PREUVES QUE LA PROSTAGLANDINE F2α EST LA LUTÉOLYSINE UTÉRINE CHEZ LA BREBIS

J. R. Goding

▶ **To cite this version:**

J. R. Goding. PREUVES QUE LA PROSTAGLANDINE F2α EST LA LUTÉOLYSINE UTÉRINE CHEZ LA BREBIS. Annales de biologie animale, biochimie, biophysique, 1974, 14 (2), pp.205-216. hal-00896876

HAL Id: hal-00896876
https://hal.science/hal-00896876

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

PREUVES QUE LA PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$ EST LA LUTÉOLYSINE UTÉRINE CHEZ LA BREBIS

J. R. GODING

J'ai rédigé cet article sous forme d'une revue de l'ensemble des preuves que l'on peut apporter pour ou contre l'affirmation selon laquelle la $PGF_{2\alpha}$ est la lutéolysine utérine chez la Brebis. Elles sont groupées sous trois titres principaux :

1. Preuves de l'existence d'une lutéolysine utérine.
2. Preuves que la $PGF_{2\alpha}$ est « une » lutéolysine utérine.
3. Preuves que la $PGF_{2\alpha}$ est « la » lutéolysine utérine.
   a) la seule PG dans l'utérus et le sang veineux utérin est la $PGF_{2\alpha}$.
   b) la sécrétion utérine de $PGF_{2\alpha}$ est quantitativement suffisante pour expliquer la lutéolyse.
   c) il n'existe aucune autre explication satisfaisante de la lutéolyse.

I. — PREUVES DE L'EXISTENCE D'UNE LUTÉOLYSINE D'ORIGINE UTÉRINE

Avant d'analyser en détail les preuves que l'on possède il faut d'abord considérer quelles sont les causes possibles de la lutéolyse physiologique :

— le corps jaune peut regresser parce qu'il a atteint la fin de sa vie biologique. Cette explication rendrait inutile l'intervention de tout système externe pour l'arrêt de la fonction lutéale.

— le corps jaune peut regresser par suite de la disparition des hormones nécessaires à son fonctionnement.

— le corps jaune peut regresser sous l'action d'une lutéolysine.

La première possibilité (durée de vie intrinsèque du corps jaune) n'est mentionnée que parce qu'elle est fréquemment avancée comme explication de la lutéolyse chez la Femme. Mais ce n'est vraiment qu'une explication « faute de mieux [1] » acceptable

[1] En français dans le texte.

uniquement en l'absence de preuve plus convaincante. On est obligé de constater que l'hystérectomie qui a des effets importants sur le maintien du corps jaune chez la Brebis, n'a pas les mêmes conséquences chez la Femme (GODING *et al.*, 1972). Mais il reste nécessaire de prouver que cette explication est correcte chez la Femme.

Dans la suite de cet article, les preuves apportées le sont par des études sur la Brebis et donc les conclusions ne concernent d'une manière stricte que cette espèce.

La seconde possibilité (disparition du support hormonal, pas de nécessité d'une luétolysine) a été défendue par NALBANDOV et ses collaborateurs. Ils ont vigoureusement soutenu que les preuves basées sur la chirurgie pelvienne, particulièrement de l'utérus, doivent être rejetées comme erronées. Mais, en même temps, la partie la plus importante de leur argumentation est basée sur les résultats d'opérations : hypophysectomie avec ou sans supplémentation hormonale. Il est évident que toute intervention chirurgicale entraîne la possibilité de créer des phénomènes artéfactuels ou non spécifiques et doit être soigneusement contrôlée. J'examinerai plus tard la question de la chirurgie utérine, source d'erreurs, mais les preuves concernant le rôle de l'hypophyse dans la lutéolyse vont être examinées dès maintenant.

Pour NALBANDOV et ses collègues, l'hypophysectomie est suivie par une régression rapide du corps jaune, à moins qu'une supplémentation en certaines hormones hypophysaires intervienne rapidement, un délai de plus d'une heure n'étant pas toléré (KALTENBACH *et al.*, 1968). D'autre part, ils observent que l'infusion continue de LH prolonge la vie du corps jaune chez la Brebis intacte (KARSCH *et al.*, 1971). Mais les doses nécessaires pour arriver à ce résultat (1,25-2,5 mg/jour) sont probablement pharmacologiques car tous les follicules se lutéinisent. Sur la base de ces expériences NALBANDOV *et al.* concluent que la lutéolyse au cours du cycle normal est dûe à la disparition de l'action des hormones hypophysaires. Pourtant, même quand les niveaux plasmatiques de LH, FSH et prolactine sont mesurés à intervalles très rapprochés au cours du cycle, aucune chute de la sécrétion des gonadotropines n'a été observée au moment de la lutéolyse (KANN *et al.*, 1973 ; SALAMONSEN *et al.*, 1973). NALBANDOV a également proposé une autre explication : le follicule qui grossit, développe un grand nombre de sites récepteurs pour LH (KAMMERMAN *et al.*, 1972) et pourrait drainer la plus grande partie des gonadotropines au détriment du corps jaune existant. Cette hypothèse est irrecevable puisque la lutéolyse se produit de la même manière si le gros follicule et le corps jaune ne sont pas sur le même ovaire.

En résumé, bien que l'hypophyse soit d'une grande importance dans le maintien de la fonction lutéale (GODING *et al.*, 1972), il n'existe aucune preuve montrant que la disparition du support hypophysaire soit la cause directe de la régression du corps jaune au cours du cycle œstrien chez la Brebis.

Le groupe de NALBANDOV a également mis en évidence l'action lutéolytique directe de l'œstradiol (NALBANDOV et COOK, 1968 ; KARSCH *et al.*, 1971). Mais aveuglés par une aversion fanatique pour l'hystérectomie (NALBANDOV et COOK, 1968) la possibilité d'une action indirecte par l'utérus ne peut être exclue de leurs résultats. Ce sujet sera repris plus loin.

