

Effets des prostaglandines $\text{PGF}_{2\alpha}$ sur l'éjection du lait de la brebis. Conséquences de l'ovariectomie accompagnée ou non d'une complémentation œstroprogestative

J. LABUSSIÈRE, V. EYI NGUI, J. F. COMBAUD

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

Laboratoire de la Traite, I.N.R.A.,
65, rue de St-Brieuc, 35042 Rennes Cédex, France.

Summary. *Effects of $\text{PGF}_{2\alpha}$ prostaglandins on milk ejection in the ewe : consequences of ovariectomy with or without oestrogenic supplementation.*

The intrajugular administration of 200 μg of Dinolytic (tromethamine salt of $\text{PGF}_{2\alpha}$) to lactating ewes caused an intramammary pressure (IMP) increase only during the luteal phase of the sexual cycle (group A). The increase in progesteronemia, induced by three daily injections of 2.5 μg of LH-RH, did not modify response amplitude (group B).

On the other hand, bilateral ovariectomy (groupe C) led to the suppression of those responses, but supplementary oestrogenic (table 1) did not re-establish them.

It is probable that the milk ejection caused by $\text{PGF}_{2\alpha}$ resulted from a release of oxytocin by the corpus luteum. The ineffectiveness of the exogenous and endogenous reinforcement of progesterone therefore suggests that this hormone plays no part in the putative control of hypothalamic receptivity to prostaglandins.

I. Introduction.

L'administration de prostaglandines $\text{F}_{2\alpha}$ à des vaches (Labussière *et al.*, 1982) ou à des brebis (Labussière *et al.*, 1983) en lactation, provoque une éjection du lait dont l'ampleur dépend du stade du cycle sexuel auquel a lieu le traitement. Les réponses, pratiquement inexistantes pendant les 2 ou 3 jours qui précèdent et qui suivent les chaleurs, deviennent très fortes pendant la phase lutéale ; elles sont très étroitement corrélées avec le taux de progestérone plasmatique.

La latence importante (généralement entre 1 et 2 min) qui sépare l'injection de $\text{PGF}_{2\alpha}$ du début de l'éjection lactée ne plaide pas en faveur d'une action directe des prostaglandines sur le tissu mammaire mais plutôt en faveur d'une action indirecte, probablement consécutive à une décharge d'ocytocine. On sait en effet que $\text{PGF}_{2\alpha}$ entraîne une augmentation de l'ocytocinémie chez la Femme (Gillepsie, Brummer et Chard, 1972), chez la Truie (Ellendorff *et al.*, 1979), chez la Brebis (Flint et Sheldrick, 1982a ; Sheldrick et Flint, 1983) la Chèvre (Cooke,

Homeida et Watkins, 1984) ou chez la Vache (Schams, Shallenberger et Legros, 1985).

Deux hypothèses peuvent néanmoins être formulées sur l'origine de cette hormone :

a) L'ocytocine proviendrait du complexe hypothalamo posthypophysaire ; $\text{PGF}_{2\alpha}$ induirait sa libération par des mécanismes analogues à ceux déjà décrits à ce niveau pour le TRH (Valenti *et al.*, 1976), le CRH (Hedge, 1977) ou le GRH (Drouin et Labrie, 1976). Les stéroïdes ovariens pourraient contrôler la réceptivité hypothalamique à $\text{PGF}_{2\alpha}$ et moduler ainsi l'efficacité cyclique d'éjection du lait des prostaglandines.

b) L'ocytocine proviendrait du corps jaune puisqu'il est maintenant bien établi que les cellules lutéales peuvent sécréter, stocker et décharger ce nonapeptide chez la Brebis (Wathes et Swann 1982 ; Flint et Sheldrick, 1982b ; Watkins, 1983 ; Rodgers *et al.*, 1983 ; Swann *et al.*, 1984), la Vache (Fields *et al.*, 1983 ; Walters, Schams et Schallenberger, 1984 ; Swann *et al.*, 1984 ; Wathes, Swann et Pickering, 1984 ; Ivell et Richter, 1984 ; Schams, Schallenberger et Legros, 1985), la Chèvre (Cooke, Homeida et Watkins, 1984), la Truie (Pitzel *et al.*, 1984), la Guenon (Khan-Dawood, Marut et Dawood, 1984) ou la Femme (Wathes *et al.*, 1982 ; Kan-Dawood et Dawood, 1983).

