

Etude de l'efficacité de $\text{PGF}_{2\alpha}$ sur l'éjection du lait au cours du cycle sexuel de la vache

J. LABUSSIÈRE, Catherine PHILIBERT, J. F. COMBAUD, D. DOTCHEWSKI (*)

avec la participation technique de F. A. de la CHEVALERIE

*Laboratoire de la Traite, I.N.R.A.
65, rue de Saint-Brieuc, 35042 Rennes Cedex, France.
(*) Institute of Animal Breeding, Kostinbrod, Sofia, Bulgarie.*

Summary. *Study of $\text{PGF}_{2\alpha}$ effectiveness on milk ejection during the sexual cycle of the cow.*

After 30 days of lactation, 15 non-pregnant French Friesian cows were divided into groups A and B, balanced by the milk yield and lactation number of the cows.

The 7 cows of group A were given a series of intrajugular prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ (Upjohn Dinolytic) injections every morning, administered in increasing logarithmic doses (1, 4, 16, 64, 256, 1 024 μg). The aim of the experiment was to determine the minimal dose that would induce an increase in intramammary pressure (IMP) during the sexual cycle and milk let-down through a cannula in the teat cup.

The 8 cows of group B were given a single injection of 256 μg of $\text{PGF}_{2\alpha}$ every morning to determine the changes during the sexual cycle in the response parameters of IMP (latency and amplitude) or of milk let-down (latency and collected volume) through a cannula.

The following results were obtained :

1. The minimal dose of prostaglandin inducing milk let-down varied during the cycle ; it was lower (1 to 16 μg) during the luteal phase (D4 to D12) than during the perioestral phase (256 to > 1 024 μg from D - 2 to D + 3) (figs. 2, 3).
2. During daily administration of the same dose (256 μg) of $\text{PGF}_{2\alpha}$ no response was obtained during the perioestral phase, while during the luteal phase : — maximal IMP deflection reached 12 to 14 mmHg (figs. 5, 6) ; — the volume of milk ejected was on an average higher than 3 liters per quarter (figs. 5, 6) ; — the latency time between injection and let down response was about 1.8 times shorter between D10 and D12 than between D4 and D5 (fig. 7).
3. The cyclic changes in the milk ejection parameters caused by $\text{PGF}_{2\alpha}$ were closely related to the plasma progesterone level (figs. 2, 3, 5, 6). The coefficients of correlation between the progesterone level and the — threshold dose : $r = - 0.809^{**}$ (group A), — volume of ejected milk : $r = + 0.872^{***}$ (group B), — deflection amplitude : $r = + 0.805^{***}$ (group B) were always significantly higher than the threshold of 0.001.

Various hypotheses concerning the endocrine control of cyclic variations in milk let-down under the effect of $\text{PGF}_{2\alpha}$ are discussed.

Introduction.

Outre leurs effets sur la motricité des muscles lisses de l'appareil gastro-intestinal (Von Euler et Eliasson, 1967) et de l'utérus (Roberts *et al.*, 1976), il semble que les prostaglandines puissent également provoquer directement la contraction du myoépithélium mammaire. Plusieurs auteurs ont, en effet, obtenu *in vitro* l'émission du lait hors de petits cubes de mamelle après addition de PGE₁ ou de PGF_{2α} chez la rate (Batta, Gagliano et Martini, 1974a) et de PGE₁, PGE₂, PGF_{1α} ou PGF_{2α} chez la truie (McDowell, Mather et Martin, 1974).

Toutefois, les prostaglandines de type F_{2α} sont probablement capables d'agir également sur l'éjection du lait par action indirecte en induisant une décharge d'ocytocine. C'est ainsi que leur administration *in vivo* chez la vache (Curto, Baldissera-Nordio et Greppi, 1973 et 1974 ; Curto *et al.*, 1976 ; Dhondt *et al.*, 1977) chez le cobaye (McNeilly et Fox, 1971) ou chez la femme (Cobo, Rodriguez et de Villamizar, 1974) provoque selon les cas une augmentation de pression intramammaire ou un écoulement du lait à travers une canule placée dans le trayon.

Le délai important (75 à 190 s chez la vache) entre l'injection de PGF_{2α} et le début de l'éjection, plaide en faveur d'une libération de l'hormone posthypophysaire. Cette hypothèse est corroborée par les résultats de Gillespie, Brummer et Chard (1972) et de Ellendorff *et al.* (1979) qui constatent effectivement une augmentation de la concentration plasmatique d'ocytocine à la suite de l'administration respective de PGF_{2α} ou de PGE₂ chez la femme et de PGF_{2α} chez la truie.

Il importe toutefois de remarquer que quelques auteurs n'observent pas d'éjection du lait sous l'effet des prostaglandines. Tel est le cas pour PGF_{2α} chez le rat (Nathanielsz et Plant, 1974) et pour PGE₁ chez la lapine (Turker et Kiran, 1969). Certains travaux font même état d'un effet « inhibiteur » des prostaglandines dont les modalités sont encore mal connues puisque Prilusky et Deis (1976) proposent à ce sujet un blocage de la décharge d'ocytocine par PGF_{2α} chez la ratte alors que Turker et Kiran (1969) chez la lapine et Batta, Gagliano et Martini (1974b) chez la ratte, suggèrent une réduction de la sensibilité du myoépithélium à l'hormone posthypophysaire sous l'effet respectif de PGE₁ (lapine et ratte) et PGF_{2α} (ratte).

L'action des prostaglandines sur l'éjection du lait est donc probablement complexe ; on peut supposer par exemple, que l'absence d'efficacité mentionnée précédemment dépende de conditions expérimentales défectueuses mais aussi d'un environnement hormonal qui n'autorise pas l'obtention des réponses recherchées. C'est ainsi par exemple que des essais préliminaires effectués dans notre laboratoire semblent montrer chez la vache que la dose minimale de PGF_{2α} nécessaire pour obtenir l'expulsion du lait serait plus faible en phase lutéale du cycle que pendant la période qui précède ou qui suit immédiatement l'œstrus.

L'effet des prostaglandines pouvant donc dépendre de l'équilibre des hormones impliquées dans la régulation de la cyclicité, nous avons souhaité confirmer cette hypothèse en étudiant, au cours du cycle œstrien de la vache, l'évolution des réactions mammaires à la suite d'injections intrajugulaires quotidiennes de PGF_{2α}.

Matériel et méthodes.

1. *Protocole expérimental.* — Après 30 jours de lactation en moyenne (de 12 à 45 jours), 15 vaches Française Frisonne Pie Noire, non gestantes, sont réparties en 2 lots (A et B) équilibrés au regard de leur production laitière (A = $24,3 \pm 0,9$ l/jour ; B = $24,3 \pm 1,1$ l/jour) et de leur numéro de lactation ⁽¹⁾ (A = $3,9 \pm 0,8$; B = $3,9 \pm 0,7$).

