

Application des prostaglandines en reproduction des espèces moins fréquentes ou de laboratoires.

Use of prostaglandins in reproduction of less frequently encountered species.

PV DRION¹, Ch HANZEN², D WIRTH³, B LEBOEUF⁴ & JF BECKERS¹

¹University of Liege, Department of Physiology of Reproduction
Faculty of Veterinary Medicine, Bd de Colonster 20, B-4000 Liege, Belgium.

²University of Liege, Department of Pathology of Reproduction
Faculty of Veterinary Medicine, Bd de Colonster 20, B-4000 Liege, Belgium.

³University of Liege, Department of Pharmacology-Toxicology
Faculty of Veterinary Medicine, Bd de Colonster 20, B-4000 Liege, Belgium.

⁴INRA, SAGA, BP 27 , 31326 Castanet Tolosan, France.

Espèces visées dans ce chapitre

Rongeurs:

Muridés:

Souris*

Rat*

Cricéidés:

Hamster (Mesocricetus ..)*

Gerbille (Gerbillina gerbillina, Tatera indica indica)*

Cobaye (Cavia cobaya)*

Mustéidés:

Furet (Mustela putorius ou Putorius furio) *

Ongulés (artiodactyles)

Cervidés:

Cerf à queue blanche (White-tailed deer) (Odocoileus virginianus)*

Cerf à queue noire (Black-tailed deer)*

Daim (Fallow deer) (Dama dama)

Cerf élaphe (Red deer) (Wapiti) (Cervus elaphus) (Cervus elaphus manitobensis)

Cerf sika (Sikka deer) (Cervus nippon)

Bovidés:

Buffalos (Swamp buffalo) (Bubalus bubalis)*

Zebu*

Bison (Bison bison athabasca)(Bison bonasus)*

Préambule : ovaire, corps jaune, progestérone, lutéolyse...

En l'an 300 avant notre ère, Herophilus d'Alexandrie fut le premier qui reconnut les ovaires comme entités propres à la femelle de la même manière que les testicules sont des attributs propres au mâle. Pourtant, ce fut Soran d'Ephèse qui en 50 après J.C. décrivit en détail les ovaires en insistant sur leur existence par paire.

Vésale de Padoue en 1555 est crédité pour avoir décrit pour la première fois le corps jaune humain. En 1609, Fabricius, élève de Fallope fournit une première illustration d'un traité d'anatomie comparée des organes reproducteurs; Fabricius parlait déjà de l'ovaire et du corps jaune comme de multiples glandes conjointes.

En plus de sa contribution majeure aux connaissances du développement folliculaire, Rainier de Graaf en 1672 observa que chez les lapines, le nombre d'embryons correspond au nombre de corps glandulaires ovariens. La dénomination "corps jaune" est créditée à Malpighi en 1697...

Deux cents ans plus tard, Louis Auguste Prenant émet l'hypothèse que le corps jaune est une glande à sécrétion interne... Ce qui sera confirmé en 1901 par Magnus et en 1903 par Fraenkel qui démontrent (indépendamment l'un de l'autre) que l'ovariectomie ou l'exérèse du corps jaune par cautérisation, entraînent l'avortement et la résorption embryonnaire.

Ensuite, Bouin et Ancel (1910) rapportent que la présence du corps jaune est associée à une prolifération des glandes endométriales. Cette découverte constitue la base du dosage biologique qui permit à Corner et Allen d'isoler la progestérone à partir du corps jaune (1929). Ensuite, quatre auteurs: Allen (1934), Slotta (1934), Butenand (1934) et Hartman (1934) élucidèrent la structure chimique de ce stéroïde.

Une autre contribution de cette époque se révélera très importante par la suite: c'est l'observation de Leo Loeb (1923 & 1927) qui montra que l'hystérectomie chez le cobaye résulte en une prolongation de la phase lutéale pour une durée à peu près égale ou même supérieure à celle de la gestation normale (dont la durée est de 65 à 70 jours). Comme nous le verrons plus tard, cette observation permet dès cette époque d'attribuer à l'utérus un rôle déterminant dans la lutéolyse cyclique chez le cobaye et les animaux de la ferme par la production d'un facteur lutéolytique.

La littérature concernant les espèces moins fréquemment envisagées dans la pratique courante que les ruminants, équins, porcins... n'est pas pauvre. Celle concernant plus spécifiquement l'utilisation des prostaglandines chez ces mêmes espèces est par contre relativement plus rare.

Divers essais thérapeutiques ou expérimentaux ont cependant été réalisés chez ces espèces. Le plus connu sans doute est celui qui permit dès 1923 à Loeb de mettre en évidence la persistance de la phase lutéale chez des femelles cobayes

hystérectomisées. A cet égard, la physiologie de la reproduction du cobaye sera un peu plus largement détaillée. Dès 1927-1928, Asscheim et Zondeck signalaient la présence d'une hormone à activité LH-like dans l'urine de femme enceinte, hCG, caractérisée plus tard comme étant le signal embryonnaire transformant le corps jaune cyclique chez celle-ci en corps jaune gestatif. En 1930 et 1931, Brouha et Cole décrivent les effets du sérum de jument gestante sur la maturation du tractus génital, des ovaires et des glandes annexes chez des rats et des lapins immatures. L'eCG sécrétée dès les jours 30 à 40 de la gestation et postulée au départ comme étant le signal embryonnaire chez la jument, laisse ce rôle par la suite à l'équine Trophoblastic Protein, véritable signal embryonnaire dans cette espèce.

Leurs successeurs (Spriggs & Bletchley chez la vache en 1946 puis Wiltbank & Casida en 1956 chez la brebis, Du Mesnil du Buisson en 1961 chez la truie et Bland en 1970 chez la vache) poursuivirent la voie empruntée et précédèrent les expériences de Mc Cracken qui en 1969 confirmait la persistance naturelle du corps jaune chez une brebis présentant une absence congénitale d'une des deux cornes utérines. Mc Cracken toujours, présenta en 1972 l'origine endométriale des prostaglandines et leur action à distance dans le déclenchement de la lutéolyse cyclique chez la brebis (McCracken JA, Carlson JC, Glew ME, Goding JR, Baird DT, Green K, Samuelsson B. Prostaglandin F2 identified as a luteolytic hormone in sheep. *Nat New Biol.* 1972; 238(83): 129-134).

Les essais se succédèrent et virent la mise sur le marché de molécules tant naturelles que synthétiques...

Ce chapitre, présentera l'utilisation expérimentale et thérapeutique des prostaglandines dans les espèces énumérées ci plus haut et dans un but d'éclaircissement pour le lecteur, y mêlera le rappel de la sexualité des espèces envisagées.

Il sera volontairement non exhaustif, la diversité et le nombre des espèces qu'il serait possible d'envisager rendant en effet possible l'édition d'un livre complet pour ces espèces seules.