Quelle que soit l'origine de l'ocytocine, il faut s'attendre à ce que l'ovariectomie bilatérale perturbe fortement, voire supprime, les effets cycliques d'éjection du lait induits par $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Toutefois, si l'ocytocine était libérée par le complexe hypothalamo-posthypophysaire, on peut supposer qu'une complémentation œstroprogestative (permettant de restituer les taux plasmatiques de stéroïdes ovariens) devrait rétablir les réponses abolies par la castration. Au contraire si l'ocytocine provenait du corps jaune, on conçoit que cette complémentation devrait s'avérer inefficace.

Le but de ce travail est donc de vérifier ces hypothèses sur 4 groupes de brebis en lactation. Les deux premiers groupes, possédant encore leurs ovaires, sont soumis (lot B) ou non (lot A) à une stimulation lutéotrope obtenue à l'aide de 3 injections quotidiennes de LH-RH. Les deux autres groupes, ovariectomisés, reçoivent (lot D) ou non (lot C) par voie intramusculaire du benzoate d'œstradiol et de la progestérone.

II. Matériel et méthodes.

II.1. — *Objectifs et présentation générale de l'essai.* — La figure 1 schématise l'organisation générale de l'essai. 28 brebis Lacaune ayant mis bas entre le 1^{er} et le 14 septembre sont laissées 24 à 48 h avec leurs agneaux pour la tétée du colostrum. Elles sont alors définitivement séparées de ceux-ci et soumises 2 fois par jour à la traite mécanique.

La mesure de la production laitière au 16^e jour de lactation permet de répartir les animaux en 4 lots équilibrés (environ 1 100 ml/jour).

Après induction et synchronisation des cycles sexuels (cf. par. II.2) accompagnées (lot B) ou non (lot A) d'une stimulation lutéotrope ou au contraire après

ovariectomie (cf. par. II.3) suivie (lot D) ou non (lot C) d'une complémentation œstroprogestative (tabl. 1), ces 4 lots reçoivent tous les 4 jours, pendant 28 jours, une injection intrajugulaire de 200 μ g d'un analogue synthétique de $PGF_{2\alpha}$ (Dinolytic Upjohn). L'essai consiste à suivre l'évolution des modifications de pression intramammaire éventuellement induites par $PGF_{2\alpha}$ (cf. par. II.4) et à contrôler tous les 2 jours pendant la même période les taux plasmatiques de progestérone (cf. par. II.5).

— Le lot A (témoin cyclé sans LH-RH) est composé de 11 brebis (8 en 1^{re} lactation et 3 en 2^e lactation) qui produisent en moyenne 1 140 ml/j au 16^e jour post-partum. Le traitement d'induction et de synchronisation des cycles par pose d'éponges vaginales (cf. par. II.2) débute le 30^e jour de lactation (24^e j à 39^e j) et