— *Lot A* : L'objectif est de suivre au cours du cycle sexuel, l'évolution de la dose minimale des PGF_{2 α} (Dynolytic, Upjohn (2)) susceptible de provoquer une augmentation de pression intra-mammaire (PIM) et un écoulement du lait à travers une canule placée dans le trayon.

A cette fin, les 7 vaches de ce lot reçoivent tous les matins (sauf le dimanche) une série d'injections intrajugulaires de prostaglandine F_{2 α} synthétique administrée en doses logarithmiques croissantes (1, 4, 16, 256, 1 024 μ g) jusqu'à l'obtention des réponses citées ci-dessus. Le produit est dilué dans une solution stérile de NaCl 9 p. 1 000 et injecté dans un volume de 2 ml.

— *Lot B* : L'objectif est de suivre, au cours du cycle sexuel, et sous l'effet d'une dose constante de PGF_{2 α} (256 μ g), l'évolution de quelques paramètres caractérisant la réponse de PIM (latence, amplitude...) et l'éjection du lait à travers une canule (latence, volume recueilli...). La fréquence et les modalités d'injections sont les mêmes que pour le lot A. Sur les lots A et B, les enregistrements sont réalisés quotidiennement pendant un cycle et demi, après synchronisation préalable des ovulations (cf paragraphe 2). Toutefois, sur 4 vaches du lot B (n^{os} 102, 120, 155 et 132), les injections de 256 μ g de PGF_{2 α} ont été poursuivies pendant 2 semaines afin de tester l'influence d'une imprégnation progestative prolongée. A cette fin, sur chacun de ces animaux un implant de 6 mg de SC 21009 (Intervet) est placé sous la peau de l'oreille le 13^e jour du cycle suivant le cycle induit. Il est remplacé après 7 jours par un nouvel implant qui est retiré après une semaine.

2. *Synchronisation des cycles et contrôle des chaleurs.* — Afin de bien préciser les stades du cycle auxquels les mesures sont effectuées, toutes les ovulations sont maîtrisées au préalable par un traitement de synchronisation consistant en :

- une pose d'un implant de 6 mg de Norgestomet (SC 21009, Intervet) accompagnée d'une injection intramusculaire de 5 mg de Valériate d'œstradiol (Intervet) et de 3 mg de Norgestomet. Cet implant est retiré 9 jours complets plus tard et ce jour est appelé J 0 ;

- une injection intramusculaire de 400 UI de PMSG (Intervet) et 500 μ g de cloprostenol (Estrumate, ICI Pharma) 2 jours avant le retrait de l'implant.

Le contrôle des chaleurs est réalisé par observation des animaux 3 fois par jour à 7 h 30, 14 h et 20 h depuis le jour du retrait de l'implant jusqu'à l'apparition et la disparition de l'œstrus.

(1) Les vaches en 1^e, 2^e, 3^e lactation portent respectivement les numéros d'ordre 1, 2, 3, etc...

(2) Il s'agit d'un sel de trométhamine de la PGF_{2 α} naturelle ou partiellement synthétique.

La fin du cycle induit et les retours en chaleur sont repérés de la même façon.

3. *Pose du cathéter dans la veine jugulaire.* — Pour faciliter les injections, un cathéter de polyéthylène PE-90, \varnothing 0,86-1,27 mm (Clay Adams, Intramedic) est introduit sur 30 cm dans la veine jugulaire de chaque vache, au travers d'une aiguille siliconée à paroi mince, quelques jours avant le début de l'expérience. Ce cathéter reste en place 30 à 40 jours ; afin d'éviter son obstruction, il est rempli, après chaque enregistrement de 0,6 ml, d'une solution anticoagulante d'héparine (5 000 UI/ml, Choay).

4. *Mesure de la pression intramammaire (PIM) et du lait éjecté.* — Sur tous les animaux contrôlés, la traite du matin est retardée et n'est effectuée qu'après les enregistrements de PIM et les mesures du lait éjecté, qui ont lieu entre 9 h et 11 h 30.

— *Enregistrements de PIM :* Un cathéter de polyéthylène (Intramedic, Clay Adams PE 190, \varnothing 1,19 MM, 170 mm) est introduit dans le trayon arrière gauche afin que son extrémité affleure au niveau de la citerne (2 à 3 cm environ). L'autre extrémité est reliée à un capteur de pression (Hewlett Packard, type 1280 C) placé approximativement au même niveau que la partie supérieure du trayon. Un enregistreur (Hewlett Packard type 7754 A) équipé d'un préamplificateur (HP modèle 8805 B) transcrit la pression sur un papier millimétré. Un déclencheur à distance permet de noter le moment de l'injection.

Les critères mesurés sont représentés figure 1.

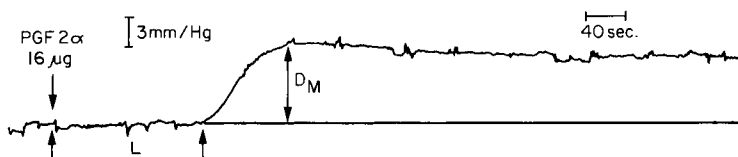


FIG. 1. — Augmentation de pression intramammaire après administration intrajugulaire de $\text{PGF}_{2\alpha}$. Définition des paramètres mesurés. L : latence (en secondes) entre l'injection et le début de l'accroissement de pression. D_M : déflexion maximale (en mm de Hg) = écart entre le niveau de pression avant l'injection (niveau de base) et celui atteint au maximum après l'injection.

— *Mesures sur le lait éjecté :* Chaque jour d'enregistrement, environ 1 h avant le début de l'expérience, soit vers 8 h, une canule stérile (Bykanula, Vétoquinol) est introduite dans le trayon arrière droit de chaque vache. Elle est posée avec délicatesse pour ne pas induire de réflexe prématuré d'éjection du lait et est retirée à la fin des mesures.

Quelques minutes avant le début des injections de $\text{PGF}_{2\alpha}$, le lait citernal est totalement évacué par la canule. Le lait alvéolaire s'écoulant ultérieurement, en réponse à l'administration de $\text{PGF}_{2\alpha}$, permet de définir 2 paramètres : — le temps de latence l (en secondes) correspond au délai séparant le début de l'injection de l'arrivée des premiers jets de lait au niveau de la canule ; — le volume de lait (V en ml) recueilli est mesuré à l'éprouvette.