RONGEURS

Principaux effets des prostaglandines chez les hamsters, rats, souris (Mesocricetus auratus, Rattus norvegicus, Mus Musculus)

Le rat, le hamster et la souris sont trois espèces chez qui l'ovulation est dite spontanée. La durée respective de leurs gestations est de 21, 21 et 20j. Ces trois femelles soumises à des coïts inféconds présentent une libération hypophysaire répétée de prolactine, agent lutéotrope majeur chez les rongeurs (ainsi que les petits ruminants, la chienne et les primates). En dehors de toute gestation, cette prolactine induit la persistance du (des) corps jaune(s) pour une durée de 11-12 jours*. A ce moment et chez les trois espèces, faute d'embryon induisant la sécrétion de la prostaglandine E par l'endomètre, facteur lutéotrope sécrété en quantités plus importantes que la PGF2 α (et chez la rate, faute de sécrétion par le chorion du Placental Lactogen -hormone chorio-somato-mammotrope-, facteur lutéotrope placentaire tardif), la lutéolyse s'enclenche (Lemayrie *et al.*, 1988). Son mécanisme repose comme chez les animaux de ferme, sur la libération de prostaglandines F2 α par l'endomètre, avec action à distance sur le(s) corps jaune(s). Cette action ne se manifeste pas comme on l'a cru longtemps par une dégradation de la PGF2 α en une de ses métabolites, le suivi des niveaux plasmatiques de la 20-a-OHP (20-a-OHPregn-4-ene-*3-one) montrant des concentrations stables évoluant en parallèle à ceux de la progestérone à ce moment (Harris *et al.*, 1981).

**Ce phénomène est appelé pseudo gestation. Il est à différencier du phénomène portant le même nom et décrit chez les espèces à ovulation provoquée (voir lapin).*

De nombreuses études menées lors de la synthèse des différentes molécules de prostaglandines artificielles l'ont été sur hamster (Morozowich *et al.*, 1979) et sur rats (Park *et al.*, 1984), en raison de la fiabilité des résultats obtenus dans ces espèces.

Chez ces espèces, les expériences de lutéolyse induite sont effectuées avec de nombreuses molécules analogues de PGF2 α . Le *Cloprostenol* par exemple, comparé à des esters isopropyl de PGF2 α , semble actif à des doses quotidiennes de 50 et même 25 mcg/kg (voie intra péritonéale) mais avec une activité plus forte, une vasodilatation plus marquée des vaisseaux ovariens et une lutéolyse structurelle et fonctionnelle (Indrei *et al.*, 1999).

La prostaglandine F2 α a été utilisée pour induire la lyse de corps jaunes dits de pseudo- gestation chez le hamster ou la rate. L'injection de PGF2 α induit dans les 24 heures une chute de progestérone plasmatique similaire à celle d'une lutéolyse naturelle, avec retour en cycle de la femelle. Diverses expériences complémentaires montrent que lors de lutéolyse induite ou naturelle, seul un prétraitement à base de PRL+FSH +LH semble efficace pour prévenir la régression lutéale dans 79% des cas (Harris *et al.*, 1981).

L'utilisation de prostaglandines F2 α a été testée par différentes voies d'administration chez des rats, souris et hamsters en vue d'induire l'avortement à mi-durée de gestation (Lau *et al.*, 1975). L'administration de PGF2 α par implants de silastic-PVP fut, à dose égale plus efficace que la voie parentérale (i.m.). L'efficacité de l'agent lutéolytique fut la plus marquée lors de la mise en place de celui-ci dans la lumière utérine, condition d'administration mimant en fait l'administration continue intra- ou extra-amniotique chez la femme. Cette voie semble en fait minimiser l'inconvénient majeur de la PGF2 α , à savoir sa demi-vie très courte et sa dilution

dans la circulation générale, de même qu'elle permet d'atteindre une concentration locale assez élevée.

Il semble de plus que la prostaglandine F₂α puisse inhiber la différenciation primaire des précurseurs d'adipocytes dans des milieux de culture bien définis (Serrero *et al.*, 1997). Des études récentes menées concernant le *Cloprostenol* et le *Fluprostenol* démontrent leur puissante activité inhibitrice sur la différenciation des adipocytes, chacun possédant une activité supérieure à celle de la PGF₂α naturelle et ouvrent la porte à de nouvelles voies dans le contrôle des milieux de culture.

Principaux effets des prostaglandines chez le cobaye (*Cavia cobaya*).

La domestication du cobaye existait déjà en l'an 500 ACN, époque à laquelle il constituait une source de nourriture ou un élément de sacrifice religieux. Actuellement, il est encore élevé de manière industrielle dans certains pays (Asie) et y constitue toujours un mets de choix dans l'alimentation quotidienne. Il provient d'Amérique du Sud, où il vit préférentiellement dans des zones herbeuses d'altitude élevée (4000 m) et où il creuse des galeries souterraines. Ils sont naturellement grégaires et s'activent de préférence la nuit.

Nos cobayes (*Cavia aperea porcellus*) dérivent de l'une des deux espèces de cobayes sauvages trouvées dans ces landes (*Cavia aperea tschudi*) et vivent de 5 à 6 ans. Ils pèsent de 600 à 700 grammes, les mâles étant fréquemment plus lourds que les femelles.

La femelle du cobaye appartient à une espèce chez qui l'ovulation est spontanée. Sa puberté survient à l'âge de 4 à 6 semaines et elle est polyoestrienne de type continu c'est à dire que les œstrus se suivent régulièrement durant toute l'année.

La femelle cobaye présente un utérus qualifié de duplex, constitué deux cornes utérines, d'un corps utérin court avec septum médian le cloisonnant (biloculaire) et qui s'arrête 3 à 4 mm en avant de l'orifice cervical unique. Elle se distingue des autres femelles par le fait qu'une membrane « vaginale » se forme au niveau de l'extrémité du canal vaginal à la fin de chaque cycle. Cette membrane s'ouvre en début de cycle, faisant qualifier cette femelle par de nombreux auteurs de « femelle à virginité renaissante ». Il ne s'agit en tout cas nullement d'une reconstitution histologique de la membrane hymen qui, rappelons le consiste en un vestige embryonnaire de la paroi du sinus uro-génital chez les femelles et se situant entre la portion antérieure du vagin et le vestibule vulvaire.

Le cycle œstral dure de 15 à 17 jours et l'ovulation survient 10 heures après le début de l'œstrus.

Des manifestations comportementales typiques caractérisent les différentes phases du cycle: lordose et chevauchement des autres femelles en pro-œstrus qui dure 1.5 jours environ, attitude de soumission (la femelle se laissant chevaucher) en œstrus, qui dure 12 à 20 heures et débute plus fréquemment en soirée.

Après l'ovulation se met(tent) en place un (des) corps jaune d'embryon fonctionnel(s) et qui le reste(nt) alors pour une durée de 12-14 jours (6+8jours).

En cas de fécondation, les corps jaune, de cycliques, deviennent gestatifs et sécrètent de la progestérone jusqu'à la fin de la gestation qui dure 68 jours en moyenne (de 58 à 75 jours), la longueur de celle-ci étant influencée par la taille de portée (plus celle-ci est importante, plus courte est la gestation).

L'implantation du (des) conceptus se fait aux environs du 7e jour et la placentation est de type hémochoriale

Le facteur lutéotrophique majeur chez les rongeurs, outre la LH hypophysaire, est constitué par la prolactine. On parle en fait d'un « complexe lutéotrophique » dans lequel LH joue le rôle majeur.