Les preuves *contre* l'existence d'une lutéolysine étant relativement peu convaincantes, nous allons maintenant considérer les preuves *pour* cette proposition.

Preuves classiques de l'existence d'une lutéolysine utérine

1. L'ablation de l'utérus provoque le maintien du corps jaune (WILTBANK et CASIDA, 1956).

2. L'ablation d'une partie de l'utérus prolonge la vie du corps jaune, grossièrement en proportion de la quantité enlevée. Cet effet ne concerne que le corps jaune adjacent à la partie d'utérus enlevé, c'est-à-dire que l'effet est *local* (MOOR et ROWSON, 1966).

3. La transplantation de l'ovaire, l'utérus demeurant *in situ*, prolonge aussi la vie du corps jaune (GODING, MCCRACKEN et BAIRD, 1967 ; GODING *et al.*, 1967).

4. La transplantation de l'utérus en laissant l'ovaire *in situ*, provoque également le maintien de la fonction lutéale (GODING *et al.*, 1967).

5. La transplantation de l'ovaire et de l'utérus, ensemble, en une seule masse de tissus permet une fonction cyclique normale (HARRISON, HEAP et LINZELL, 1968).

6. Les expériences d'infusion et de circulation croisée ont démontré la présence d'une lutéolysine dans le sang veineux utéro-ovarien au moment de la lutéolyse (CALDWELL et MOOR, 1971 ; BAIRD, MCCRACKEN et GODING, 1973 ; MCCRACKEN *et al.*, 1972).

7. Mais, jusqu'à une époque récente, tous les efforts pour isoler une lutéolysine active du tissu utérin ou des sécrétions utérines avaient plus ou moins échoué (NALBANDOV et COOK, 1968 ; LUKASZEWSKA et HANSEL, 1970).

Ces résultats pour suggestifs qu'ils soient, aboutissaient donc à une impasse sauf dans une série de circonstances favorables.

— Premièrement, comme nous l'avons montré (GODING, MCCRACKEN et BAIRD, 1967 ; GODING *et al.*, 1967) une Brebis porteuse d'ovaires transplantés ne montre pas un comportement cyclique normal. Généralement ses ovaires contiennent des corps jaunes qui sont maintenus pendant une longue période et sont ainsi d'excellentes préparations *in vivo* pour tester l'activité de lutéolysines possibles. La circulation artérielle de l'ovaire est rendue accessible (GODING, MCCRACKEN et BAIRD, 1967) ce qui est très important dans ce type de recherches, et de plus, la préparation peut être utilisée pour étudier les effets de composés qui sont rapidement éliminés de la circulation. On peut ainsi tester un grand nombre de produits, comme l'histamine et l'adrénaline qui n'ont aucun effet lutéolytique (MCCRACKEN, BAIRD et GODING, 1971).

— Deuxièmement, en caractérisant et en définissant les propriétés des diverses prostaglandines (AXEN, PYKE et SCHNEIDER ; COREY, 1971 ; SAMUELSSON *et al.*, 1971) le groupe du Karolinska Institute et beaucoup d'autres ont continuellement maintenu un courant d'intérêt pour ces substances.

— Troisièmement, PHARRIS et WYNGARDEN (1969) ont avancé une théorie selon laquelle la $PGF_{2\alpha}$ provoquerait la lutéolyse chez la Ratte par ses propriétés vasoconstrictives, c'est-à-dire en provoquant la constriction de la veine utéro-ovarienne. Comme nous le verrons, la réduction de l'effluent veineux n'est pas nécessairement concommitente de la lutéolyse. Mais l'action lutéolytique de la $PGF_{2\alpha}$ était démontrée et ce résultat nous a amené à tester empiriquement l'activité lutéolytique des prostaglandines chez la Brebis.

II. — PREUVES QUE LA $PGF_{2\alpha}$ EST UNE LUTÉOLYSINE UTÉRINE

A. — *Preuves que la $PGF_{2\alpha}$ est une lutéolysine*

En utilisant la préparation d'ovaire autotransplanté il était facile de démontrer que la $PGF_{2\alpha}$ était une lutéolysine très active. Le groupe de McCRACKEN (McCRACKEN, GLEW et SCARAMUZZI, 1970) et nous même (BARRETT *et al.*, 1971 ; CHAMLEY *et al.*, 1972) en firent la démonstration indépendamment. McCRACKEN *et al.* utilisaient une dose intra-artérielle initiale de 100 g/h de $PGF_{2\alpha}$ qui provoquait non seulement une lutéolyse rapide, mais aussi une chute nette du flux sanguin dans l'ovaire (McCRACKEN GLEW et SCARAMUZZI, 1970) qui, bien que souvent invoquée, n'est pas typique de l'action de la $PGF_{2\alpha}$ à plus faibles doses. Nous avons commencé avec une dose intra-artérielle de 40 µg/h qui provoque une lutéolyse rapide sans aucun effet notable sur le flux sanguin (CHAMLEY *et al.*, 1972). En réduisant progressivement le taux d'infusion de la $PGF_{2\alpha}$, nous avons pu montrer que 10 µg/h de $PGF_{2\alpha}$ pendant 3-4 heures provoquait toujours la lutéolyse. Mais quand la dose est réduite à 2 µg/h, même pendant 7-9 heures, la $PGF_{2\alpha}$, si elle entraîne toujours une chute de la sécrétion de progestérone, elle ne provoque qu'occasionnellement la régression complète du corps jaune avec réapparition de l'œstrus.

Cette dose de 2 µg/h en infusion intra-artérielle semble donc être dans la zone de la dose minimum efficace pour provoquer la lutéolyse.

Puis THORBURN et NICOL (1972) ont pu montrer que l'infusion de 25 µg/h de $PGF_{2\alpha}$ provoquait la lutéolyse chez la Brebis intacte consciente. Dans leur travail, la $PGF_{2\alpha}$ était infusée par une branche latérale de l'artère ovarienne grâce à une canule interne, l'ovaire restant *in situ*.