5. *Dosages de la progestérone.* — Pendant toute la durée de l'expérience, une prise de sang journalière est effectuée sur chaque vache à 14 h (jour du retrait de l'implant compris) dans la veine de la queue à l'aide d'un vacutainer hépariné de 10 ml. Celui-ci est immédiatement centrifugé pendant 15 min. à 3 000 tours/min. et le sérum surnageant est soumis au dosage radioimmunologique de la progestérone (Yenikoye *et al.*, 1981).

Résultats.

1. Efficacité de la $PGF_{2\alpha}$ sur l'éjection du lait au cours du cycle œstrien de la vache.

— *Evolution de la dose minimale capable d'induire une éjection du lait (lot A).* — La dose seuil de $PGF_{2\alpha}$, capable de provoquer une augmentation de pression intra-mammaire, évolue au cours du cycle d'une façon identique sur les 7 vaches du lot A (fig. 2) : l'éjection du lait est obtenue avec une dose beaucoup

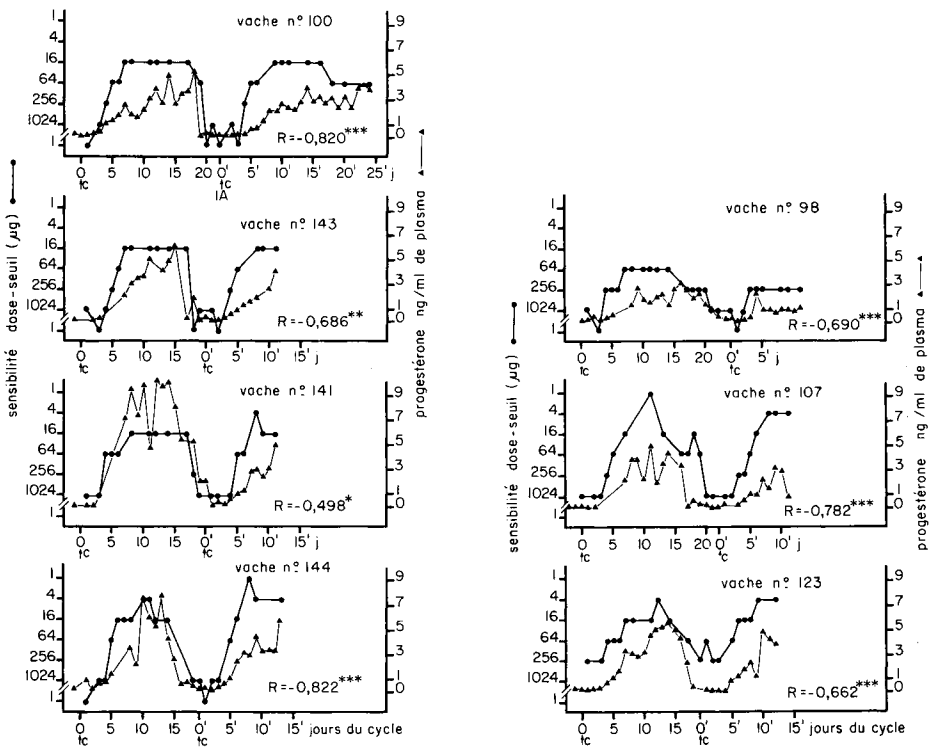


FIG. 2. — *Evolutions comparées de la progestérone plasmatique et de la dose minimale de $PGF_{2\alpha}$ capable de provoquer une augmentation de pression intramammaire.* Courbes individuelles des 7 vaches du lot A. — c : chaleurs, IA : insémination artificielle, R : coefficient de corrélation entre dose seuil et progestérone plasmatique : * significatif au niveau 0,05 ; ** significatif au niveau 0,01 ; *** significatif au niveau 0,001.

plus faible pendant la phase lutéale (1 à 16 μg) que pendant la phase périœstrale (256 à ≥ 1024 μg).

La courbe moyenne, présentée sur la figure 3 indique en effet que la sensibilité à la $\text{PGF}_{2\alpha}$ est minimale pendant environ 6 jours, c'est-à-dire entre le 2^e jour qui précède et le 3^e jour qui suit l'œstrus (J - 2 à J + 3). Elle croît ensuite régulièrement pour atteindre son maximum vers le milieu du cycle (J + 11, J + 12).

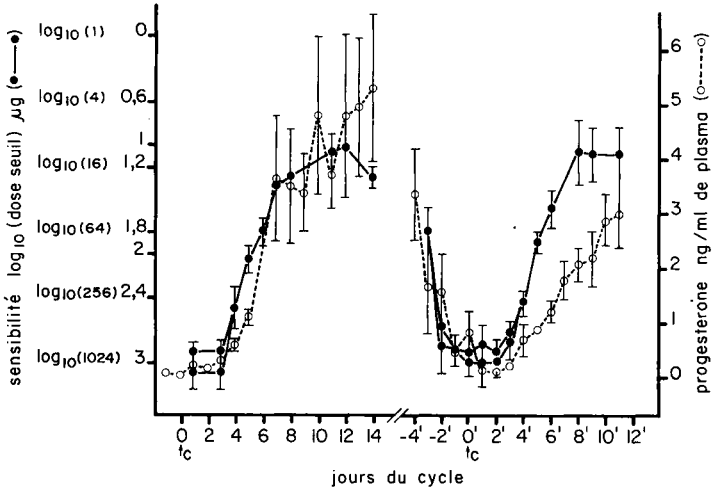


FIG. 3. — Evolutions comparées de la progestérone plasmatique et de dose minimale de $\text{PGF}_{2\alpha}$ capable de provoquer une augmentation de la pression intramammaire. Courbes moyennes sur les 7 vaches du lot A. — c : chaleurs.

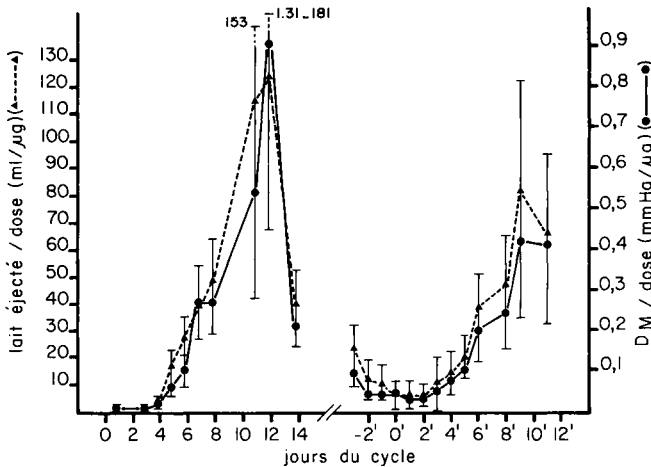


FIG. 4. — Evolution de l'amplitude des réponses d'éjection du lait lors de l'administration de la dose seuil de $\text{PGF}_{2\alpha}$. Les courbes sont calculées sur les 7 vaches du lot A. La déflexion maximale (DM) et le volume de lait éjecté sont rapportés au μg de $\text{PGF}_{2\alpha}$ injecté. Amplitudes exprimées : soit en mm de Hg de déflexion de PIM, soit en ml de lait éjecté. — c : chaleurs.