La femelle met au monde de 2 à 4 jeunes, extrêmement matures (taille importante, poils formés, yeux ouverts), capables de manger de la nourriture solide dès le premier jour et donc sevrables rapidement (1 jour) après naissance (-en cas de nécessité, par exemple mort de la mère). Les principaux anticorps maternels leur ont de plus été transmis par voie transplacentaire (placentation de type hémochoriale).

Le poids des jeunes à la naissance est de ~60grammes et ils atteignent ~230grammes à l'âge de trois semaines, l'allaitement maternel durant en moyenne 15 jours.

Un œstrus survient 24 à 48 heures après le part, la femelle étant fécondable dès ce moment (2 à 5 portées par an). La prolificité des femelles ne diminue en général qu'une fois atteint l'âge de 2 à 3 ans.

La lutéolyse cyclique repose sur un mécanisme identique à celui décrit généralement pour les animaux de ferme: le facteur lutéolytique est représenté par la prostaglandine F2 α d'origine endométriale (Loeb...).

Les essais de Antonini *et al.*(1976), confirment l'élévation de taux plasmatiques de prostaglandines PGF2 α qui précède la chute de progestérone chez les femelles non gestantes, reflet de la lutéolyse. De même, chez les femelles gestantes, en début de gestation, les valeurs de PGF2 α restent basales tandis que la progestérone s'élève, reflétant le maintien de la gestation.

L'injection de prostaglandines à des femelles gestantes hystérectomisées pendant 1 à 5 jours montre chronologiquement des changements dans l'apparence cytologiques des cellules lutéales, une diminution de leur taille suivie d'une accumulation de gouttelettes lipidiques, l'accumulation de collagène et de fibroblastes dans le tissu interstitiel et enfin des images d'une lutéolyse effective, gouttelettes de lipides coalescentes et fibres de collagène...(Bagwell *et al.*, 1975).

L'utilisation du *Cloprosténol* est décrite chez le cobaye (Azmi *et al.*, 1982), sans aucun effet secondaire. Ainsi, l'administration intra-péritonéale de 250 mcg de *Cloprosténol* au jour 9 du cycle induit un raccourcissement de la durée de celui-ci par lutéolyse, de 17.4+/-s.d.0.9 à 14.5+/-1.1 jours (p<0.01). De plus faibles doses se sont avérées non efficaces. Il a ainsi été démontré que le *Cloprosténol* entraînait une réduction du poids du tissu lutéal, de 3.52+/-0.82 à 1.82+/-0.41 mg (p<0.01), et ceci, 48 heures après l'administration des 250mcg au jour 9 du cycle. De même, les taux de progestérone chutent, de 4.67+/-0.59 à 2.69+/-0.66 ng/ml (p<0.01) dans les 48 h suivant l'injection de *Cloprosténol*. Le flux sanguin lutéal se réduit dès 3 heures après l'injection et n'est plus qu'à une valeur identique au quart de la valeur nominale avant injection, 48 heures après l'administration.

A l'inverse du hamster cependant (voir ce point), la seule complémentation en hCG, simultanément à l'administration de PGF2 α , chez le cobaye en phase lutéale hystérectomisé prévient la régression lutéale et maintient la sécrétion de progestérone (Tam *et al.*, 1982). Ainsi, la LH protège le corps jaune de l'action des PGF2 α jusqu'au jour 9 du cycle chez le cobaye (Tam *et al.*, 1982).

D'autres essais menés avec le *Cloprosténol* (Azmi *et al.*, 1984), montrent l'action délétrice de la prostaglandine sur les vaisseaux sanguins et plus particulièrement sur les capillaires irriguant les cellules lutéales. Cependant, si la prostaglandine F2 α est active sur le corps jaune, elle est également active sur les follicules antraux (Tam *et al.*, 1982) dont le nombre de récepteurs à PGF2 α augmente du 5^e au 12^e jour du cycle, ce mécanisme permettant, en plus des nombreuses régulations intervenant dans le processus de la folliculogenèse (Drion *et al.*, 1996), la régulation du nombre et de la croissance des follicules antraux en fin de cycle chez le cobaye.

Dans un autre registre, il semble que le *Cloprosténol* possède des propriétés anti-arythmiques lors de fibrillations myocardiques chez le cobaye, induites lors de séquences d'ischémie-reperfusion in vitro, faisant passer l'incidence des fibrillations de 75 à 0 % (Riedel *et al.*, 1988).

Principaux effets des prostaglandines chez la Gerbille (*Gerbilla gerbilla*).

La gerbille mongolienne appartient à la famille des Cricétidés et est en général assimilée aux hamsters. Fréquemment domestiquée et appréciée des enfants, elle est largement utilisée en recherche au vu de sa facilité d'élevage. De plus, ses caractéristiques physiologiques, notamment sa résistance aux conditions strictes des déserts (particularités de son système urinaire) ainsi que sa propension à entrer en convulsions, en ont fait un animal de choix pour des études scientifiques.

La gerbille, fréquemment appelée rat des sables, est originaire d'Afrique du Nord notamment. On compte de nombreuses familles, chaque désert ayant pratiquement la sienne. La plus connue sans doute est la gerbille pygmée, originaire du Sahara qui mesure moins de 20 cm de long et a le pelage gris-brun, éclairci sur le ventre. Toutes les gerbilles ont en commun de longues pattes arrières leur autorisant des bonds de deux à trois mètres, et portant des poils uniquement sur la plante des pieds.

Les accouplements ont lieu toute l'année ou seulement de manière saisonnière selon les espèces. Son ovulation est apparemment spontanée et la durée de gestation, de 24 jours (4-10 jeunes / portées). La lutéolyse s'effectue par sécrétion de prostaglandines F_{2α} d'origine endométriale (Chaichareon *et al.*, 1976).

Depuis plus de 25 ans et encore actuellement, les techniques de reproduction en laboratoire impliquant la gerbille incluent la superovulation (Fisher *et al.*, 1975), la micro-insémination (Wu, 1974 ; Ogura *et al.*, 2000), l'étude de l'influence de la mélatonine (Thomas *et al.*, 1999) et des prostaglandines sur le cycle œstral (Chaichareon *et al.*, 1976). Les gerbilles présentent, tout comme les rats et hamsters (voir ce point) le phénomène de pseudo gestation lors de coït infécond. L'induction artificielle de la pseudo gestation chez les femelles de laboratoire s'obtient avec succès dans 83.3 % de cas (*vs* 30 % lors de stimulation par un mâle vasectomisé) par une stimulation cervicale de minimum 5 minutes et répétée à intervalle de 20 à 30 minutes (Nishino *et al.*, 1999).

Les quelques publications mêlant gerbilles, reproduction et PGF_{2α} relatent en fait les acquis des connaissances sur les PGF_{2α} chez la Gerbille et les tests réalisés sur animaux de laboratoire (Morozowich *et al.*, 1979), notamment lors de la mise au point de molécules synthétiques (Hallet *et al.*, 1977). Les expériences menées chez cette espèce et concernant les prostaglandines en général, concernent en fait le plus souvent l'étude des phénomènes d'ischémie cérébrale (Dempsey *et al.*, 1986 & 1987, Cui *et al.*, 1989), de l'effet au niveau du système nerveux central du complexe hypoxie/reperfusion (Kempsi *et al.*, 1987 ; Nakagomi *et al.*, 1990), des troubles liés à l'épilepsie (Simmet *et al.*, 1991), aux convulsions (Seregi *et al.*, 1985), et enfin des effets des prostaglandines sur les muscles lisses respiratoires et intestinaux.

