 1967. The influence of embryonic tissue homogenate infused into the uterus on the life span of the corpus luteum in sheep. *J. Reprod. Fert.*, **13**, 511-516.
- SCARAMUZZI R. J., TILLSON S. A., THORNEYCROFT I. H., CALDWELL B. V., 1971. Action of exogenous progesterone and estrogen on behavioral estrus and LH levels in the ovariectomized ewe. *Endocrinology*, **88**, 1184-1189.

- SPILMAN C. H., DUBY R. T., 1972. Prostaglandin mediated luteolytic effect of an intra-uterine device in sheep. *Prostaglandins*, **2**, 159-168.
- SHORT R. V., 1969. Implantation and the maternal recognition of pregnancy. In *Foetal anatomy*. A Ciba Fnd Symp., **2**, 31.
- SHORT R. V., MOORE N. W., 1959. Progesterone in blood : V. Progesterone and 20α hydroxypregn-4 ene-3-one in the placenta and blood of ewes. *J. Endocr.*, **19**, 288-293.
- STORMSHAK F., LEHMAN R. D., HAWK H. W., 1967. Effect of intrauterine plastic spirals and HCG on the corpus luteum of the ewe. *J. Reprod. Fert.*, **14**, 373-378.
- THORBURN G. D., BASSETT J. M., SMITH I. D., 1969. Progesterone concentration in the peripheral plasma of sheep during the oestrous cycle. *J. Endocr.*, **45**, 459-469.
- THORBURN G. D., COX R. I., CURRIE W. B., RESTALL B. J., SCHNEIDER W., 1972. Prostaglandin F concentration in the utero-ovarian venous plasma of the ewe during the oestrous cycle. *J. Endocr.*, **53**, 325-326.
- WILSON L., BUTCHER R. L., INSKEEP E. K., 1972. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the uterus of ewes during early pregnancy. *Prostaglandins*, **1**, 479-482.
- WUTTKE W., MEITES J., 1971. Luteolytic role of prolactin during the estrous cycle of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **137**, 988-991.
-