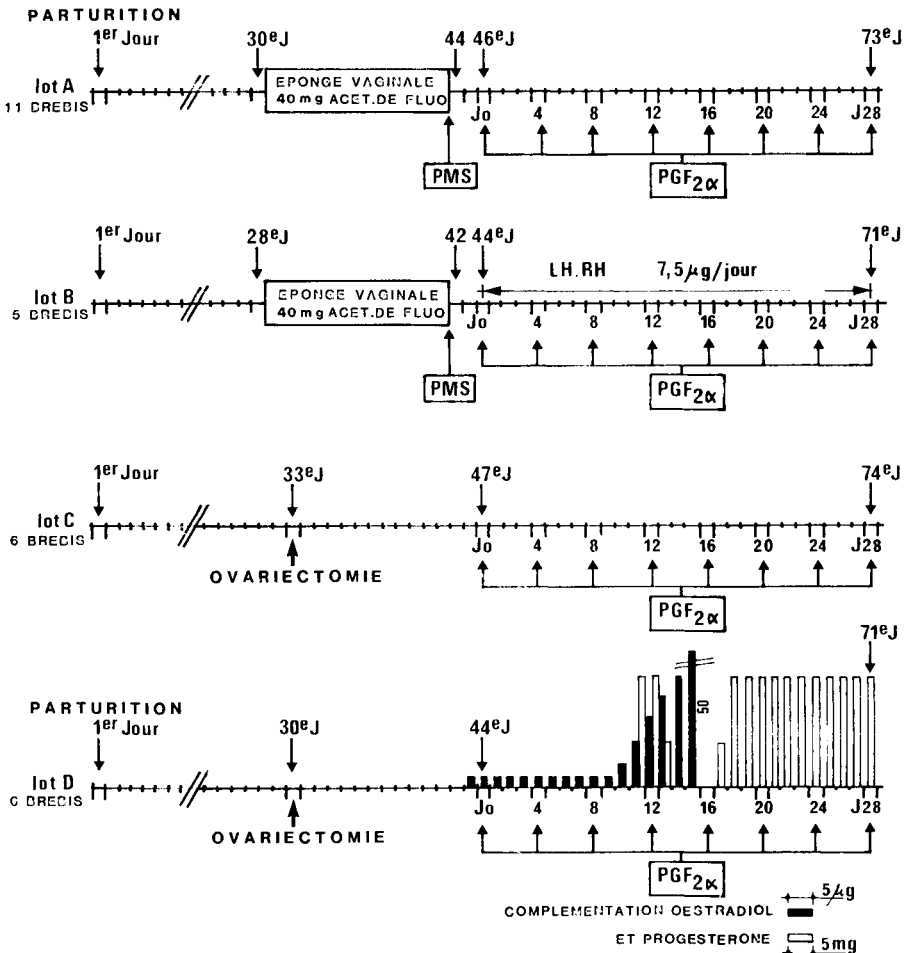


FIG. 1. — Schéma de l'organisation générale de l'essai. Sur le lot B 7,5 μ g de LH-RH sont administrés chaque jour en 3 injections de 2,5 μ g. Le détail des doses de benzoate d'œstradiol et de progestérone administrées aux brebis du lot D est indiqué au tableau 1.

se termine 14 jours plus tard au 44^e jour (38 à 53 j). Les chaleurs ayant lieu généralement le surlendemain du retrait de l'éponge, nous avons convenu d'appeler ce jour J0. L'administration de 200 µg de PGF_{2α} qui est pratiquée tous les 4 jours (J0, J4, J8, J12, J16, J20, J24, J28) à partir de ce stade, se situe donc entre le 46^e (40^e j à 49^e j) et le 73^e jour (68^e j à 77^e j) post partum. Elle est accompagnée d'un enregistrement de pression intramammaire (P.I.M.).

— *Le lot B (cyclé avec LH-RH)* est composé de 5 brebis (respectivement 2, 2 et 1 en 1^{re}, 2^e et 3^e lactation) qui produisent en moyenne 1 058 ml/jour au 16^e jour post-partum. Le traitement de synchronisation débute le 28^e jour (23 à 35) et se termine le 42^e jour (39 à 46). Entre le 44^e (39 à 51) et le 71^e (67 à 79) jour de lactation, c'est-à-dire de J0 à J28, les 6 brebis de ce lot reçoivent 3 fois par jour (7 h 30, 11 h, et 17 h 30) une injection de 2,5 µg de LH-RH ovine ⁽¹⁾(Hoecht A. G. Francfort) dilués dans 1 ml d'une solution saline stérile de NaCl à 9 ‰. Au cours de cette période et comme pour le lot A, on enregistre tous les quatre jours (J0, J4, J8, J16, J20, J24, J28). les variations de PIM consécutives à l'injection intrajugulaire de 200 µg de PGF_{2α}.

— *Le lot C (ovariectomisé sans supplémentation œstroprogestative)* est composé de 6 brebis (3 en 1^{re} lactation et 3 en 2^e lactation) qui produisent en moyenne 1 070 ml/jour au 16^e jour post-partum. L'ovariectomie bilatérale (cf. par. II.3) est pratiquée en moyenne 33 jours après la mise-bas (26^e j au 41^e j). Cette intervention est suivie « d'un repos post-opératoire de 14 jours » et ce n'est donc qu'entre le 47^e ⁽²⁾ (45 à 51) et le 74^e jour de lactation que, tous les 4 jours (J0, J4, J8, J12, J16, J20, J24, J28) — on enregistre les effets de l'injection intrajugulaire de 200 µg de PGF_{2α}.

— *Le lot D (ovariectomisé avec complémentation œstroprogestative)* est composé de 6 brebis (4 en 1^{re} lactation et 2 en 2^e lactation) qui produisent en moyenne 1 141 ml/jour au 16^e jour post-partum. L'ovariectomie bilatérale qui se situe 30 jours en moyenne (23^e j au 38^e j) après l'agnelage est également suivie d'un repos post-opératoire de 14 jours. Entre le 44^e ⁽²⁾ (40 à 58) et le 71^e (68 à 86) jour de lactation (c'est-à-dire de J-1 à J28), les 6 brebis de ce lot reçoivent quotidiennement (à 17 h 30) des injections intramusculaires de solutions huileuses ⁽³⁾, d'œstrogènes et de progestérone en doses variables (tabl. 1), visant à simuler les concentrations plasmatiques généralement rencontrées à la fin d'un cycle sexuel et au début du suivant (Signoret, 1985). Comme pour les lots A, B et C, on procède tous les 4 jours (J0, J4, J8, J12, J16, J20, J24, J28) à une injection intrajugulaire de 200 µg de PGF_{2α} et à l'enregistrement simultané des éventuelles variations de pression intramammaire induites par ce traitement.