Principaux effets des prostaglandines chez le furet (*Mustela putorius*).

Le furet est une espèce à ovulation provoquée par le coït. Au contraire des autres espèces à ovulation provoquée, la femelle en phase œstrale développe, en dehors de tout rapprochement sexuel ou stimulation cervicale, des follicules ovariens persistants, dont la sécrétion d'œstrogènes peut à la longue mener à la mort de l'animal par induction d'une anémie aplastique irréversible. Les recommandations portant sur la vie du furet en tant qu'animal domestique concernent principalement l'ovariectomie bilatérale préventive chez la femelle et le retrait des glandes annales dans les deux sexes (odeur de « putois »).

Comme chez le lapin, la femelle furet peut développer une pseudo gestation faisant suite à un coït infécond ou à une manipulation cervicale assez efficace que pour induire l'ovulation. Alors que la gestation du furet s'étend sur 42 jours, les corps jaunes de pseudo gestation persistent quant à eux 18 jours. À ce moment, la lutéolyse s'effectue à partir de prostaglandines F2 α d'origine endométriale.

Il semble que les prostaglandines jouent un rôle important dans le processus d'implantation (hémo-choriale) dans cette espèce (Mead *et al.*, 1988). En effet, des doses de 8mg/kg d'indométacine, puissant inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, administrées 5x/jour induisent une nette diminution de la perméabilité vasculaire endométriale, se traduisant par une réduction du nombre et de la taille des sites de congestion utérine ainsi que par un retard d'attachement du trophoblaste à l'épithélium utérin.

Outre les nombreuses études utilisant le furet comme animal expérimental et portant sur les prostaglandines endo- et exogènes et leurs effets sur le système respiratoire, vasculaire hépatique ou endométrial (Westcott *et al.*, 1988 ; Gottlieb *et al.*, 1988 ; Mead *et al.*, 1988 ; Kyle *et al.*, 1987), diverses expériences furent conduites, notamment afin d'évaluer tant la durée que les changements comportementaux et endocriniens survenant lors du passage de la phase œstrale à une gestation ou à une pseudo gestation (Villars *et al.*, 1990). Ainsi, il fut démontré que le caractère réceptif de la femelle repose sur les concentrations élevées en œstrogènes. Ainsi, chez les femelles ayant subi l'intromission du pénis du mâle répétitivement avec ovulation consécutive, les taux de prostaglandines F2 α , E1 ainsi que leur métabolite PGFM (Ac.13,14-dihydro 15-keto - PGF métabolite) restent inchangés durant les 4-5 jours après coït. L'œstradiol chute 4 jours après le coït, avec élévation concomitante de la progestérone et chute de la réceptivité de la femelle.

Outre leur rôle en tant qu'animaux de compagnie, les furets sont également utilisés en recherche. Contraception (Marston *et al.*, 1969), embryologie (McRae *et al.*, 1992) de même que diverses techniques de reproduction assistée dont la superovulation suivie de transfert d'embryon par voie trans-cervicale (Kidder *et al.*, 1999).

Principaux effets des prostaglandines chez les bovidés (bos indicus :buffalo-Bubalis Bubalis/ Bison bison/ Zébus).

La famille des bovidés inclut notamment les espèces *Bos taurus* (européen, sans bosse) et *Bos indicus* (Asiatique, avec bosse) et compte quatre grands groupes : les Taurins (*Bos taurus* et *Bos indicus*, 60 chromosomes), les Bibovins (Gaur et Grayal, d'Inde, 58 chromosomes), les Buffles (Asie) et enfin les Bisons et Yaks.

a-Le Bison des bois (*Wood bison- Bison bison athabascae*) et le Bison des plaines (*Bison bison bonasus*) sont des espèces protégées qui ont été considérées comme étant en voie d'extinction au cours de ces cent dernières années. Aux Etats-Unis, dans les années 1800, l'invention de la poudre de fusil, de même que les constructions des voies de chemins de fer avaient gravement atteint les effectifs de ces robustes fournisseurs de viande (moins de 1000 individus en 1885). De nombreuses techniques de reproduction assistée ont été mises en œuvre afin de tenter de sauvegarder l'espèce, de même d'ailleurs qu'une législation stricte visant à préserver les représentants de la race d'une extermination aveugle par l'homme.

De nombreuses associations d'élevages se sont constituées, aux USA et Canada de même qu'en Europe. Ils recourent à la reproduction assistée pour la plupart en vue d'optimiser le potentiel reproducteur de l'espèce (synchronisation de l'œstrus aux moyens de progestagènes, traitements de superovulation, maturation, fertilisation et culture in vitro) (McHugh *et al.*, 1998; Robison *et al.*, 1998).

La littérature concernant la synchronisation de l'œstrus rapporte l'usage de prostaglandines dans cette espèce, notamment le *Cloprostenol*, injecté simultanément à la mise en place du progestagène, de même qu'au retrait ou non. Les résultats de synchronisation apparaissent meilleurs dans cette espèce lors du recours aux prostaglandines pour une lutéolyse provoquée que lors d'injection d'œstradiol en lieu et place du *Cloprostenol* (77.8% vs 66.7% de femelles en chaleurs dans les 2 à 4j. après le retrait de l'implant) (Othen *et al.*, 1999)

La superovulation quant à elle, induite après un traitement de synchronisation, montre des résultats plus contradictoires selon les auteurs, que l'hormone gonadotrope utilisée soit de l'eCG ou des doses de 400 mg de follitropine, avec 20 % de femelles seulement produisant plus d'un corps jaune.

b-Le buffle (*Swamp buffalo-Bubalus bubalis*) est beaucoup plus fréquemment rencontré et testé dans les programmes de maîtrise de la reproduction que le bison. Les programmes de superovulation ou de synchronisation de l'œstrus ont recours à des prostaglandines telles *Dinoprostum* et *Cloprostenum*.

Chez le buffle, la présence d'un follicule dominant ne semble pas affecter négativement la réponse à la superovulation à base d'FSH (dose totale de 64UA) combinée à des injections i.m. de *Dinoprostum* les jours 5 (30mg) et 6 (20mg) du traitement (Manik *et al.*, 1998). Manik toujours, en 1999, synchronise les femelles avec une injection unique de 25 mg i.m. de *Dinoprostum*. De même, un protocole de superovulation combinant eCG et anticorps anti-eCG est décrit : 30 mg de *Dinoprostum* sont injectés i.m., suivis de 20 mg 12 heures plus tard (=t0). A jour -2, 2500 UI de eCG sont administrées, suivis ou non d'anticorps anti-eCG (5ml). Le nombre de petits follicules diminue au profit de celui de follicules plus grands 5 à 7

jours après le traitement aux prostaglandines. L'addition d'anti-eCG n'affecte quant à lui pas le taux d'ovulation.