Tous ces résultats montrent clairement que la $PGF_{2\alpha}$ est une lutéolysine très active Aucune preuve contradictoire n'a été apportée.

B. — *La $PGF_{2\alpha}$ est une lutéolysine utérine*

Il est curieux de constater que jusqu'en 1970 personne n'avait découvert de prostaglandines d'aucune nature dans l'utérus de Brebis ou ses sécrétions. Pourtant une substance comparable à une prostaglandine avait été trouvée dans le sang menstruel de la Femme quelques années plus tôt par PICKLES (1967). Tout simplement personne n'avait étudié l'utérus de Brebis sous cet angle.

Dès qu'on a commencé à chercher, les résultats positifs sont apparus. Le premier est celui de GREEN et SAMUELSSON, qui ont trouvé une concentration élevée de $PGF_{2\alpha}$ dans le sang veineux ovarien au moment de la lutéolyse (McCRACKEN, BAIRD et GODING, 1971) ; à peu près en même temps BLAND, HORTON et POYSER (1971) rapportaient également la présence de $PGF_{2\alpha}$ dans le sang veineux utérin. Ils utilisaient un dosage biologique avec spectrométrie de masse GLC (voir plus loin) et trouvaient des concentrations atteignant 8 µg/ml. De plus, WILSON *et al.* (1972) mettaient en évidence la présence de prostaglandine dans l'endomètre au cours du cycle œstrien

de la Brebis. Mais, au point de vue quantitatif, le record va à HARRISSON *et al.* (1972) qui ont trouvé des quantités énormes de $PGF_{2\alpha}$ (jusqu'à 7,6 mg dans un cas) dans le liquide utérin prélevé sur une Brebis non gestante avec des ovaires autotransplantés.

Finalement THORBURN *et al.* (1972) ont étudié en détail l'évolution au cours du cycle œstrien normal de la sécrétion de PGF, grâce à des catheters implantés dans la veine utérine. Ils ont observé que même pendant la phase lutéale la PGF est excrétée dans le sang veineux utérin. Cette sécrétion est constituée de pics brefs qui ne durent qu'une à trois heures. Leur fréquence et leur amplitude augmentent progressivement jusqu'au moment de la lutéolyse quand une chute brutale de la progestérone périphérique se produit. Dans une seconde étude, le dosage simultané de la progestérone et de la PGF dans la veine utéro-ovarienne a mis en évidence une bonne corrélation entre l'apparition de pics de PGF et de chutes temporaires de progestérone. Quand les pics de PGF s'intensifient, les chutes de progestérone se confondent progressivement et la lutéolyse se produit (THORBURN *et al.*, 1973).

Il est donc indiscutable, d'après les preuves apportées sur les Brebis porteuses d'autotransplants ovariens et sur les Brebis intactes que la $PGF_{2\alpha}$ est une lutéolysine utérine.

III. — LA $PGF_{2\alpha}$ EST LA LUTÉOLYSINE UTÉRINE

A. — *La $PGF_{2\alpha}$ est la seule PG dans l'utérus de Brebis et ses sécrétions*

Je commencerai ce chapitre par quelques considérations sur la validité des diverses méthodes utilisées pour doser les prostaglandines dans les tissus et liquides utérins. En général, trois méthodes ont été utilisées : extraction et chromatographie sur colonne d'acide silicique suivie d'un dosage biologique ou d'un dosage biologique et d'une spectrométrie de masse/GLC (BLAND *et al.*, 1971 ; HARRISON *et al.*, 1972) ; dosage radioimmunologique (THORBURN *et al.*, 1972 ; CALDWELL *et al.*, 1972 ; STYLOS *et al.*,1972 ; CERINI *et al.*, 1973 ; COUDERT *et al.*, 1972) ; spectrométrie de masse/GLC en utilisant une méthode au deutérium (AXEN *et al.*, 1971). Parmi toutes ces méthodes, le dosage biologique semble le moins approprié pour le plasma de Brebis : en effet, dans une publication, les résultats du dosage biologique n'avaient que peu de relations avec la présence ou l'absence de $PGF_{2\alpha}$ déterminée par spectrométrie de masse (BLAND, HORTON et POYSER, 1971). Il est sans aucun doute adéquat pour l'estimation des prostaglandines quand elles sont présentes en quantité importante (HARRISON *et al.*, 1972). Aucun des dosages radioimmunologiques couramment décrits ne permet la discrimination entre $PGF_{1\alpha}$ et $PGF_{2\alpha}$. Pourtant il ne semble pas exister de réaction croisée avec les prostaglandines des séries A, B et E, ni avec les précurseurs et les métabolites connus. Les dosages de THORBURN *et al.* (1972) ont des valeurs de blanc basses et des valeurs de pics qui se comparent avantageusement avec celles obtenues en utilisant des méthodes plus sophistiquées (MCCRACKEN *et al.*, 1972). En comparaison, les résultats de CALDWELL *et al.* pour le sang périphérique (CALDWELL *et al.*, 1972) semblent relativement élevés et celles de COUDERT *et al.* (1972) beaucoup plus élevés encore (voir plus loin). Il n'y a pas de telles restrictions en ce qui concerne la spécificité ou la quantification dans les études du groupe Suédois et il semble raisonnable

d'accepter d'après leurs travaux que la $PGF_{2\alpha}$ est la seule PG présente dans le plasma veineux utérin (McCRACKEN *et al.*, 1972).

B. — *La sécrétion utérine de $PGF_{2\alpha}$ est quantitativement suffisante pour rendre compte de la lutéolyse*

La question clé, si la $PGF_{2\alpha}$ est pratiquement éliminée du sang au cours de son passage dans les poumons (FERREIRA et VANE, 1967) est de savoir comment une sécrétion utérine, même importante de PG peut atteindre l'ovaire en quantités capables de provoquer la lutéolyse ?