⁽¹⁾ Afin d'apprécier la cinétique de la décharge de LH, pendant les 2 h qui suivent l'injection de LH-RH, on prélève toutes les 10 min du sang jugulaire à l'aide d'un vacutainer hépariné. Ce prélèvement est effectué à J1 uniquement sur 2 brebis du lot C (cf. fig. 3).

⁽²⁾ Comme pour les brebis possédant encore leurs ovaires et ayant subi un traitement de synchronisation des chaleurs. JO désigne également le jour du début des injections des PGF_{2α} pour les animaux ovariectomisés. Il correspond en moyenne au 47^e jour de lactation (lot C) et 44^e jour de lactation (lot D).

⁽³⁾ Huile d'olive stérile.

TABLEAU 1

Dose quotidienne de benzoate d'œstradiol et de progestérone injectées à 17 h par voie intramusculaire (solution huileuse) pour compenser les effets de l'ovariectomie (le jour J0 se situe 14 jours après la castration).

Jours de traitements	J-1 à J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18 à J28
Benzoate d'œstradiol (µg)	2,5	5	10	15	20	25	50	0	0	0
Progestérone (mg) ..	0	0	25	25	10	0	0	0	10	25

II.2. — *Induction et synchronisation des chaleurs.* — En moyenne 30 jours (lot A) ou 28 jours (lot B) après la parturition, une éponge imbibée de 40 mg d'acétate de fluorogestone (FGA Intervet) est introduite dans le vagin à 17 h 30. Le retrait de l'éponge a lieu à la même heure 14 jours plus tard et est accompagné par une injection intramusculaire de 200 UI de PMSG (Pregnant mare serum gonadotrophin, Intervet).

II.3. — *Ovariectomie bilatérale.* — L'anesthésie débute par l'administration intrajugulaire d'un mélange nesdonal-pentobarbital sodique-atropine ⁽⁴⁾ et est ensuite entretenue, grâce à une sonde trachéale, par inhalation de protoxyde d'azote et d'oxygène barbotant dans une cuve remplie de fluotane (ICI Pharma). Une laparotomie abdominale médiane de 10 cm, juste à l'avant de la mamelle, permet d'extérioriser l'appareil génital. La vascularisation utéro-ovarienne du ligament large est entièrement ligaturée à 1 ou 2 cm de chacun des ovaires qui peuvent être alors prélevés sans risques d'hémorragies.

II.4. — *Injections de PGF_{2α} et enregistrement des variations de pression intramammaire.* — Tous les 4 jours (J0, J4, J8, J12, J16, J20, J24, J28), la traite du matin est légèrement retardée, afin de pouvoir disposer d'une mamelle pleine de lait. Les essais ont donc lieu entre 9 h et 11 h. A cette fin, 200 µg de Dinolytic Upjohn (sel de trométhamine de PGF_{2α}) dilués dans 2 ml de solution stérile de NaCl 9 ‰ sont injectés dans l'une des 2 veines jugulaires (alternativement) et leurs effets sur la pression intramammaire sont enregistrés de la façon suivante. Un cathéter en polyéthylène (type PE 190 : Intramedic, Clay Adams longueur 100 cm, diamètre extérieur 1,70 mm, diamètre intérieur 1,19 mm) est introduit (2 à 3 cm) dans le canal du trayon alors que l'autre extrémité est reliée à un capteur de pression (Hewlett Packard, type 1280 C) placé à la hauteur de la citerne.

Les variations de pression intramammaire sont transcrites sur papier par l'intermédiaire d'un enregistreur Hewlett Packard (type 7754 A) équipé d'un préamplificateur Hewlett Packard (modèle 8805 B).

⁽⁴⁾ Composition du mélange anesthésiant : 1 g nesdonal dilué dans une solution de NaCl 9 ‰ ; 5 mg de pentobarbital sodique à 6 % ; 40 mg d'atropine ; complété à 50 ml par une solution de NaCl 9 ‰.