— *Evolution de l'amplitude des réponses obtenues lors de l'injection de la dose seuil de $PGF_{2\alpha}$ (lot A).* — L'éjection du lait est obtenue avec des doses en moyenne 91 fois plus faibles en phase lutéale que pendant l'œstrus (J 12/J -2 à J +3) ; en outre (fig. 4) les amplitudes des réponses sont beaucoup plus fortes (en moyenne 130 fois) pendant le diœstrus que lors du proœstrus, de l'œstrus ou du début du métoœstrus. La combinaison de ces deux rapports d'efficacité de $PGF_{2\alpha}$, révèle donc que la sensibilité d'éjection du lait est considérablement accrue chez la vache, entre le début et la moitié du cycle sexuel.

— *Evolution, au cours du cycle sexuel, des paramètres des réponses obtenues lors de l'administration quotidienne d'une dose constante (256 μg) de $PGF_{2\alpha}$ (lot B).* — Lors de l'administration quotidienne d'une même dose de $PGF_{2\alpha}$ (256 μg), aucune réponse ne peut être obtenue pendant la période péri-œstrale (J -2 à J +3) alors que pendant la phase lutéale :

- la déflexion maximale (D_M) peut atteindre 12 à 14 mm Hg (fig. 5 et 6) ;
- la quantité de lait éjecté dépasse en moyenne 3 litres (fig. 5 et 6) ;

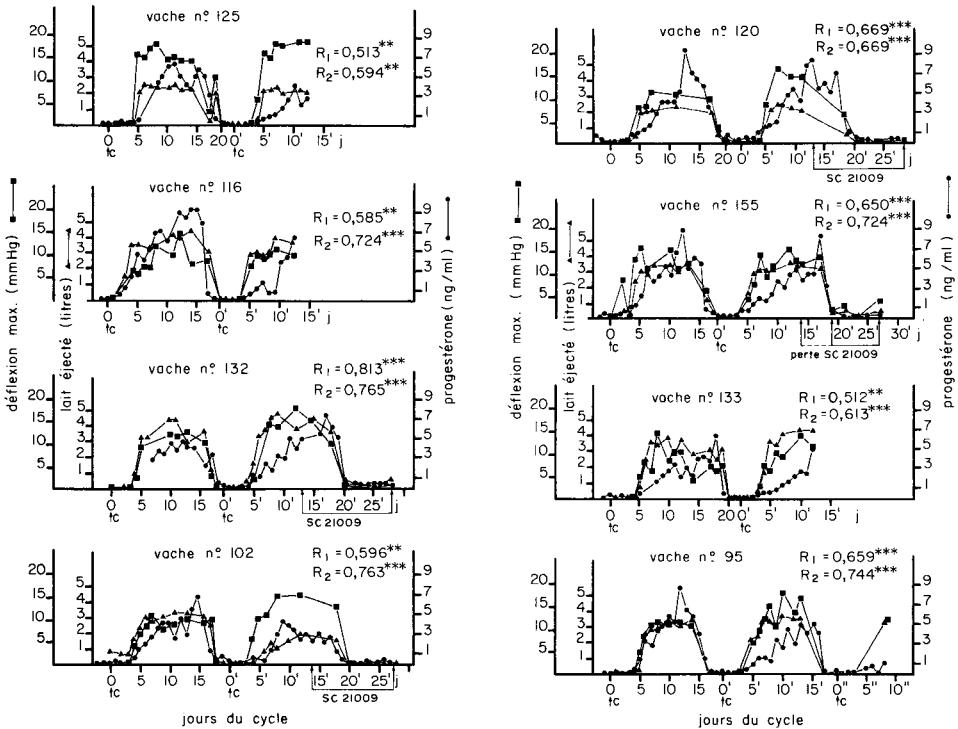


FIG. 5. — *Evolutions comparées de la progestérone plasmatique, de la déflexion maximale de pression intramammaire et du volume de lait éjecté après l'administration quotidienne de 256 μg de $PGF_{2\alpha}$.* Courbes individuelles des 8 vaches du lot B. — c : chaleurs, R_1 : coefficient de corrélation entre progestérone et déflexion maximale, R_2 : coefficient de corrélation entre progestérone et volume de lait éjecté ; * significatif au niveau 0,05 ; ** significatif au niveau 0,01 ; *** significatif au niveau 0,001.

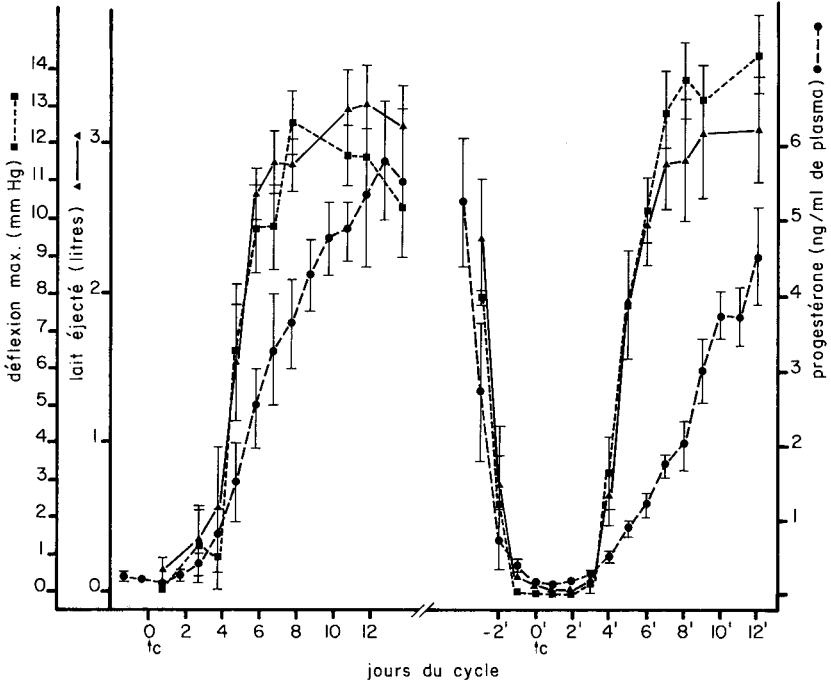


FIG. 6. — Evolutions comparées de la progestérone plasmatique, de la déflexion maximale de pression intramammaire et du volume de lait éjecté après l'administration quotidienne de 256 μg de $\text{PGF}_{2\alpha}$. Courbe moyenne sur les 8 vaches du lot B. — c : chaleurs.