Il y a quelques temps, il m'est apparu que les PG étant lipophiles, pouvaient peut-être diffuser rapidement à travers les parois de vaisseaux sanguins de la taille de l'artère ovarienne et de la veine utéro-ovarienne. C'est-à-dire que les PG sécrétées dans la veine utérine pouvaient, par un système à contre courant, passer *en fonction* d'un gradient de concentration, mais *contre* un gradient de pression pour atteindre l'artère ovarienne. Aussi ai-je décidé de voir si, en séparant l'artère ovarienne de la veine utérine, on pouvait empêcher l'apparition de la lutéolyse au moment habituel chez la Brebis. J'ai fait cette expérience chez quelques animaux et j'ai effectivement observé que j'empêchais la lutéolyse (BARRETT *et al.*, 1971). Puis avec McCRACKEN et BAIRD (McCRACKEN *et al.*, 1971, 1972) j'ai démontré que la $PGF_{2\alpha}$ tritiée quand on l'infuse dans la veine utérine, apparaît dans l'artère ovarienne à des concentrations plus élevées que dans l'artère iliaque adjacente. Le transfert est faible et il se fait avec un délai de 15-20 minutes. Ces deux faits suggéraient néanmoins que nous étions près du phénomène réel. Ces expériences ont été répétées plusieurs fois, tant à la Worcester Foundation qu'au laboratoire de BAIRD à Édinbourg avec les mêmes résultats. A partir de ce moment (1971) nous étions en possession de deux preuves indépendantes concernant la manière par laquelle la $PGF_{2\alpha}$ pouvait exercer un effet lutéolytique local comme MOOR et ROWSON (1966) l'avaient observé quelques années plus tôt dans leurs expériences de résection utérine.

Ces résultats ont stimulé notre groupe à Werribee (GODING *et al.*, 1971) et celui de THORBURN (THORBURN et NICOL, 1972) à poursuivre les recherches sur les aspects quantitatifs du phénomène. Nous avons trouvé indépendamment que l'infusion de 20-25 µg/h de $PGF_{2\alpha}$ pendant 4-8 heures dans la veine utérine du côté du corps jaune, était suffisante pour provoquer la lutéolyse et le début d'un nouveau cycle œstrien.

La dose de 20 µg/h de $PGF_{2\alpha}$ nécessaire pour la lutéolyse est assez bien en accord avec le taux de sécrétion de PG observée par mesure directe de la $PGF_{2\alpha}$ dans le sang de la veine utérine.

THORBURN *et al.*, 1972 trouvent des concentrations maxima de PG dans la veine utérine d'environ 22 µg/ml tandis que le groupe du Karolinska donne des valeurs un peu plus élevées (McCRACKEN *et al.*, 1972). Les estimations du flux sanguin dans une veine utérine moyenne varient et aucun de ces deux groupes n'a essayé de faire des observations directes du flux sanguin au moment du prélèvement des échantillons. Cependant, 1 litre/heure est certainement l'ordre de grandeur correct (MATTNER, communication personnelle) à partir duquel il est possible d'estimer que le pic de sécrétion de $PGF_{2\alpha}$ est de l'ordre de 20 à 50 µg/h. Ce qui est en bon accord avec le taux d'infusion nécessaire pour provoquer la lutéolyse.

En résumé, je considère que peu des hormones connues ont été plus étroitement

caractérisées *in vivo*, en ce sens qu'il a été possible d'établir une égalité entre les taux de sécrétion connus et les doses nécessaires pour obtenir l'effet physiologique. Pour cette raison aussi bien que pour toutes les preuves moins directes rappelées précédemment, on peut raisonnablement conclure que la $PGF_{2\alpha}$ est la lutéolysine utérine chez la Brebis.

Cette conclusion a été, s'il en était besoin, renforcée par deux séries d'expériences entreprises pour tester la théorie du « contre-courant ».

RESTALL *et al.* (1973) ont répété l'expérience de séparation de l'artère ovarienne de la veine utérine. Ils confirment que cette séparation provoque une prolongation de la fonction lutéale. Cependant, si ils infusent dans la veine utérine de leurs animaux de fortes doses de $PGF_{2\alpha}$ (80 µg/h), la lutéolyse se produit quand même dans quelques cas.

Ceci prouve que la lutéolyse ne se produit pas quand l'infusion est faite dans la veine utéro-ovarienne dans la zone où les vaisseaux sont séparés, mais se produit quand l'infusion est faite du côté utérin de la jonction avec les vaisseaux ovariens. Les auteurs concluent que la technique d'isolement agit par la rupture concommitante du système nerveux autonome de la région. Cette vue est renforcée par le fait qu'on peut parfois empêcher la lutéolyse par de très fortes doses de drogues bloquant les ganglions.