D'autres protocoles de superovulation sont décrits dans la littérature: implant auriculaire de progestagènes laissé 9 jours en place avec au 7^e jour une injection d'eCG (4000 UI) + 500 mcg de *Cloprostenol* i.m. ou en alternative, 4, 2.5 et 1 mg de 17-b-estradiol i.m. les jours 3, 5 et 7 accompagné de 5000 UI d'hCG i.v. en même temps que la 1^{ère} insémination (Nguyen *et al.*, 1997).

La voie d'administration du *Cloprostenol* ne semble pas influencer le délai séparant le moment d'injection de celui-ci du début des manifestations œstrales. Chohan (1998) administrant cette molécule à des femelles le 11^e jour lors d'un cycle induit (voie i.m, 500mg ou voie intravulvosubmucosale –ivsm-, ipsilatérale au corps jaune, 125mg) décrit des chutes de progestéronémie significativement différentes ($P < 0.05$) suivant les groupes mais aucune différence significative ($P > 0.05$) quant à l'intervalle séparant le traitement lutéolytique du début de l'œstrus. De la même manière, il semble que la dose de 125 mg ivsm donne les mêmes résultats que 500mg i.m. pour une synchronisation œstrale chez des femelles buffalo en sub-œstrus. Seule la saison d'administration semble influencer les taux de conception.

c- Les Zébus () diffèrent des bovins « traditionnels » (*Bos taurus*) par la bosse grasseuse qu'ils présentent sur le dos et qui leur sert de substrat énergétique de réserve. L'espèce *Bos taurus* est vue dans le chapitre portant sur les bovins.

De nombreux auteurs relatent les essais menés sur Zébus en vue de synchronisation de l'œstrus, d'optimisation de la fertilité, d'insémination artificielle ou de culture d'ovocyte. Les auteurs décrivent l'utilisation de *Dinoprost*, de *Cloprosténo*l, *Prostianol*. Ainsi, la synchronisation de l'œstrus a été obtenue sur génisses Zébus par Corbet *et al.*(1999) par administration de 7.5 mg i.m. de *Prostianol*. Les femelles sont inséminées sur œstrus observé jusque 5 jours après l'injection. Il compare ce protocole à deux autres : mise en place d'un implant de norgestomet avec injection simultanée de œstradiol valérate (5 mg i.m.) et norgestomet (3mg i.m.), retrait de l'implant après 10 jours + injection de 400UI de eCG // implant de Norgestomet 14j placé, retrait de l'implant à j. 0, injection de PGF2 α à j.16, et IA sur œstrus observé jusque j.21. De manière globale, il conclut à une meilleure survenue de l'œstrus avec le protocole incluant l'implant auriculaire et la PGF2 α , avec une fertilité supérieure des génisses.

Mattoni, voulant fixer le moment optimal d'insémination artificielle chez le Zébu, compare la synchronisation de l'œstrus au moyen de *Cloprosténo*l chez Zébu et Baoule (*Bos Taurus*). Il conclut à une bonne efficacité du traitement lutéolytique et constate que le début des manifestations œstrales semble être influencé par le génotype. Ainsi, 64 % des femelles Zébus ont répondu au traitement de synchronisation sans différence significative ($P < 0.01$) avec le pourcentage de femelles Baoule rentrant également en œstrus. Le temps moyen de survenue de l'œstrus est de 54.1h. (SD 6.7) avec 65.7 % des femelles Zébus rentrant en chaleurs dans un intervalle de 12h s'étendant de h.48 à h.60 après PGF2 α . 64.5 % des femelles Zébus expriment l'œstrus en période diurne.

Rekwot (1999) souligne l'importance du statut nutritionnel de la femelle Zébu dans la réussite de programme de synchronisation d'œstrus. Un essai mené sur des femelles de différentes fermes confirme l'efficacité du traitement lutéolytique unique pour l'induction de l'œstrus (respectivement 90.5 % de lutéolyse –mesure de la

progestéronémie- et 60.6 % de femelles manifestant l'œstrus) mais montre que les femelles à meilleur statut corporel (Body score de 3 ou 4) présentent des taux de gestation plus élevés que celles à statut corporel plus faible (2). De même, le taux de gestation est 10% supérieur en saison humide qu'en saison sèche.

La voie d'administration enfin, i.m. ou intravaginale a été testée pour le *cloprosténo*l par Heinonen (1996). L'administration de 175 mcg de *Cloprostenol* par voie intravaginale au moyen d'un cathéter donna d'aussi bons résultats en terme de synchronisation d'œstrus et de taux de gestation que l'administration i.m. de 500 mcg (respectivement 62.6% et 66.6 % de venues en chaleurs et confirmation de gestation pour le groupe 175 mcg et 60.6 % d'œstrus pour le groupe 500 mcg i.m.)

Les prostaglandines chez les cervidés : une aide à la compréhension de leur physiologie reproductive:

Daim (Fallow Deer : *Dama dama*), Cerf à queue blanche (White-tailed deer : *Odocoileus virginianus*), Cerf à queue noire (Black-tailed deer), Cerf élaphe (Red deer en Europe –Wapiti en Asie: *Cervus elaphus-manitobensis*), Cerf sikka (Sikka deer: *Cervus nippon*).

Les cervidés sont largement représentés dans les essais, études et publications. La puberté des mâles survient souvent avant l'âge d'un an (6 mois pour *Capreolus capreolus*=roe deer –Flint *et al.*, 1994- et *Odocoileus virginianus*= cerf à queue blanche –Severinghaus, 1995-), sauf chez le cerf élaphe (Wapiti/Red) (14 mois) (Kelly *et al.*, 1985). Les femelles de pratiquement toutes les espèces de cervidés ovulent pour la première fois entre 12 et 24 mois d'âge, sauf les Red/Wapiti (au-delà de 24 mois)(Kelly *et al.*, 1985). Cette variation très importante est expliquée par le caractère saisonnier de la reproduction et la croissance atteinte par les femelles lors de la survenue de la saison sexuelle. Il semble de plus que la qualité et la quantité de nourriture disponible dans l'environnement influence positivement l'âge de la puberté. Les cerfs sont dits poly-oestriens saisonniers. Sempere *et al.* (1992) cependant, démontra par injection de 250mcg de *Cloprostenol* à des femelles roe deer *Capreolus capreolus* (considérées habituellement comme étant mono-œstriennes –Flint *et al.*, 1994- de même que *Cervus Duvauceli* -Schaller, 1987, comm.perso.-) en phase lutéale qu'elles revenaient bien en phase œstrale après lutéolyse et suggéra ainsi que ces femelles ne devaient pas obligatoirement être considérées comme étant mono-œstrienne. Les longueurs des cycles sont extrêmement variables d'une espèce à l'autre (de 13 à 30 jours respectivement pour *Cervus eldi* –Monfort *et al.*,1990- et *Alces alces* –Nowak *et al.*, 1983-, la moyenne se situant à ~20 jours). Le pic d'œstradiol préovulatoire survient en moyenne 40 heures avant le début des manifestations comportementales de l'œstrus. Le pic de LH (pulses) dure environ 10 heures. La longueur de la période de reproduction varie également fortement d'une espèce à l'autre, de 1 à 12 mois respectivement pour *Capreolus capreolus* –Flint *et al.*, 1994- et *Muntiacus reevesi* –Sheng *et al.*, 1993-, avec une moyenne de 4-5 mois. La gestation normale dure 5 mois. *Capreolus capreolus* est capable de retarder l'implantation de son blastocyste durant quelques mois et peut ainsi, lors des saillies de printemps, mettre l'embryon en latence jusqu'au début du printemps suivant. Sa gestation dure alors de 5 mois minimum à 10 mois. Ce phénomène est décrit sous le nom de diapause saisonnière et voit en fait le corps jaune continuer à bas bruit sa sécrétion de progestérone jusqu'à ce que différents stimuli, relayant notamment par l'axe hypothalamo-hypophysaire, mènent à une production par l'ovaire de substances non stéroïdiennes (Enders *et al.*, 1981; Dey *et al.*, 1986 ; Guillomot *et al.*,1991)) nécessaires à l'implantation au même titre que la progestérone. Les jeunes naissent donc, que la saillie soit fécondante au printemps ou en automne, au printemps suivant.