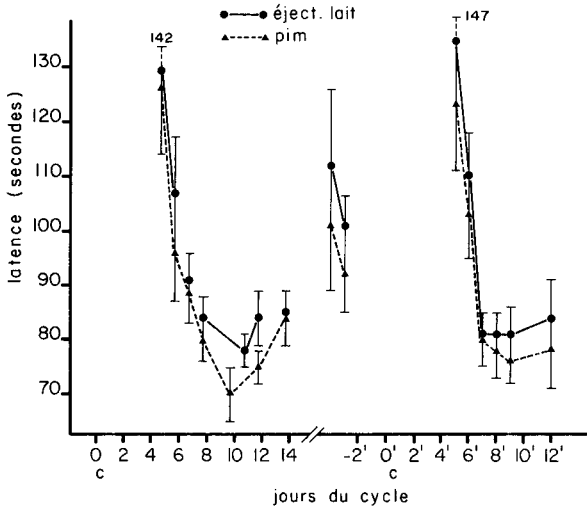


FIG. 7. — Evolution du temps de latence entre l'injection de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (256 μg) et l'augmentation de pression intramammaire ou l'apparition des premiers jets de lait éjecté. Courbes moyennes sur les 8 vaches du lot B. — Dans le cas d'absence d'éjection, la latence n'a pu être calculée. Ceci explique les interruptions sur les 2 tracés ; pim : pression intramammaire.

— le délai nécessaire pour obtenir une réponse est 1,8 fois plus court entre J10 et J12 qu'entre J4 et J5 (fig. 7). Notons toutefois que l'écoulement du lait survient en moyenne 8 à 10 secondes plus tard que l'augmentation de PIM. La comparaison par valeur appariée révèle une valeur de t de 0,905 qui est significative au seuil 0,05.

2. *Relations entre le taux de progestérone plasmatique et les réponses d'éjection du lait induites par $PGF_{2\alpha}$.* — La courbe de progestérone plasmatique évolue au cours du cycle :

a) d'une façon similaire à celle des volumes de lait éjecté et à celle de l'amplitude de pression intramammaire observée sous l'effet de l'administration d'une même dose (256 μg) de $PGF_{2\alpha}$ (lot B, fig. 5 et 6) ;

b) d'une façon inverse à celle des doses nécessaires pour provoquer une éjection du lait (lot A, fig. 2 et 3) puisque celles-ci sont fortes ($> 1\ 024\ \mu\text{g}$) lorsque le taux de progestérone est inférieur à 1 ng/ml et deviennent plus faibles ($< 16\ \mu\text{g}$) lorsque celui-ci s'élève à 4 ou 5 ng/ml. Les coefficients de corrélation calculés entre ces différents paramètres, sur les valeurs moyennes des lots A et B, sont très élevés et toujours significatifs au-delà du seuil 0,001.

Il faut noter non seulement les corrélations obtenues entre la concentration en progestérone et :

- la dose seuil (lot A) $r = -0,809^{***}$,
- le volume de lait éjecté (lot B) $r = +0,872^{***}$,
- l'amplitude de la déflexion (lot B) $r = +0,805^{***}$,

mais aussi l'excellente liaison entre le volume de lait éjecté et la déflexion de PIM ($r = 0,978^{***}$).

Lorsque les corrélations ne sont plus calculées intra-lots mais intra-vaches, les coefficients, présentés sous chaque représentation graphique, sont un peu

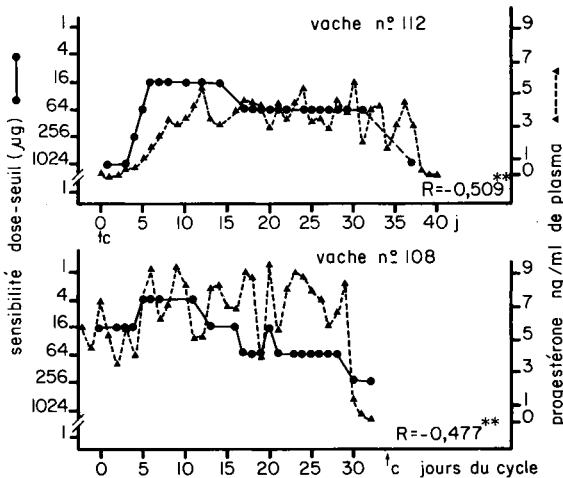


FIG. 8. — Evolution comparée de la progestérone plasmatique et de la dose minimale de $PGF_{2\alpha}$ capable de provoquer une augmentation de pression intramammaire chez 2 vaches présentant une anomalie de cyclicité (corps jaune persistant). — c : chaleurs.

plus faibles (bien que pratiquement tous significatifs au-delà d'un seuil au moins égal ou supérieur à 0,01), mais traduisent tous le même phénomène.

Il serait cependant prématuré de conclure à un rôle déterminant de la progestérone sur la sensibilité d'éjection du lait à la $\text{PGF}_{2\alpha}$ bien qu'il soit intéressant de remarquer que ce stéroïde est capable de maintenir l'obtention de réponses avec de faibles doses de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (de 4 à 64 μg) chez les 2 animaux présentant des corps jaunes persistants (vaches n^{os} 108 et 112, fig. 8). Par contre, la pose d'un implant de SC 21009 n'empêchant pas la diminution de sensibilité à la $\text{PGF}_{2\alpha}$ chez les vaches n^{os} 102, 120, 132 et 155 (fig. 5), il faut peut-être en conclure que les deux progestagènes (progestérone et SC 21009) n'ont pas la même action de modulation sur l'éjection du lait induite par la $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Discussion.

Comme l'avaient déjà observé Curto *et al.* (1973, 1974, 1976) et Dhondt *et al.* (1977) chez la vache, Cobo, Rodriguez et de Villamizar (1974) chez la femme et McNeilly et Fox, (1971) chez le cobaye, nous avons également constaté que l'administration intrajugulaire de $\text{PGF}_{2\alpha}$ provoque chez la vache une éjection du lait visualisée, dans notre cas, par un écoulement du lait à travers une canule ou par un accroissement de pression intramammaire (PIM).