Pourtant, les expériences d'infusion et de circulation croisée citées plus haut (CALDWELL et MOOR, 1971 ; BAIRD, MCCRACKEN et GODING, 1973 ; MCCRACKEN *et al.*, 1972 ; BAIRD *et al.*, 1973) démontrent que les connections nerveuses ne sont pas essentielles pour que la lutéolyse se produise, conclusion confirmée par les résultats d'infusion intra-artérielle de PGF_{α}. Les travaux de BAIRD et LAND (1973) apportent une meilleure explication aux résultats de RESTALL *et al.* (1973). INSKEEP et BUTCHER (1966) avaient montré que la ligature de la veine et de l'artère utérines provoquaient le maintien des corps jaunes, mais pas la ligature de l'artère utérine seule. BAIRD et LAND ont ligaturé la veine utérine avant l'entrée de la veine ovarienne dans le but d'empêcher le passage de la $PGF_{2\alpha}$ dans le segment de la veine utérine qui est étroitement accolé à l'artère ovarienne. Dans le groupe témoin où toutes les connections vasculaires entre l'utérus et le pédicule ovarien sont sectionnées, sauf la veine utérine moyenne, 10 Brebis sur 10 ont montré une régression lutéale normale. Dans le groupe expérimental, avec ligature de la veine utérine seule, on observe le maintien de la fonction lutéale chez 4 sur 10 Brebis seulement. L'explication de cette lutéolyse après ligature de la veine utérine est que l'opération a provoqué l'élargissement d'une arcade veineuse le long de l'oviducte. Cette arcade forme une voie anastomotique entre le système veineux utérin et les veines ovariennes. L'interruption de ce canal comme celle de la veine utérine provoque invariablement un maintien du corps jaune. On peut peut-être attirer l'attention sur le fait que dans ces groupes expérimentaux, les connections nerveuses entre l'utérus et l'ovaire sont virtuellement intactes. Il semble donc probable qu'une partie des fortes doses de PGF_2 utilisées par RESTALL *et al.* (1973) ont pu avoir accès au système veineux ovarien par une voie anastomotique.

En aucun cas, les résultats de RESTALL *et al.*, bien que jetant un doute sur les mécanismes d'action de la $PGF_{2\alpha}$ aussi bien que sur la validité de la théorie du « contre courant » ne changent la conclusion principale concernant le rôle physiologique de la $PGF_{2\alpha}$ comme la lutéolysine utérine.

Des preuves indirectes de ce rôle ont été également apportées par SPILMAN et DUBY (1972). Ils ont montré que si la durée du cycle œstrien peut être raccourcie par

l'introduction d'un corps étranger dans la corne utérine, cet effet peut être aboli par l'indomethacine, un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines. Il est étonnant que ce composé n'ait pas été plus utilisé pour étudier le rôle de la $PGF_{2\alpha}$ chez la Brebis.

Quelques faits mettant en doute le rôle de la $PGF_{2\alpha}$ comme étant la lutéolysine utérine doivent maintenant être pris en considération.

NISWENDER *et al.* (1970) ont observé que l'autotransplantation de l'utérus sur le péritoine loin des ovaires, n'entraîne pas d'allongement de la durée du cycle œstrien chez la plupart des Brebis. Il est possible cependant que les sécrétions utérines puissent, dans ces conditions, avoir encore accès à la région pelvienne et de nouvelles études sont nécessaires pour clarifier cette question.

WILSON, BUTCHER et INSKEEP (1972) ont trouvé de plus grandes quantités de prostaglandines F dans le sang veineux utérin de Brebis gestantes que dans celui des non-gestantes, 13 jours après l'œstrus. Ces résultats basés sur quelques échantillons de sang prélevés à un moment non approprié (avant la lutéolyse) et analysés par une méthode inadéquate (voir précédemment) nécessitent une vérification. Cependant, le mécanisme par lequel l'embryon contribue au maintien du corps jaune n'est pas connu. Il est possible qu'il puisse agir directement en triomphant de l'effet lutéolytique de la $PGF_{2\alpha}$ sur le tissu cible, le corps jaune. De nouvelles études mettant en œuvre des méthodes appropriées seraient d'une très grande importance.

Une troisième voix dissonnante s'est élevée. Quoique le travail soit de faible valeur technique, comme nous allons le voir, la nature des conclusions justifie d'en discuter.

COUDERT *et al.* (1972) ont prétendu jeter le doute sur le rôle physiologique de la $PGF_{2\alpha}$ comme facteur lutéolytique utérin. Pour eux, bien que les PGF dans le sang du « canal veineux » s'élèvent au fur et à mesure de l'évolution de la phase lutéale, cette augmentation ne peut pas être reliée au moment de la chute de la progestérone durant la lutéolyse. Les valeurs de la PGF sont estimées par dosage radioimmunologique, tous les autres paramètres et arguments sont obtenus par déduction et dans la plupart des cas non publiés.

Parmi les erreurs évidentes des auteurs, mentionnons :

1. Erreurs dans le prélèvement des échantillons dûes à la position du cathéter. Les auteurs se sont trompés en croyant que la veine utéro-ovarienne se jette dans la veine cave inférieure chez la Brebis. Ils ont tenté de placer l'extrémité de la canule près de cette (inexistante) jonction. Il est évident que des erreurs importantes peuvent se produire selon qu'elle est placée à proximité ou loin de la jonction de la veine utéro-ovarienne avec la veine iliaque. En tous cas, si ils désiraient vérifier le travail de THORBURN *et al.* (1972, 1973), il eut été de loin préférable de canuler la veine utérine ou la veine utéro-ovarienne elle-même, procédure que THORBURN *et al.* et d'autres ont montré comme parfaitement réalisable.

2. Erreurs d'échantillonnage dûes à la fréquence des collectes de sang. L'allure discontinue des graphiques exprimant la sécrétion de PGF au cours du temps (THORBURN *et al.*,1972), rend sans valeur les études basées sur une seule collecte par jour et de telles expériences doivent être abandonnées.

3. Erreurs analytiques ; les auteurs ont utilisé le dosage radioimmunologique de CALDWELL *et al.* (1972) mais ont obtenu des valeurs supérieures de presque un

ordre de grandeur à toutes les valeurs publiées. Il semble donc probable que toutes leurs valeurs soient des artéfacts pour la bonne raison que la PGF a été mesurée dans le sérum et non dans le plasma.

4. Choix de conditions expérimentales ; les Brebis utilisées ont été prétraitées par de fortes quantités de progestatifs et PMSG et étaient juste au début de leur saison sexuelle. Dans de telles conditions, le moment précis de la lutéolyse aurait dû être incertain, mais aucune indication n'est apportée sur ce point. De toute manière il eut été préférable d'utiliser des Brebis naturellement en cycle pour une telle étude.