II.5. — *Prélèvement de sang et dosage de la progestérone.* — Le sang jugulaire est prélevé tous les 2 jours à 11 h à l'aide d'un vacutainer hépariné de 10 ml. Celui-ci est centrifugé immédiatement à 3 000 t/min pendant 15 min. Le sérum est récupéré dans des tubes en matière plastique de 5 ml qui sont conservés à -20°C jusqu'au dosage radio-immunologique de la progestérone (Yenikoye *et al.*, 1981).

III. Résultats.

La figure 2A confirme nos précédents résultats : l'injection intrajugulaire de 200 μg de Dinolytic à des brebis cycliques (lot A) provoque une augmentation de pression intramammaire uniquement pendant la phase lutéale du cycle ; l'amplitude de la déflexion est bien corrélée avec les concentrations sanguines de progestérone ($r = +0,55$).

Les 3 injections quotidiennes de LH-RH, qui permettent d'entretenir sur le lot B des taux plasmatiques élevés mais physiologiques de LH (fig. 3), semblent avoir stimulé la stéroïdogénèse (de J2 à J12 les concentrations de progestérone sont significativement supérieures à celles du lot A) sans modifier les réponses d'éjection du lait (fig. 2B) qui restent identiques entre lots A et B de J0 à J16. Par contre, la surcharge en LH interdit à la fois toute nouvelle ovulation (la progestérone reste toujours inférieure à 0,5 ng/ml entre J16 et J28) et toute réceptivité aux injections de Dinolytic qui, après J16, ne sont plus jamais suivies d'augmentation de la pression intramammaire (fig. 2B).

Après ovariectomie (lot C), la progestérone évolue à des valeurs proches du seuil de détection de la méthode de dosage et l'effet d'éjection du lait de $\text{PGF}_{2\alpha}$ est complètement aboli (fig. 2C). Il importe de remarquer que cet effet n'est pas rétabli par la complémentation œstroprogestative appliquée aux brebis castrées du lot D (fig. 2D).

IV. Discussion. Conclusions.

Notre travail révèle que l'administration intrajugulaire de Dinolytic ne peut provoquer une augmentation de pression intrammaire que sur des brebis possédant encore leurs ovaires mais encore faut-il que ceux-ci se trouvent en phase lutéale active.

En effet, l'amplitude de l'éjection du lait induite par l'analogue synthétique de $\text{PGF}_{2\alpha}$:

a) est très corrélée aux concentrations plasmatiques de progestérone sur les sujets cyclés ($r = +0,55$ et $r = +0,69$ respectivement sur le lot A et les 16 premiers jours du lot B),

b) devient toujours nulle (2^e période du lot B) lorsque les animaux n'ovulent plus après le traitement prolongé par LH-RH,

c) est totalement abolie par l'ovariectomie bilatérale (lot C).

Ces résultats sont conformes à ceux qui étaient prévisibles lors de la programmation de nos essais puisque les deux hypothèses présentées en introduc-