Nos résultats montrent clairement que les doses de $\text{PGF}_{2\alpha}$ nécessaires pour provoquer l'éjection du lait, varient au cours du cycle sexuel. Elles sont environ 100 fois plus faibles pendant la phase lutéale que pendant la période péri-œstrale et l'amplitude des réponses par μg de $\text{PGF}_{2\alpha}$ est en outre beaucoup plus forte au milieu du cycle qu'au début ou à la fin de celui-ci. En admettant que l'enregistrement de pression intramammaire puisse être assimilé à une méthode isométrique (changement de tension à volume de lait constant) et la mesure de l'écoulement à une méthode isotonique (changement de volume à charge constante), il importe de remarquer l'excellente concordance des résultats obtenus avec ces deux techniques sous l'effet des injections quotidiennes de $\text{PGF}_{2\alpha}$.

La similitude des tracés (PIM) obtenus avec $\text{PGF}_{2\alpha}$ et l'ocytocine (fig. 9), mais aussi le délai plus important qui sépare l'injection du début de la réponse (95 et 12 s respectivement pour les 2 substances) suggèrent que $\text{PGF}_{2\alpha}$ pourrait induire la décharge de l'hormone posthypophysaire. Bien que cette hypothèse soit étayée par les travaux de Gillespie, Brummer et Chard (1972) et d'Ellendorf (1978) qui ont effectivement constaté que l'administration de $\text{PGF}_{2\alpha}$ entraînait une élévation du taux plasmatique d'ocytocine, il importe de bien souligner que nous n'avons malheureusement pas isolé et dosé cette hormone et qu'il y a lieu de ne

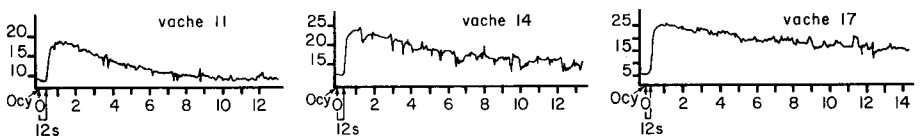


FIG. 9. — Augmentation de pression intramammaire après administration intrajugulaire de 0,5 UI d'ocytocine (Syntocynon Sandoz).

pas écarter : — la participation d'autres substances susceptibles de provoquer la contraction du myoépithélium et dont la libération serait induite par $\text{PGF}_{2\alpha}$; — l'intervention directe de $\text{PGF}_{2\alpha}$ sur le tissu mammaire comme l'ont prouvé *in vitro* Batta, Gagliano et Martini (1974a) chez la rate ou McDowell, Mather et Martin (1974) chez la truie.

Une analyse plus complète des modalités d'action (hypophysaire ou mammaire) de $\text{PGF}_{2\alpha}$ sur l'éjection du lait exigerait donc qu'au cours du cycle sexuel : — soit mesuré le niveau d'ocytocine éventuellement libéré par l'administration de $\text{PGF}_{2\alpha}$; — soit comparée *in vivo* et *in vitro* la contraction du myoépithélium sous l'effet de ces 2 agonistes. En effet, les techniques que nous avons utilisées ne permettent d'enregistrer qu'un phénomène global : l'éjection du lait. Il nous est ainsi difficile de savoir si la variation d'efficacité de $\text{PGF}_{2\alpha}$ au cours du cycle, dépend de l'aptitude plus ou moins grande du complexe hypothalamo-hypophysaire à libérer l'ocytocine ou de celle des cellules myoépithéliales à se contracter sous l'effet de cette hormone ou sous celui des PG injectées. L'imprécision sur la localisation centrale ou périphérique de l'impact des prostaglandines rend d'autant plus délicate l'interprétation de la régulation endocrinienne de leur efficacité au cours du cycle.

Compte tenu des excellentes corrélations entre l'évolution cyclique des paramètres de l'éjection induite par $\text{PGF}_{2\alpha}$ et celle du taux plasmatique de progestérone, on est en droit de supposer que cette hormone favorise l'efficacité des prostaglandines injectées. Pour conforter cette hypothèse, il importe également de rappeler que le maintien de la sécrétion lutéale chez les vaches présentant un corps jaune persistant, entretient la sensibilité qui normalement s'effondre à la fin du cycle sexuel.

Ainsi, peut-on envisager que la progestérone facilite la mise en place des récepteurs à $\text{PGF}_{2\alpha}$ au niveau posthypophysaire ou ceux à $\text{PGF}_{2\alpha}$ et à l'ocytocine au niveau mammaire. Toutefois, aucun argument expérimental ne permet actuellement de l'affirmer.

Bien au contraire, la progestérone est généralement connue pour son rôle d'inhibition sur l'installation des récepteurs au niveau de différents organes tels que l'utérus (Nissenson, Flouret et Hechter, 1978) ou la mamelle (Djiane et Durand, 1977) mais on ne peut en se basant sur les effets connus d'une hormone dans un contexte déterminé postuler une action similaire de cette même hormone sur un organe différent. Pour les mêmes raisons, il est actuellement difficile d'expliquer le rôle éventuel des œstrogènes sur les variations d'efficacité d'éjection du lait de $\text{PGF}_{2\alpha}$.

On sait en effet (Djiane, 1980) que les œstrogènes peuvent faciliter la mise en place de certains récepteurs après un délai de quelques jours et on pourrait donc admettre que l'efficacité croissante de $\text{PGF}_{2\alpha}$ constatée chez la vache 3 ou 4 jours après le début du cycle est la conséquence du pic d'œstrogènes responsable des chaleurs. Apfelbaum et Taleisnik (1977) ou Hedge (1977) ont à cet égard montré que ces stéroïdes stimulaient l'action de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ sur la libération de la prolactine et il importe également de rappeler que Soloff (1975), Roberts *et al.* (1976) ou Nissenson, Flouret et Hechter (1978) ont décrit une augmentation du nombre de récepteurs à l'ocytocine sur le muscle utérin pendant les chaleurs ou à l'approche

de la parturition lorsque le taux d'œstrogènes s'élève (Alexandrova et Soloff, 1980). Il n'en reste pas moins vrai que, dans notre cas, la sensibilité aux prostaglandines s'avère être la plus faible pendant la période périœstrale et nos résultats auraient surtout tendance à confirmer les observations : *a*) de Powell, Hammarstrom et Samuelson (1974) selon lesquelles l'œstradiol *in vitro*, inhibe la liaison des prostaglandines sur ses propres récepteurs ; *b*) de Barowicz et Styczynski (1978) qui signalent que la quantité d'ocytocine déchargée pendant la traite de la vache serait 25 fois plus faible pendant les chaleurs que deux jours après celles-ci ; *c*) de Bruce, Cofre et Ramirez (1973) qui observent une réduction de l'effet d'éjection du lait de l'ocytocine après la pose d'un implant d'œstradiol-17 β sur des mamelles de rate.