Le corps jaune est considéré comme la principale, sinon la seule, source de progestérone chez les cervidés. Les injections de *Cloprostenol* effectuées chez Rangifer *Tarandus* durant les 3 premiers mois de la gestation ont résulté en une chute des taux plasmatiques en progestérone, et à des avortements chez la plupart des femelles traitées (Ropstad *et al.*, 1996). Cependant, certains essais d'ovariectomie chez *Cervus elaphus* n'ayant pas été suivies d'avortement (Asher *et*

al., 1996), il est suggéré que d'autres sources d'hormones puissent influencer la gestation, notamment en fin de celle-ci. Chez les cerfs à queue blanche, par contre, l'avortement suit l'ovariectomie, quel que soit le moment où celle-ci est pratiquée (Sjaastad *et al.*, 1990).

La lutéolyse cyclique est chez le cerf, comme chez les animaux de ferme, dépendante de la libération par l'endomètre de prostaglandines F2 α . Le corps jaune en fin de phase lutéale sécrète, comme chez les bovins d'ailleurs, de l'ocytocine (Flint *et al.*, 1994 ; Bainbridge *et al.*, 1996, 1977 & 1999).

Les essais menés par Flint *et al.*, lors d'injection de *Cloprostérol* à des femelles roe deer *Capreolus Capreolus* en phase lutéale montrent la réponse lutéale en terme de sécrétion d'ocytocine et de mRNA ocytocine-neurophysine, cette dernière à destination encéphalique. De même, chez cette espèce, les récepteurs à ocytocine sont présents, tant durant la saison œstrale que durant la phase de diapause saisonnière. À l'inverse des ruminants par contre (bovins.), Flint relate que l'administration d'ocytocine aux femelles de cette espèce précisément, ne stimule pas la libération de PGF2 α par l'endomètre.

Chez le Cerf Elaphe (Red Deer *Cervus elaphus*) par contre, il semble (Flint *et al.*, 1991 & 1994) que l'ocytocine stimule effectivement, comme chez les bovins et petits ruminants, la libération de prostaglandines par l'endomètre, prostaglandines stimulant en retour la libération de l'ocytocine du corps jaune par action sur les fibres musculaires lisses de ce dernier. Toujours par injection de *Cloprostérol*, Flint confirme, dans cette espèce également, la stimulation par la PGF2 α de la sécrétion d'ocytocine par le corps jaune.

Le *Cloprostérol* a été utilisé chez le daim (fallow deer) (Jabbour *et al.*, 1993). Ainsi, l'injection i.m. de 500 mcg de *Cloprostérol* ou non au jour 13 de la phase lutéale du cycle couplée ou non à l'injection de 50 à 100 UI d'eCG et à la mise en place ou non de systèmes progestatifs CIDR en vue de synchronisation de l'œstrus a été réalisée. La fréquence de survenue d'œstrus a été plus élevée chez les femelles recevant le CIDR que chez celles ne recevant que l'injection de prostaglandines (96.6 % vs 41.4%). L'eCG semble induire une survenue en œstrus plus rapide quand on l'utilise (34.6+/-0.9h vs 44.7+/-2.4h) (p<0.01) alors que la synchronisation par CIDR induit la survenue d'un pic d'LH chez un plus grand nombre de femelles que lors d'injection de PGF2 α (83% vs 25%)(p<0.01).

Chez le Daim, toujours, le suivi plasmatique de la progestérone, de l'ocytocine et d'un métabolite de la PGF2 α , le PGFM –pulmonary metabolite of PGF2 α - des jours 15 à 20 du cycle, incluant la lutéolyse et le retour en œstrus a été réalisé (Asher *et al.*, 1988). Les expériences d'hystérectomie menées chez ces femelles montrent une persistance du corps jaune pour des périodes pouvant atteindre 8 mois, la lutéolyse dépendant de sécrétion épisodique d'ocytocine/ PGF2 α .

Références.

Antonini R, Turner TT, Pauerstein CJ. The hormonal control of the guinea pig corpus luteum during early pregnancy. *Fertil Steril.* 1976 Nov;27(11):1322-1325.

Aschheim S, Zondek B. Hypophysenvorderlappen-hormon und ovarial hormone im harn von Schwangeren. *Klinische Wochenschrift* 1927 ; 6 : 1322-1322.

Aschheim S, Zondek B. Schangerschaftsdiagnose aus dem Harn (durch hormonnachweis). *Klin. Wochenschrift* 1928_a;7 : 8-9.

Asher GW, Barrell GK, Adam JL, Staples LD. Effects of subcutaneous melatonin implants on reproductive seasonality of farmed fallow deer (*Dama dama*). *J Reprod Fertil.* 1988 Nov;84(2):679-691.

Asher GW, Barrell GK, Peterson AJ. Hormonal changes around oestrus of farmed fallow deer, *Dama dama*. *J Reprod Fertil.* 1986 Nov;78(2):487-496.

Azmi TI, O'Shea JD. Mechanism of deletion of endothelial cells during regression of the corpus luteum. *Lab Invest.* 1984 Aug;51(2):206-217.

Bagwell JN, Davies DL, Ruby JR. The effects of prostaglandin F2alpha on the fine structure of the corpus luteum of the hysterectomized guinea pig. *Anat Rec.* 1975 Oct;183(2):229-241.

Bainbridge DR, Davies MH, Scaramuzzi RJ, Jabbour HN. Exogenous interferon delays luteal regression in red deer hinds (*Cervus elaphus*) by suppressing steroid-induced endometrial oxytocin sensitivity. *Biol Reprod.* 1996 Oct;55(4):883-888.

Bainbridge DR, Jabbour HN. Effect of pregnancy and exogenous interferon on synchronous pulsatile release of oxytocin and luteolytic prostaglandin F2 alpha in red deer (*Cervus elaphus*). *J Reprod Fertil.* 1997 Nov;111(2):299-307.