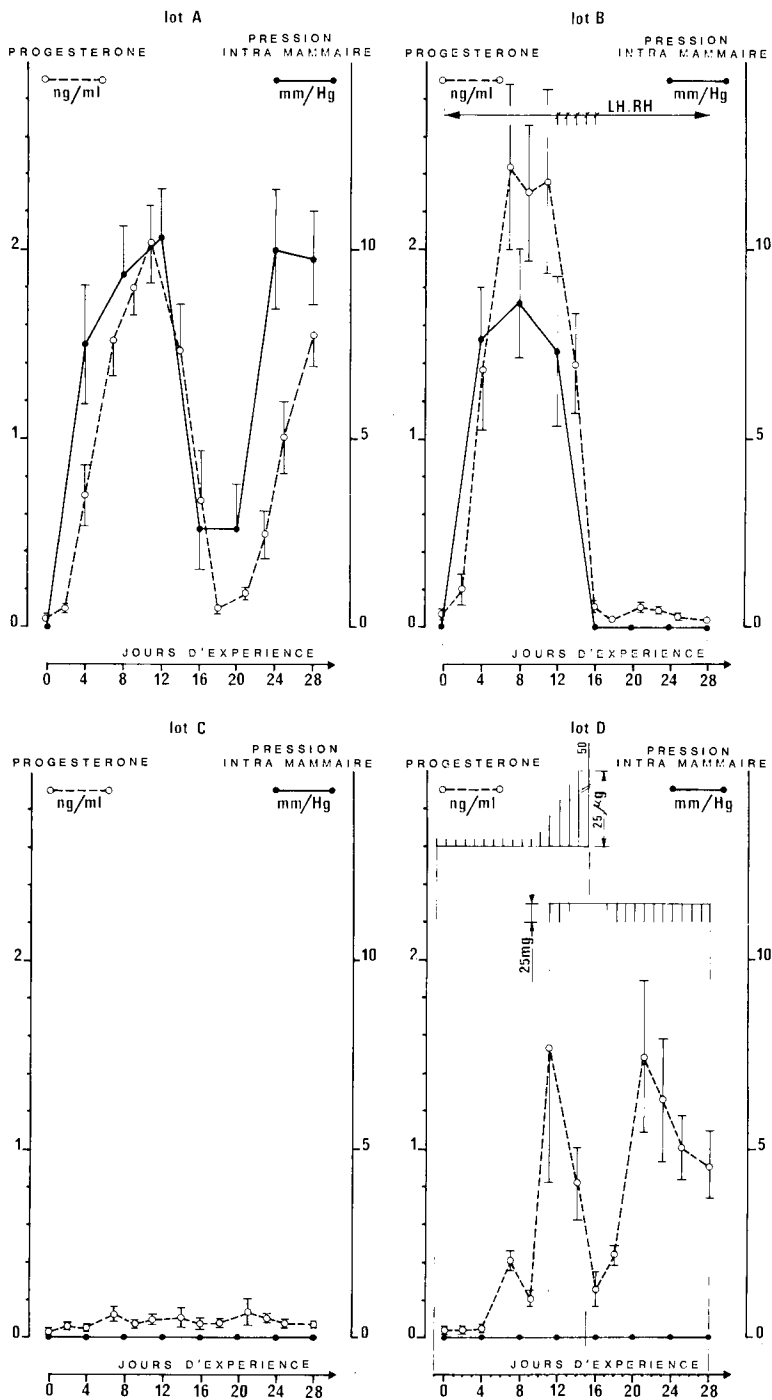


FIG. 2. — Evolution de la progestérone plasmatique et de l'amplitude maximale de déflexion de pression intramammaire (PIM) au cours des 28 jours expérimentaux : lot A : brebis témoin cyclée ; lot B : brebis cyclée recevant chaque jour 7,5 μ g de LH-RH en 3 injections de 2,5 μ g ; lot C : brebis ovariectomisée recevant une complémentération de benzoate d'œstradiol et de progestérone dont le détail est indiqué au tableau 1.

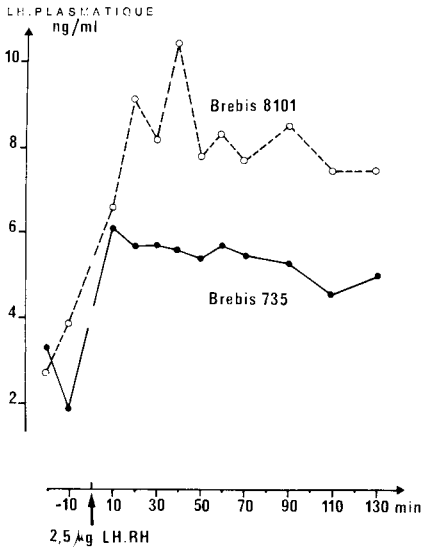


FIG. 3. — Effets de l'injection de 2,5 µg de LH-RH sur les concentrations plasmatiques de LH chez deux brebis du lot B.

tion, impliquaient la participation des structures ovariennes lors de la manifestation des effets induits par les prostaglandines.

Toutefois, comme la complémentation œstroprogestative n'est pas capable de restituer l'éjection du lait supprimée par la castration (lot D) et comme l'accroissement de la progestéronémie, provoqué par le traitement LH-RH, ne se traduit pas, par des réponses mammaires plus importantes (lot B), on est en droit de supposer que l'analogue synthétique de $\text{PGF}_{2\alpha}$ agit principalement par l'intermédiaire d'une décharge d'ocytocine lutéale plutôt que posthypophysaire.

Cette inefficacité des apports exogènes (ou des renforcements endogènes) des stéroïdes ovariens rend en effet peu probable leur contribution à une éventuelle modulation cyclique de la réceptivité hypothalamique à $\text{PGF}_{2\alpha}$. Ainsi, la relation que nous observons entre progestéronémie et amplitude des changements de pression intramammaire, ne traduirait en réalité que le parallélisme de sécrétion de la progestérone et de l'ocytocine par le corps jaune comme cela a déjà été rapporté par différents auteurs (Sheldrick et Flint, 1981 ; Webb *et al.*, 1981 ; Schams, Lahlou-Kassi et Glatzel, 1982).