5. L'argument clé que « la ^{3}H-$PGF_{2\alpha}$ ne passe pas dans l'artère ovarienne à travers la veine utéro-ovarienne » est fondé sur des « données préliminaires » non publiées, donc de valeur discutable. Une affirmation semblable avait déjà été formulée par l'un des auteurs (S. P. C.) au *Congrès International d'Endocrinologie* (1972) au cours d'une discussion : après infusion de ^{3}H-$PGF_{2\alpha}$ dans la veine utérine il n'y aurait pas de différence entre le contenu en ^{3}H dans le sang de l'artère ovarienne et dans le sang périphérique. Cette conclusion n'est guère surprenante puisque rien n'a été tenté pour séparer la $PGF_{2\alpha}$ des produits de dégradation. Dans les expériences conduites par BAIRD, McCRACKEN et moi-même, le contenu brut en ^{3}H du plasma artériel ovarien dépasse le pic de ^{3}H de la $PGF_{2\alpha}$ d'un facteur bien supérieur à 100 : 1.

Devant ces faits, il paraît raisonnable de conclure que la preuve présentée par COUDERT *et al.* est malheureusement sans valeur.

Cependant, le défenseur de la présente thèse accueillerait toute tentative sérieuse de mise en question de sa conception que la $PGF_{2\alpha}$ est la lutéolysine utérine chez la Brebis.

C. — *Autre explication possible de la lutéolyse*

NALBANDOV a voulu assimiler la lutéolysine aux œstrogènes. Si des œstrogènes sont donnés au début du cycle œstrien, ils prolongent la vie du corps jaune. Le mécanisme de cette action n'a pas été complètement défini, mais il paraît résulter d'une action sur l'utérus (DENAMUR et MAULEON, 1963 ; DENAMUR, MARTINET et SHORT, 1970 ; KANN et DENAMUR, 1973). A l'opposé, les œstrogènes donnés après le 10^e jour du cycle, provoquent une régression prématurée du corps jaune. Cet effet dépend également de la présence de l'utérus (STORMSHAK, KELLEY et HAWK, 1969 ; DENAMUR et KANN, 1973 ; KANN et DENAMUR, 1973) et, selon toute probabilité fait intervenir la $PGF_{2\alpha}$ comme médiateur, ceci pour les raisons suivantes : CALDWELL *et al.*, ont montré que l'œstradiol (et dans une certaine mesure la progestérone) stimulent la sécrétion de prostaglandines chez la Brebis castrée. Nous avons acquis maintenant la même certitude chez la Brebis dont l'utérus et l'ovaire ont été autotransplantés.

De plus, l'effet de l'irradiation par rayons X qui provoque la dégénérescence folliculaire mais permet la persistance du corps jaune, met aussi en cause de la même manière l'œstradiol. L'irradiation des ovaires autotransplantés provoque l'arrêt complet de la sécrétion d'œstradiol (McCRACKEN, BAIRD et GODING, 1971). Un aspect intéressant et inexpliqué a été décrit par KARSCH *et al.* (1973). Les œstrogènes injectés directement dans le corps jaune, se sont révélés lutéolytiques ; ils ne le sont pas quand on les dépose dans le stroma ovarien adjacent. Cet effet est bilatéral,

ce qui suggère une action indirecte. Comme aucun animal dans ces séries, n'était hystérectomisé, l'intervention de la $PGF_{2\alpha}$ ne peut être exclue.

Une revue du rôle lutéolytique de la $PGF_{2\alpha}$ serait incomplète sans placer le phénomène de la lutéolyse dans une perspective d'ensemble. DENAMUR et ses collaborateurs à Jouy en Josas ont pu montrer que la survie du corps jaune n'est pas simplement une question de présence ou d'absence de lutéolysine. Ils ont étudié les effets de l'hypophysectomie avec ou sans supplémentation hormonale, avec ou sans œstradiol ou sérums anti-LH et/ou anti-prolactine, aussi bien que les effets de la section de la tige hypophysaire ou de l'irradiation X avec les mêmes combinaisons. Tout cela en l'absence ou en présence d'utérus (DENAMUR, MARTINET et SHORT, 1970 ; DENAMUR, KANN et SHORT, 1973 ; DENAMUR et KANN, 1973 ; KANN et DENAMUR, 1973).

Leur travail montre clairement que la survie du corps jaune dépend des résultats d'une bataille entre deux forces opposées. D'un côté, celles de l'hypophyse (LH et Prolactine) et de l'embryon (mécanisme inconnu) agissant en faveur de la survie ; de l'autre, l'utérus et son allié le follicule (œstradiol et autres agents ovariens possibles) agissant pour provoquer sa disparition.

Beaucoup de problèmes demeurent sans solution. Citons parmi les plus évidents :

a) Quels sont les aspects quantitatifs de la stimulation de la sécrétion des prostaglandines par l'œstradiol et par la progestérone ?

b) Pourquoi la section de la tige hypophysaire au 3e ou au 10e jour du cycle qui provoque une forte réduction de la sécrétion de FSH et de LH en même temps que l'absence de follicule de plus de 2 mm de diamètre, est cependant suivie d'une régression du corps jaune au 17e jour, donc dans des délais normaux (DENAMUR et KANN, 1973 ; KANN et DENAMUR, 1973) ?

c) Par quels mécanismes précis la $PGF_{2\alpha}$ provoque-t-elle la lutéolyse chez la Brebis ?

d) Comment le mécanisme lutéolytique de la $PGF_{2\alpha}$ est-il annihilé pendant la gestation chez la Brebis ?

e) Existe-t-il une action lutéolytique directe de l'œstradiol sur l'ovaire ?

f) Dans quelle mesure le mécanisme lutéolytique par la $PGF_{2\alpha}$ chez la Brebis est-il applicable à la lutéolyse chez d'autres espèces?

g) Comment les prostaglandines ou leurs analogues peuvent-elles être utilisées pour maîtriser les cycles de reproduction chez diverses espèces ?