Bainbridge DR, Jabbour HN. Source and site of action of anti-luteolytic interferon in red deer (*Cervus elaphus*): possible involvement of extra-ovarian oxytocin secretion in maternal recognition of pregnancy. *J Reprod Fertil.* 1999 Jul;116(2):305-313.

Brouha L. La fonction sexuelle de l'hypophyse. *Arch. Int. Physiol.* 1930 ; 33 : 1-59.

Chaichareon DP, Ginther OJ. Effects of uterus and prostaglandin F2alpha on corpora lutea in Mongolian gerbils and guinea pigs. *Am J Vet Res.* 1976 May;37(5):573-578.

Chohan KR. Estrus synchronization with lower dose of PGF2 alpha and subsequent fertility in subestrous buffalo. *Theriogenology.* 1998 Nov;50(7):1101-1108.

Cole HH, Howell CE, Hart GH. The change occurring in the ovary of the mare during pregnancy. *Anatomical Record* 1931 ; 49 : 199-209.

Corbet NJ, Miller RG, Bindon BM, Burrow HM, D'Occhio MJ, Entwistle KW, Fitzpatrick LA, Wilkins JF, Kinder JE Synchronization of estrus and fertility in zebu beef heifers treated with three estrus synchronization protocols. *Theriogenology*. 1999 Feb;51(3):647-659.

Cui Y, Kataoka Y, Satoh T, Yamagata A, Shirakawa N, Watanabe Y, Suzuki M, Yanase H, Kataoka K, Watanabe Y. Protective effect of prostaglandin I(2) analogs on ischemic delayed neuronal damage in gerbils. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Nov 19;265(2):301-304.

Dempsey RJ, Combs DJ, Maley ME, Cowen DE, Roy MW, Donaldson DL. Moderate hypothermia reduces postischemic edema development and leukotriene production. *Neurosurgery*. 1987 Aug;21(2):177-181.

Dempsey RJ, Roy MW, Cowen DE, Maley ME. Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid and the development of ischaemic cerebral oedema. *Neurol Res*. 1986 Mar;8(1):53-56.

Dey SK, Johnson DC. Embryonic signals in pregnancy. *Ann New York Acad Sci*. 1986; 476: 49-62.

Drion PV, Beckers JF, Ectors FJ, Hanzen C, Houtain JY, Lonergan P. Régulation de la croissance folliculaire et lutéale: 1. Folliculogenèse et atresie. *Le Point Vétérinaire* 1996; 28: 37(881)-47(891).

Drion PV, Ectors FJ, Hanzen C, Houtain JY, Lonergan P, Beckers J-F. Régulation de la croissance folliculaire et lutéale: 2. Ovulation, corps jaune et lutéolyse. *Le Point Vétérinaire* (1996); 28: 49(893)-56(900).

Enders AC. Embryonic diapause: perspectives. *J Reprod Fertil*. 1981; suppl.29:229-241.

Fischer TV, Fisher DL. Effect of gonadotropins on ovulation and ovarian histology in the immature Mongolian gerbil. *Am J Anat*. 1975 Mar;142(3):391-396.

Flint AP, Jabbour HN, Loudon AS. Oxytocin stimulates uterine prostaglandin F2 alpha secretion in red deer *Cervus elaphus*. *Reprod Fertil Dev*. 1994;6(2):269-271.

Flint AP, Krzywinski A, Sempere AJ, Mauget R, Lacroix A. Luteal oxytocin and monoestry in the roe deer *Capreolus capreolus*. *J Reprod Fertil*. 1994 Aug;101(3):651-656.

Flint AP, Sheldrick EL, McCann TJ, Brinklow BR, Loudon Prostaglandin-induced secretion of oxytocin and prolactin in red (*Cervus elaphus*) and Pere David's (*Elaphurus davidianus*) deer hinds: evidence for oxytocin of luteal origin. *Gen Comp Endocrinol*. 1991 Sep;83(3):432-438.

Gottlieb JE, McGeady M, Adkinson NF Jr, Sylvester JT. Effects of cyclo- and lipoxygenase inhibitors on hypoxic vasoconstriction in isolated ferret. *J Appl Physiol*. 1988 Mar;64(3):936-943.

Guillomot M, Flechon JE, Leroy F. Développement et implantation du blastocyste. In: *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Thibault C, Levasseur MC, Eds. Inra-Ellipses, 1991: 377-401.

Hallett WA, Wissner A, Grudzinskas CV, Partridge R, Birnbaum JE, Weiss MJ. Prostaglandins and congeners XIII (1). The synthesis of dl-erythro-16-methoxyprostaglandins. *Prostaglandins*. 1977 Mar;13(3):409-15.

Harris KH, Murphy BD. Luteolysis in the hamster: abrogation by gonadotropin and prolactin pretreatment. *Prostaglandins*. 1981 Feb;21(2):177-187.

Heinonen K, Shiferaw T, Heinonen M. Oestrous synchronisation in Ethiopian highland zebu cattle by means of intravaginal cloprostenole administration. *Trop Anim Health Prod*. 1996 Feb;28(1):121-125.

Indrei A, Nechifor M, Mihalache G, Grigore M, Cocu F, Indrei LL. The influence of some prostaglandin analogous on the female rat ovary and uterine tube epithelium. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 1999 Jul-Dec;103(3-4):172-176.

Jabbour HN, Veldhuizen FA, Green G, Asher GW. Endocrine responses and conception rates in fallow deer (*Dama dama*) following oestrous synchronization and cervical insemination with fresh or frozen-thawed spermatozoa. *J Reprod Fertil*. 1993 Jul;98(2):495-502.

Kelly RW, McNatty KP, Moore GH. Hormonal changes about oestrus in female red deer. In: *Biology of Deer reproduction*. PF Fennessy, KR Drews, Eds. Bulletin 22, 1985. Royal Society of New Zealand, Wellington.

Kempski O, Shohami E, von Lubitz D, Hallenbeck JM, Feuerstein G. Postischemic production of eicosanoids in gerbil brain. *Stroke*. 1987 Jan-Feb;18(1):111-119.

Kidder JD, Roberts PJ, Simkin ME, Foote RH, Richmond ME. Nonsurgical collection and nonsurgical transfer of preimplantation embryos in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *J Reprod Fertil*. 1999 Jul;116(2):235-242.

Kyle H, Widdicombe JG. The effects of peptides and mediators on mucus secretion rate and smooth muscle tone in the ferret trachea. *Agents Actions*. 1987 Oct;22(1-2):86-90.

Lau IF, Saksena SK, Chang MC. Effects of indomethacin and prostaglandin F2alpha on parturition in the hamster. *Prostaglandins*. 1975 Dec;10(6):1011-1018.

Leymarie P, Martal J. Du Corps jaune cyclique au corps jaune gestatif. In: La reproduction chez les mammifères et l'homme. Thibault C, Levasseur MC, Eds. Inra-Ellipses, 1991: 403-421.

Manik RS, Singla SK, Palta P, Madan ML. Changes in follicular populations following treatment of buffaloes with PMSG (eCG) and Neutra-PMSG for superovulation. *Anim Reprod Sci.* 1999 May 17;56(1):31-38.