La faible sensibilité aux prostaglandines étant observée non seulement quand le taux d'œstrogènes circulant est élevé mais également lorsqu'apparaissent les décharges cycliques de LH et de LTH, il est également possible que ces 2 hormones hypophysaires réduisent, au niveau hypothalamo-hypophysaire ou mammaire, le nombre et l'affinité des récepteurs aux prostaglandines.

L'éventualité d'une action inhibitrice de LH s'appuie sur les travaux de Hichens *et al.* (1974) ou de Henderson et Natty (1977) qui expliquent l'absence de lutéolyse pendant les premiers jours de vie du corps jaune par une interaction entre LH et PGF_{2 α} . Selon ces auteurs, l'utilisation des récepteurs à LH préviendrait toute liaison de la prostaglandine sur ses propres récepteurs. Il est en effet envisageable de spéculer sur l'existence d'une « balance » de régulation entre LH et PGF_{2 α} puisqu'au niveau ovarien, la sécrétion de PGF_{2 α} augmente sous l'effet de LH (Makris et Ryan, 1975 ; Bauminger et Lindner, 1974) alors que l'injection de prostaglandines de la série F s'accompagne d'une diminution des récepteurs à LH sur le corps jaune de rate (Haour et Lang, 1979).

Enfin, en ce qui concerne la prolactine, on peut rappeler que cette hormone est généralement connue pour inhiber le fonctionnement de l'axe « hypothalamus-hypophyse-ovaire ». Ainsi, selon Lauderdale (1972) ou Hafs *et al.* (1975), l'insensibilité du corps jaune aux PG exogènes au cours des premiers jours du cycle, résulterait du blocage de leurs récepteurs par la LTH dont le niveau plasmatique est alors particulièrement élevé. L'hyperprolactinémie observée au moment de l'ovulation (Kann, 1971) pourrait donc justifier la faible efficacité de PGF_{2 α} observée pendant cette période ou pendant celle de l'anoestrus saisonnier de la brebis (Labussière, 1981) lorsque le taux plasmatique de LTH s'accroît (Ravault, 1976).

Pour conclure, on peut supposer que les variations d'efficacité de PGF_{2 α} sur l'éjection du lait dépendent de la variation du nombre de ses récepteurs post-hypophysaires ou mammaires. On sait, en effet, depuis les travaux de Rao *et al.* (1979) que sur les corps jaunes de la vache, les liaisons spécifiques à PGF_{2 α} augmentent progressivement entre J3 et J20 pour ensuite régresser entre J21 et J24 mais on sait également que leur affinité est environ 200 fois plus faible à J13 qu'à J20. Une évolution identique n'est donc pas à écarter au niveau des sites de décharge de l'ocytocine ou au niveau mammaire, mais nous avons vu que les mécanismes endocriniens de régulation du nombre de ces récepteurs restaient encore obscurs et qu'un même signal hormonal peut être décodé différemment et parfois de façon opposée selon le type d'organe cible.

Il paraît donc opportun de prolonger les expérimentations que nous venons de rapporter sur des animaux ovariectomisés, supplémentés séparément ou simultanément, par des doses variables d'œstradiol ou de progestérone. La modification du taux de LH (stimulation ou blocage de la décharge respectivement par LH-RH et des progestagènes) et l'utilisation de sujets hyper- ou hypoprolactinémiques (CB 154) devraient également fournir de précieuses indications sur les variations d'efficacité de $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Enfin, il importera également à cet égard, de ne pas écarter l'influence des prostaglandines elles-mêmes, puisqu'il apparaît de plus en plus évident dans différents systèmes endocriniens (Richards, 1975 ; Conti *et al.*, 1976 ; Haour et Saer, 1977 ; Hsueh, Dufau et Catt, 1976) que le nombre des récepteurs d'une hormone peut être modulé par cette même hormone. C'est ainsi que les prostaglandines endogènes déchargées en fin de phase lutéale pourraient provoquer une réduction du nombre de leurs récepteurs et entraîner une « désensibilisation » de l'animal au moment où précisément nous constatons que les prostaglandines exogènes s'avèrent peu actives (Powell, Hammarstrom et Samuelson, 1974).

Reçu en février 1981.
Accepté en août 1981.

Remerciements. — Nous tenons à remercier Mesdames Briand et Philibert, ainsi que Messieurs Y. Gauchet, C. Hiard, J. Le Bail, E. Legendre et E. Lescouet pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée lors de la réalisation de ce travail.

Références

- ALEXANDROVA M., SOLOFF M., 1980. Oxytocin receptors and parturition, 1. Control of oxytocin receptor concentration in the rat myometrium at term. *Endocrinology*, **106**, 730-735.
- APPELBAUM M. E., TALEISNIK S., 1977. Influence of oestrogen administration *in vivo* and *in vitro* on the release and synthesis of prolactin from incubated pituitaries. *Acta endocrinol.*, **86**, 714-721.
- BAROWICZ T., STYCZYNSKI H., 1978. The effect of the milking process on oxytocic activity in the blood plasma of cows during oestrus. *Acta physiol. pol.*, **29**, 297-299.
- BATTA S. K., GAGLIANO P. G., MARTINI L., 1974a. Effect of prostaglandins E_1 and $\text{F}_{2\alpha}$ on the isolated mammary gland of nursing rats. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **146**, 912-917.
- BATTA S. K., GAGLIANO P. G., MARTINI L., 1974b. Effects of prostaglandins E_1 and $\text{F}_{2\alpha}$ on milk yield in lactating rats. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **146**, 1003-1005.
- BAUMINGER S., LINDNER H. R., 1974. Effect of gonadotropins on prostaglandin production in the rat ovary. *J. Steroid Biochem.*, **5**, 402.
- BRUCE J. D., COFRE X., RAMIREZ V. D., 1973. Lactation and intra-mammary pressure in rats bearing oestrogen, progesterone or norethindrone mammary implants ; effects of oxytocin. *Acta endocrinol.*, **73**, 713-720.
- COBO E., RODRIGUEZ A., DE VILLAMIZAR M., 1974. Milk-ejecting activity induced by prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **118**, 831-836.
- CONTI M., HARDWOOD J., HSUEH A., DUFAU M. L., CATT K. J., 1976. Gonadotropin induced loss of hormone receptors and desensitization of adenylate cyclase in the ovary. *J. biol. Chem.*, **251**, 7729-7731.
- CURTO G. M., BALDISSERA-NORDIO C., GREPPI G. F., 1973. Attività masteomotoria della prostaglandina $\text{PGF}_{2\alpha}$ nella bovina. *Riv. Zootech. Vet.*, **1**, 77-78.