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AXEN U., GREEN K., HORLIN D., SAMUELSSON B., 1971. Mass spectrometric determination of picomole amounts of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ using synthetic deuterium labeled carriers. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **45**, 519-525.

AXEN U., PYKE J. E., SCHNEIDER W. P. *Prostaglandins in the total synthesis of natural products*, vol. III, Éd. J. W. Simon ; John Wiley and Sons, Inc.

BAIRD D. T., COLLETT R. A., FRASER I. S., KELLY R. W., LAND R. B., WHEELER A. G., 1973. Progesterone secretion from the ovary in the ewe following infusion of uterine venous plasma. *J. Reprod. Fert.*, **35**, 13-22.

BAIRD D. T., LAND R. B., 1973. Division of the uterine vein and the function of the adjacent ovary in the ewe. *J. Reprod. Fert.*, **33**, 393-397.

BAIRD D. T., MCCRACKEN J. A., GODING J. R., 1973. Studies in steroid synthesis and secretion with the autotransplanted sheep ovary and adrenal. In : *The endocrinology of pregnancy and parturition. Experimental studies in sheep*. Ed. C. G. Pierrepoint, p. 5-21, Alpha Omega Alpha Publishing. Cardiff.

BARRETT S., BLOCKEY de M. A., BROWN J.-M., CUMMING I. A., GODING J. R., MOLE B. J., OBST J. M., 1971. Initiation of the œstrous cycle in the ewe by infusion of $PGF_{2\alpha}$ to the autotransplanted ovary. *J. Reprod. Fert.*, **24**, 136-137.

BLAND K.-P., HORTON E. -W., POYSER N. L., 1971. Levels of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the uterine venous blood of sheep during the œstrous cycle. *Life Sci.*, **10**, 509-517.

CALDWELL B.-V., MOOR R.-M., 1971. Further studies on the role of the uterus in the regulation of corpus luteum function in sheep. *J. Reprod. Fert.*, **26**, 133-135.

CALDWELL B. V., TILLSON S. A., BROCK W. A., SPEROFF L., 1972. The effects of exogenous progesterone and estradiol on prostaglandin F levels in ovariectomized ewes. *Prostaglandins*, **1**, 217-228.

CHAMLEY W. A., BUCKMASTER J. M., CAIN M. D., CERINI J. C., CERINI M. E. D., CUMMING I. A., GODING J. R., 1972. The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on progesterone, oestradiol and luteinizing hormone secretion in sheep with ovarian transplants. *J. Endocr.*, **55**, 253-263.

CERINI J. C., CAIN M. D., CHAMLEY W. A., CUMMING I. A., FINDLAY J. K., GODING J. R., 1973, Luteolysis in the ewe : a study using a radioimmunoassay for prostaglandin F. *J. Reprod. Fert.*, **32**, 326-327.

COREY E. J., 1971. Studies on the total synthesis of prostaglandins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **180**, 24-37.

COUDERT S. P., PHILLIPS G. D., PALMER M., FAIMAN C., 1972. Prostaglandin F concentration in the peripheral blood of the ewe during the estrous cycle. *Prostaglandins*, **2**, 501-509.

DENAMUR R., KANN G., 1973. Luteolytic effects of oestradiol after hypophysectomy or pituitary stalk section in cycling sheep. *Acta Endocr.*, **73**, 635-642.

DENAMUR R., KANN G., SHORT R. V., 1973. How does the corpus luteum of the sheep know that there is an embryo in the uterus? in : *The Endocrinology of Pregnancy and Parturition. Experimental Studies in the Sheep*. C. G. Pierrepoint, Ed. 2-4. Alpha Omega Alpha Publishing, Cardiff.

DENAMUR R., MARTINET J., SHORT R. V., 1970. Mode of action of oestrogen in maintaining the functional life of corpora lutea in sheep. *J. Reprod. Fert.*, **23**, 109-116.

DENAMUR R., MAULEON P., 1963. Contrôle endocrinien de la persistance du corps jaune chez les ovins. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **257**, 527-530.

FERREIRA S. H., VANE J. R., 1967. Prostaglandins : their disappearance from and release into the circulation. *Nature* (Lond.), **216**, 868.

GODING J. R., BAIRD D. T., CUMMING I. A., MCCRACKEN J. A., 1971. Functional assessment of autotransplanted endocrine organs, in : *Karolinska Symposia on Research Methods in Reproductive Technology. 4th Symposium. Perfusion Techniques.*

GODING J. R., CUMMING I. A., CHAMLEY W. A., BROWN J. M., CAIN M. D., CERINI J. C., CERINI M. E. D., FINDLAY J. K., O'SHEA T. D., PEMBERTON D. H., 1972. Prostaglandin $F_{2\alpha}$, « the » luteolysin in the mammal? *IV Int. Seminar on Reprod. Physiol. and Sexual Endocrinology. Hormones and Antagonists* (Brussels, May 1972). Ed. P. Hubinont, S. Karger, Basel.

GODING J. R., HARRISON F. A., HEAP R. B., LINZELL J. L., 1967. Ovarian activity in the ewe after autotransplantation of the ovary or uterus to the neck. *J. Physiol.* (Lond.), **191**, 129 P.

GODING J. R., MCCRACKEN J. A., BAIRD D. T., 1967. A study of ovarian function in the ewe by means of a vascular autotransplantation technique. *J. Endocr.*, **39**, 37-52.

HARRISON F. A., HEAP R. B., HORTON E. W., POYSER N. L., 1972. Identification of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in uterine fluid from the non-pregnant sheep with an autotransplanted ovary. *J. Endocr.*, **53**, 215-222.

HARRISON F. A., HEAP R. B., LINZELL J. L., 1968. Ovarian function in the sheep after autotransplantation of the ovary and uterus to the neck. *J. Endocr.*, **40**, XIII.