Selon Walters, Schams et Schallenberger (1984) 97 % des pulses d'ocytocine seraient associés à ceux de progestérone au milieu du cycle sexuel de la vache mais cette simultanéité n'implique pas pour autant un mécanisme commun de décharge. En effet, ce synchronisme n'est pas observé en début ou en fin de cycle et il est suggéré par Walters, Schams et Schallenberger (1984) que les pulses de progestérone dépendraient de ceux de LH et FSH alors que les pulses d'ocytocine (dont la fréquence s'accroît progressivement lorsque le corps jaune vieillit) résulteraient de ceux de $\text{PGF}_{2\alpha}$ qui apparaissent également de plus en plus rapprochés.

En ce qui nous concerne, il nous faut remarquer que 4 jours après l'œstrus, le corps jaune des brebis témoins (lot 1) semble déjà avoir acquis une « activité-

ocytocine » importante alors qu'à ce stade la sécrétion de progestérone reste encore modeste. Cette précocité pour une abondante décharge d'ocytocine a également été rapportée par Schams et Lahlou-Kassi (1984) dans l'espèce ovine.

En conclusion, il est donc vraisemblable que l'éjection du lait consécutive à l'administration intrajugulaire de Dinolytic résulte principalement d'une décharge d'ocytocine lutéale mais on ne peut malgré tout écarter définitivement l'hypothèse d'une libération hypothalamo-posthypophysaire contrôlée par les taux circulants de stéroïdes ovariens. En effet, avec une seule injection quotidienne de progestérone, on ne peut prétendre préserver parfaitement les équilibres endocriniens et simuler, par exemple, les pulses observés avant l'ovariectomie.

C'est la raison pour laquelle nous avons entrepris d'administrer PGF_{2α} à des brebis dont l'ovaire est mis hors circuit quelques minutes par l'occlusion de sa vascularisation artérielle et veineuse.

Les résultats de ces essais complémentaires seront présentés ultérieurement.

Reçu en février 1986.

Accepté en avril 1986.

Remerciements. — Nous tenons à remercier Madame A. Briand et Messieurs M. Chorho, G. Guionneau, P. Lambion et H. Ronsin pour l'aide qu'ils nous ont constamment apportée lors de la réalisation de ce travail.

Références

- COOKE R. G., HOMEIDA A. M., WATKINS W. B., 1984. Simultaneous release of neurophysin and ovarian oxytocin during luteolysis in goat. *J. Physiol. (Lond.)*, **354**, 97 p.
- DROUIN J., LABRIE F., 1976. Specificity of the stimulatory effect of prostaglandins on hormone release in rat anterior pituitary cells in culture. *Prostaglandins*, **11**, 355-364.
- ELLENDORFF F., FORSLING M., PARVIZI N., WILLIAMS H., TAVERNE M., SMIDT D., 1979. Plasma oxytocin and vasopressin concentrations in response to prostaglandin injection in the pig. *J. Reprod. Fert.*, **56**, 573-577.
- FIELDS P. A., ELDRIDGE R. K., FUCHS A. R., ROBERTS R. F., FIELDS M. U., 1983. Human placental and bovine corpora luteal oxytocin. *Endocrinology*, **112**, 1544-1546.
- FLINT A. P. F., SHELDRIK E. L., 1982a. Ovarian secretion of oxytocin is stimulated by prostaglandin. *Nature*, **297**, 587-588.
- FLINT A. P. F., SHELDRIK E. L., 1982b. Ovarian secretion of oxytocin in the sheep. *J. Physiol. (Lond.)*, **330**, 61P-62P.
- GILLEPSIE A., BRUMMER H. C., CHARD T., 1972. Oxytocin release by infused prostaglandin. *Br. Med. J.*, **1**, 543-544.
- HEDGE G. A., 1977. Roles for the prostaglandins in the regulation of anterior pituitary secretion. *Life Sci.*, **20**, 17-34.
- IVELL R., RICHTER D., 1984. The gene for the hypothalamic peptide hormone oxytocin is highly expressed in the bovine corpus luteum : biosynthesis structure and sequence analysis. *The EMBO*, **3**, 2351-2354.
- KHAN-DAWOOD F. S., DAWOOD M. Y., 1983. Human ovaries contain immunoreactive oxytocin. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, **57**, 1129-1132.
- KHAN-DAWOOD F. S., MARUT E. L., DAWOOD M. Y., 1984. Oxytocin in the corpus luteum of the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Endocrinology*, **115**, 570-574.
- LABUSSIÈRE J., PHILIBERT C., COMBAUD J. F., DOTCHEWSKI D., 1982. Etude de l'efficacité de PGF_{2α} sur l'éjection du lait au cours du cycle sexuel de la vache. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **22**, 49-63.