- CURTO G. M., BALDISSERA-NORDIO C., GREPPI G. F., 1974. Sull'attività masteomotoria della PGF_{2α} nella bovina. *Atti. Soc. ital. Sci. vet.*, **28**, 581-583.
- CURTO G. M., BALDISSERA-NORDIO C., RUFFINI CASTROVILLI C., GREPPI G. F., UCCELLI S., 1976. Attività masteocinetica della prostaglandina PGF_{2α} in confronto a quella della ossitocina. *Riv. Zootech. Vet.*, **2**, 163-171.
- DHONT G., HOUVENAGHEL A., PEETERS C., JOCHLE W., 1977. Effect of PGF_{2α} and PGE₂ on milk ejection, blood pressure and blood flow through the mammary artery in the cow. *Prostaglandins*, **13**, 1185-1199.
- DJIANE J., 1980. Communication personnelle.
- DJIANE J., DURAND Ph., 1977. Prolactin-progesterone antagonism in self regulation of prolactin receptors in the mammary gland. *Nature*, **226**, 641-643.
- ELLENDORFF F., FORSLING M., PARVIZI N., WILLIAMS H., TAVERNE M., SMIDT D., 1979. Plasma oxytocin and vasopressin concentrations in response to prostaglandin injection into the pig. *J. Reprod. Fertil.*, **56**, 573-577.
- GILLESPIE A., BRUMMER H. C., CHARD T., 1972. Oxytocin release by infused prostaglandin. *Br. Med. J.*, **1**, 543-544.
- HAFS H. D., LOUIS T. M., STELLFUG J. W., CONVEX E. M., BRITT J. H., 1975. Blood LH after prostaglandins F_{2α} in diestrous and ovariectomized cattle. *Prostaglandins*, **10**, 1001-1009.
- HAOUR F., LANG B., 1979. Rôle de récepteurs hormonaux dans la régulation du corps jaune. *Ann. Endocrinol.*, **40**, 264-276.
- HAOUR F., SAEZ J. M., 1977. Regulation by HCG of gonadotropins receptors in testicular Leydig cells. Evidence for a « down regulation ». *Mol. cell. Endocrinol.*, **7**, 17-24.
- HEDGE G. A., 1977. Roles for prostaglandins in the regulation of anterior pituitary secretion. *Life Sci.*, **20**, 17-34.
- HENDERSON K. M., NATTY K. P. Mc, 1977. A possible interrelationship between gonadotropin stimulation and prostaglandin F_{2α} inhibition of steroidogenesis by granulosa luteal cells *in vitro*. *J. Endocr.*, **73**, 71-78.
- HICHENS H., GRINWICH D. L., BEHRMAN H. R., 1974. PGF_{2α}-induced loss of corpus luteum gonadotrophine receptors. *Prostaglandins*, **7**, 449-458.
- HSUEH A. J. W., DUFAU M. L., CATT K. J., 1976. Regulation of luteinizing receptors in testicular interstitial cells by gonadotropin. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **72**, 1145-1152.
- KANN G., 1971. Dosage radio-immunologique de la prolactine plasmatique chez les ovins. *C. R. Acad. Sci. Paris, sér. D*, **272**, 2808-2811.
- LABUSSIÈRE J., 1981. Effet de la prostaglandine F_{2α} sur l'éjection de lait chez la brebis et chez la vache (à paraître).
- LAUDERDALE J. W., 1972. Effects of prostaglandins F_{2α} on pregnant and oestrous cycle of cattle. *J. anim. Sci.*, **35**, 246.
- McDOWELL W. S., MATHER E. C., MARTIN C. E., 1974. The effect *in vitro* of prostaglandins with oxytocin on the milk-ejection activity of lactating sow mammary tissue. *J. Reprod. Fertil.*, **40**, 229-233.
- McNEILLY A. S., FOX C. A., 1971. The effect of prostaglandins on the guinea pig mammary gland. *J. Endocr.*, **51**, 603-604.
- MAKRIS A., RYAN K. J., 1975. Progesterone, androstenedione, testosterone, estrone and estradiol synthesis in hamster ovarian follicles cells. *Endocrinology*, **96**, 694-701.
- NATHANIELSZ P. W., PLANT G. T., 1974. Demonstration of effect of nucleotide phosphodiesterase and prostaglandin F_{2α} on oxytocin-induced milk ejection in the anaesthetized rat with simultaneous recording of intra-uterine pressure. *J. Physiol.*, **242**, 54-55.
- NISSSENSON R., FLOURET G., HECHTER O., 1978. Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. *Proc. nat. Acad. Sci.*, **75**, 2044-2048.
- POWELL W. S., HAMMARSTROM S., SAMUELSON B., 1974. Prostaglandin F_{2α} receptor in ovine corpora lutea. *Euro. J. Biochem.*, **41**, 103-107.
- PRILUSKY J., DEIS R. P., 1976. Inhibitory effect of prostaglandin F_{2α} on oxytocin release and on milk ejection in lactating rats. *J. Endocr.*, **69**, 395-399.

- RAO C.V., ESTERGREEN V. L., CARMAN F. R., MOSS G. E., 1979. Receptors for gonadotrophin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ in bovine corpora lutea of early, mid and late luteal phase. *Acta endocrinol.*, **91**, 529-537.
- RAVAULT J. P., 1976. Prolactin in the ram. Seasonal variations in the concentration of blood plasma from birth until three years old. *Acta Endocrinol.*, **83**, 720-725.
- RICHARDS J. S., 1975. Estradiol receptor content in rat granulosa cells during follicular development : modification by estradiol and gonadotropins. *Endocrinology*, **97**, 1174-1184.
- ROBERTS J. S., CRACKEN J. A., GAVANGAN J. E., SOLOFF M., 1976. Oxytocin-stimulated release of prostaglandin $F_{2\alpha}$ from ovine endometrium *in vitro* : correlation with estrous cycle and oxytocin-receptor binding. *Endocrinology*, **99**, 1107-1114.
- SOLOFF M. S., 1975. Uterine receptor for oxytocin effects of estrogen. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **65**, 205.
- TURKER R. K., KIRAN B. K., 1969. Interaction of prostaglandin E_1 with oxytocin on mammary gland of the lactating rabbit. *J. Pharm.*, **8**, 377-379.
- VON EULER U. S., ELIASSON R., 1967. Biological effects of prostaglandins, 61-137. In G. DESTEVENS. *Prostaglandins*, vol. **8**, Acad. Press New York.
- YENIKOYE A., MARIANA J. C., LEY J. P., JOLIVET E., TERQUI M., LEMON-RESPLANDY M., 1981. Modèle mathématique de l'évolution de progestérone chez la vache : application et mise en évidence de différence entre traces. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **21**, 561-575.
-