INSKEEP E. K., BUTCHER R. L., 1966. Local component of utero-ovarian relationships in the ewe. *J. Anim. Sci.*, **25**, 1164-1168.

KALTENBACH C. C., GRABER J. W., NISWENDER G. D., NALBANDOV A. V., 1968. Luteotrophic properties of some pituitary hormones in non pregnant or pregnant hypophysectomized ewes. *Endocrinology*, **82**, 818-824.

KAMMERMAN S., CANFIELD R. E., KOLENA J., CHANNING C. P., 1972. Binding of human chorionic gonadotropin to ovarian receptors *in vitro*. *Proc IV Int. Congr. Endocrinology*, 98-99.

KANN G., DENAMUR R., 1973. Changes in plasma levels of prolactin and LH induced by lyteolytic or luteotrophic oestrogen treatment in intact cycling sheep or in sheep after section of the pituitary stalk. *Acta Endocr.* (Kbh.), **73**, 625-634.

KANN G., TERQUI M., ROMBAUTS P., DENAMUR R., 1973. *Concentrations plasmatiques de la prolactine, de la LH, de l'œstradiol 17 β et de la progestérone au début de la gestation de la brebis* (communication personnelle).

KARSCH F. J., COOK B., FOSTER D. L., NALBANDOV A. V., 1973. Luteolytic effect of oestrogen injected directly into the corpora lutea of ewes. *J. Reprod. Fert.*, **33**, 363 (by title only).

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**, 129-136.

LUKASZEWSKA J. H., HANSEL W., 1970. Extraction and partial purification of luteolytic activity from bovine endometrial tissue. *Endocrinology*, **86**, 261-270.

McCRACKEN J. A., BAIRD D. T., GODING J. R., 1971. Factors affecting the secretion of steriods from the transplanted ovary in the sheep. *Recent Progr. Horm. Res.*, **27**, 537-582.

McCRACKEN J. A., CARLSON J. C., GLEW M. E., GODING J. R., BAIRD D. T., GREEN K., SAMUELSSON B., 1972. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ identified as a luteolytic hormone in the sheep. *Nature*, (Lond.), **238**, 129-134.

McCRACKEN J. A., GLEW M. E., SCARAMUZZI R. J., 1970. Corpus luteum regression induced by prostaglandin $F_{2\alpha}$. *J. Clin. Endocr.*, **30**, 544-546.

MOOR R. M., ROWSON L. E. A., 1966. Local uterine mechanisms affecting luteal function in the sheep *J. Reprod. Fert.*, **11**, 307-310.

NALBANDOV A. V., COOK B., 1968. Reproduction. *Annual Rev. Physiol.*, **30**, 245-278.

NISWENDER G. D., DZUIK P. J., GRABER J., KALTENBACH C. C., 1970. Function of the corpus luteum in the ewe following relocation of the uterus or embryo. *J. Anim. Sci.*, **30**, 935-940.

PHARRISS B. B., WYNGARDEN L. J., 1969. The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the progestagen content of ovaries from pseudopregnant rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **130**, 92-94.

PICKLES V. R., 1957. A plain muscle stimulant in menstruum. *Nature* (Lond.), **180**, 1198-1199.

RESTALL B. J., HEARNSHAW H. R., GLEESON A. R., THORBURN G. D., 1973. Observations on the luteolytic action of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the ewe. *J. Reprod. Fert.*, **32**, 325-326.

SALAMONSEN L. A., JONAS H. A., BURGER H. G., BUCKMASTER J. M., CHAMLEY W. A., CUMMING J. R., FINDLAY I. A., GODING J. R., 1973. A heterologous radioimmunoassay for follicle stimulating hormone : application to measurement of FSH in the ovine estrous cycle and in several other species including man. *Endocrinology*, **93**, 610-618.

SAMUELSSON B., GRANTSTROM E., GREEN K., HAMBERT M., 1971. Metabolism of prostaglandins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **180**, 138-163.

SILVER M. J., SMITH J. B., INGERMAN C., KOCSIS J. J., 1972. Letter to the editor. *Prostaglandins*, **2**, 75-77.

SPILMAN C. H., DUBY R. T., 1972. Prostaglandin mediated luteolytic effect of an intrauterine device in sheep. *Prostaglandins*, **2**, 159-168.

STORMSHAK F., KELLEY H. E., HAWK H. W., 1969. Suppression of ovine luteal function by 17 β-estradiol. *J. Anim. Sci.*, **29**, 476-478.

STYLOS W. A., BURSTEIN S., RIVETZ B., GUNZALUS P., SKARNES R., 1972. The production of anti-F Prostaglandin serum and its use in radioimmunoassay. *Intra-science Chem. Repl.* VI (1) (in press).

THORBURN G. D., COX R. I., CURRIE W. R., 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.

THORBURN G. D., COX R. I., CURRIE W. B., RESTALL B. J., SCHNEIDER W., 1973. Prostaglandin F and progesterone concentrations in the utero-ovarian venous plasma of the ewe during the oestrous cycle and early pregnancy. *J. Reprod. Fert., suppl.* **18**, 151-158.

THORBURN G. D., NICOL D. H., 1972. Regression of the ovine corpus luteum following infusion of prostaglandin $F_{2\alpha}$ into the ovarian artery. *J. Endocr.*, **51**, 785-786.

WILSON L. Jr., BUTCHER R. L., INSKEEP E. K., 1972. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the uterus of ewes during early pregnancy. *Prostaglandins*, **1**, 479-482.

WILSON L. Jr., CENEDELLA R. J., BUTCHER R. L., INSKEEP E. K., 1972. Levels of prostaglandins in the uterine endometrium during the ovine estrous cycle. *J. Anim. Sci.*, **34**, 93-99.

WILTBANK J. N., CASIDA L. E., 1956. Alteration of ovarian activity by hysterectomy. *J. Anim. Sci.*, **15**, 134-140.