- LABUSSIÈRE J., PHILIBERT C., DOTCHEWSKI D., COMBAUD J. F., de la CHEVALERIE F. A., BERNABÉ J., 1983. Effets des prostaglandines $F_{2\alpha}$ sur l'éjection du lait de la brebis. Variations au cours du cycle sexuel. *Proceed. III^e Symp. int. Ordeño Mecanico de Pequeños Rumiantes*, 64-80 (Sever Cuesta Édito Prado 10, Valladolid).
- PITZEL L., WELP K., HOLTZ W., KONIG A., 1984. The content of oxytocin and vasopressin in the corpus luteum of the pig. *Acta. endocrinol.*, **105** (Suppl.), 140-141.
- RODGERS R. J., O'SHEA J. D., FINDLAY J. K., FLINT A. P. F., SHELDRIK E. L., 1983. Large luteal cells, the source of luteal oxytocin in the sheep. *Endocrinology*, **113**, 2302-2304.
- SCHAMS D., LAHLOU-KASSI A., 1984. Circulating concentrations of oxytocin during pregnancy in ewes. *Acta endocrinol.*, **106**, 277-281.
- SCHAMS D., LAHLOU-KASSI A., GLATZEL P., 1982. Oxytocin concentrations in peripheral blood during the oestrous cycle and after ovariectomy in two breeds of sheep with low and high fecundity. *J. Endocr.*, **92**, 9-13.
- SCHAMS D., SCHALLENBERGER E., LEGROS J. J., 1985. Evidence for the secretion of immunoreactive neurophysin 1 in addition to oxytocin from the ovary in cattle. *J. Reprod. Fert.*, **73**, 165-171.
- SHELDRIK E. L., FLINT A. P. F., 1981. Circulating concentrations of oxytocin during the oestrous cycle and early pregnancy in sheep. *Prostaglandins*, **22**, 631-636.
- SHELDRIK E. L., FLINT A. P. F., 1983. Regression of the corpora lutea in sheep in response to cloprostenol is not affected by loss of luteal oxytocin after hysterectomy. *J. Reprod. Fert.*, **68**, 155-160.
- SIGNORET J. P., 1985. Communication personnelle.
- SWANN R. W., O'SHAUGHNESSY P. J., BIRKETT S. D., WATHES D. C., PORTER D. G., PICKERING B. T., 1984. Biosynthesis of oxytocin in the corpus luteum. *Febs Letters*, **174**, 262-266.
- VALENTI G., CEDA G. P., TARDITI E., BANCHINI A., VESCOVI P. P., CHIODERA P., CAIRO V., BUTTURINI U., 1976. Possible interaction of $PGF_{2\alpha}$ with hypothalamus pituitary-thyroid axis. *Prostaglandins*, **11**, 303-317.
- WALTERS D. L., SCHAMS D., SCHALLENBERGER E., 1984. Pulsatile secretion of gonadotrophins ovarian steroids and ovarian oxytocin during the luteal phase of the oestrous cycle in the cow. *J. Reprod. Fert.*, **71**, 479-491.
- WATHES D. C., SWANN R. W., 1982. Is oxytocin an ovarian hormone? *Nature (Lond.)*, **297**, 225-227.
- WATHES D. C., SWANN R. W., PICKERING B. T., 1984. Variations in oxytocin, vasopressin and neurophysin concentrations in the bovine ovary during the oestrous cycle and pregnancy. *J. Reprod. Fert.*, **71**, 551-557.
- WATHES D. C., SWANN R. W., PICKERING B. T., PORTER D. G., HULL M. G. R., DRIFE J. O., 1982. Neurohypophysial hormones in the human ovary. *The Lancet*, August **21**, 410-412.
- WATKINS W. B., 1983. Immunohistochemical localization of neurophysin and oxytocin in the sheep corpora lutea. *Neuropeptides*, **4**, 51-54.
- WEBB R., MITCHELL M. D., FALCONER J., ROBINSON J. C., 1981. Temporal relationships between peripheral concentrations of oxytocin, progesterone and 13, 14-dihydro-15 keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$ during the estrous cycle and early pregnancy in the ewe. *Prostaglandins*, **22**, 443-453.
- 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 races. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **21**, 561-575.
-