Manik RS, Singla SK, Palta P, Madan ML. Effect of presence of a dominant follicle on the superovulatory response in buffalo (*Bubalus bubalis*). *Theriogenology.* 1998 Oct 15;50(6):841-852.

Marston JH, Kelly WA. Contraceptive action of intra-uterine devices in the ferret. *J Reprod Fertil* 1969 Apr;18(3):419-449.

Mattoni M, Ouedraogo A. A comparative study on the oestrous response to PGF2 alpha analogue treatment, and conception rates according to time of artificial insemination, in Zebu (*Bos indicus*) and Baoule (*Bos taurus*) cattle. *Trop Anim Health Prod.* 2000 Apr;32(2):127-134.

McHugh JA, Rutledge JJ. Heterologous fertilization to characterize spermatozoa of the genus *Bos*. *Theriogenology* 1998 Jul 15;50(2):185-193.

McRae AC. Effect of ovariectomy on blastocyst expansion and survival in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Reprod Fertil Dev.* 1992;4(2):239-247.

Mead RA, Bremner S, Murphy BD. Changes in endometrial vascular permeability during the periimplantation period in the ferret (*Mustela putorius*). *J Reprod Fertil.* 1988 Jan;82(1):293-298.

Monfort SL, Wemmer C, Kepler TH, Bush M, Brown JL, Wildt DE. Monitoring ovarian function and pregnancy in Eld's deer (*Cervus eldi thamin*) by evaluating urinary steroid metabolite excretion. *J Reprod Fertil.* 1990 Jan;88(1):271-281.

Morozowich W, Oesterling TO, Miller WL, Lawson CF, Cornette JC, Weeks JR, Douglas SL Prostaglandin prodrugs III: Synthesis and biological properties of C9- and C15-monoesters of dinoprost (prostaglandin F2 alpha). *J Pharm Sci.* 1979 Aug;68(8):949-951.

Nakagomi T, Sasaki T, Ogawa H, Noguchi M, Saito I, Takakura K. Immunohistochemical localization of prostaglandin F2 alpha in reperfused gerbil brain. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1990 Apr;30(4):223-228.

Nguyen TU, Duong DL, van Ty L, Chupin D, Renard JP, Nguyen BX. Effects of estradiol-17 beta and hCG supplementation on superovulatory responses and embryo quality in swamp buffalo (*Bubalus bubalis*) implanted with norgestomet. *Anim Reprod Sci.* 1997 Jun;47(3):181-187.

Nishino N, Totsukawa K. Induction of pseudopregnancy in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) by vaginal stimulation. *Exp Anim.* 1999 Apr;48(2):129-132.

Nowak RM, Paradiso JL. Walker's Mammals of the world. 4th ed., 1983. John Hopokins Univ. Press Baltoimore.

Ogura A, Inoue K, Ogonuki N, Suzuki O, Mochida K, Matsuda J, Sankai T. Recent advances in the microinsemination of laboratory animals. *Int J Androl.* 2000;23 Suppl 2:60-62.

Othen LS, Bellem AC, Gartley CJ, Auckland K, King WA, Liptrap RM, Goodrowe KL. Hormonal control of estrous cyclicity and attempted superovulation in wood bison (*Bison bison athabasca*). *Theriogenology.* 1999 Jul 15;52(2):313-323.

Park JY, Ho NF, Morozowich W. Physical model approach to gastrointestinal absorption of prostaglandins II: In situ rat intestinal absorption of dinoprost. *J. Pharm Sci.* 1984 Nov;73(11):1588-1594.

Rekwot PI, Oyedipe EO, Mukasa-Mugerwa E, Sekoni VO, Akinpelumi OP, Anyam AA. Fertility in zebu cattle (*Bos indicus*) after prostaglandin administration and artificial insemination. *Vet J.* 1999 Jul;158(1):53-58.

Riedel A, Desselberger R, Mest HJ. Cloprostenol prevents reperfusion induced fibrillation in isolated Langendorff heart preparation of guinea-pigs. *Biomed Biochim Acta.* 1988;47(4-5):443-444.

Robison CD, Davis DS, Templeton JW, Westhusin M, Foxworth WB, Gilsdorf MJ, Adams LG. Conservation of germ plasm from bison infected with *Brucella abortus*. *J Wildl Dis.* 1998 Jul;34(3):582-589.

Ropstad E, Kindahl H, Nilsen T, Forsberg M, Sire JE, , Pedersen O, Edqvist LE. The effect of Cloprostenol in non-pregnant and pregnant Norwegian semi-domestic reindeer (*Rangifer tarandus tarandus* L). *Anim Reprod Sci* 1996; 43: 205-219.

Sempere AJ, Mauget R, Chemineau P. Experimental induction of luteal cyclicity in roe deer (*Capreolus capreolus*). *J Reprod Fertil.* 1992 Sep;96(1):379-384.

Seregi A, Forstermann U, Heldt R, Hertting G. The formation and regional distribution of prostaglandins D2 and F2 alpha in the brain of spontaneously convulsing gerbils. *Brain Res.* 1985 Jun 24;337(1):171-174.

Serrero G, Lepak NM. Prostaglandin F2alpha receptor (FP receptor) agonists are potent adipose differentiation inhibitors for primary culture of adipocyte precursors in defined medium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Apr 7;233(1):200-202.

Severinghaus CW. *NY Fish game J.* 2 1995: 239.

Sheng H, Ohtaishi N. The status of deer in China. In: *Deer of China* 1993. Ohtaishi N and Sheng HI, Eds. Elsevier, Tokyo.

Simmet T, Tippler B. On the relation between cerebral cysteinyl-leukotriene formation and epileptic seizures. *Brain Res.* 1991 Feb 1;540(1-2):183-186.

Sjaastad OV, Blom AK, Austad R, Oen EO. Plasma progesterone in reindeer in relation to ovariectomy and hysterectomy. *Acta Vet Scand.* 1990;31(1):45-51.

Tam WH, Beveridge WK, Tso EC. Effects of gonadotrophins, hypophysectomy and prostaglandin F-2 alpha on corpora lutea and ovarian follicles, and evidence for the presence of PGF-2 alpha receptors in the ovarian follicles and interstitium of non-pregnant guinea-pigs. *J Reprod Fertil.* 1982 Jan;64(1):9-17.

Tam WH, Roy RJ. A possible role of prostaglandin F-2 alpha in the development of ovarian follicles in guinea-pigs. *J Reprod Fertil.* 1982 Sep;66(1):277-282

Thomas BB, Oommen MM. Effect of photic changes and olfactory impairment on reproduction in female south Indian gerbil. *Indian J Exp Biol.* 1999 Dec;37(12):1201-1204.

Villars TA, Erskine MS, Lambert GM, Jacobson D, Weaver CE, Baum MJ. Endocrine correlates of mating-induced reductions in estrous behaviour in an induced ovulator, the ferret. *Horm Behav.* 1990 Jun;24(2):198-214.

Westcott JY, McDonnell TJ, Bostwick P, Voelkel NF. Eicosanoid production in isolated perfused lungs stimulated by calcium ionophore A23187. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Oct;138(4):895-900.

Wu JT. Artificial insemination and induction of pregnancy in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *J Reprod Fertil.* 1974 Mar;37(1):139-140.