



5222

27<sup>ème</sup> journée d'étude

7 mars 2001

LES HARAS NATIONAUX

## ESSAIS D'UTILISATION DU SULPIRIDE POUR AVANCER LA REPRISE DE L'ACTIVITÉ OVARIENNE EN HIVER CHEZ DES JUMENTS EN ANOESTRUS PROFOND ET PHOTOSTIMULÉES

D. Guillaume, S. Rousseau, G. Duchamp, B. Bruneau, P. Nagy, P.F. Daels  
I.N.R.A.-HARAS NATIONAUX P.R.C. Physiologie de la Reproduction des Equidés,  
37380 Nouzilly, France

### Résumé

Le sulpiride, antagoniste D2 de la dopamine, avancerait la date de la 1<sup>ère</sup> ovulation (ov) s'il est administré après photostimulation, mais n'aurait pas d'effet sans celle-ci. Il n'agirait que pendant la transition anoestrus-cyclicité. Notre objectif est donc, de tester l'effet de l'interaction sulpiride\*photopériode sur cette date. Quatre lots de 10 ponettes en anoestrus sont constitués (5 adultes ayant allaité un poulain l'été précédent et 5 jeunes). Trois lots sont photostimulés (14.5 L 9.5 N 100 lux), à partir du 6 janvier (J0), pendant 35 jours et un lot est maintenu sous photopériode naturelle. Parmi les lots « photostimulés », un est traité avec du sulpiride (0.5 mg/kg IM 2 fois/jour) à partir de J14 (35JLsulpiJ14), un autre à partir de J28 (35JLsulpiJ28) ; le dernier reçoit des injections d'huile (35JLJ28). Le lot sous photopériode naturelle reçoit du sulpiride à partir de J28 (PhotNatsulpiJ28). Les injections sont arrêtées après la 1<sup>ère</sup> ov ou 28 jours après leur début. Les traitements combinés sulpiride et photostimulation sont globalement sans effet sur les dates de la 1<sup>ère</sup> ov. La corrélation entre l'épaisseur de gras et la date de 1<sup>ère</sup> ov est de  $r = -0.35$  ( $p < 0.05$ ). En éliminant 10 ponettes particulièrement maigres, l'effet global du traitement devient significatif ( $p < 0.05$ ). La 1<sup>ère</sup> ov a donc lieu le 13 février  $\pm 2.7$  ( $n=8$ ), 27 février  $\pm 4.8$  ( $n=9$ ), 21 février  $\pm 5.9$  ( $n=7$ ) et 9 mars  $\pm 11$  ( $n=6$ ) (Moyenne  $\pm$  S.E.M. et nombre d'animaux) respectivement pour les lots 35JLsulpiJ14, 35JLsulpiJ28, 35JLJ28 et PhotNatsulpiJ28. Le sulpiride induit des taux pharmacologiques de prolactine. Il est à noter que ces taux sont plus élevés quand la photostimulation a été la plus longue. Le sulpiride n'a donc qu'une action pendant la phase de transition anoestrus-cyclicité. Cette action est-elle centrale vers les neurones à GnRH ou périphérique via la prolactine sur l'ovaire ? Dans les élevages, il n'est pas actuellement utilisable car cette phase de transition propre à chaque jument n'est pas repérable.

**Mots clés :** jument - anoestrus - photopériode - dopamine antagoniste

### Summary

Sulpiride, dopamine D2 antagonist, seems to advance the 1<sup>st</sup> ovulation if it is administered after a photostimulation, but fail without photostimulation. It seems to act only during transitional phase. Our aim was to test the effect sulpiride\*photoperiod interaction on the 1<sup>st</sup> ovulation date. Four groups, of anoestrus ponies mares (5 adults that had suckled a foal on the previous summer and 5 young). Three groups were photostimulated (14.5 L 9.5 N 100 lux), from 6 January (D0), during 35 days and one group was kept under natural photoperiod. One of the photostimulated, was treated with sulpiride (0.5 mg/kg IM twice a day), from D14; (35LDsulpiD14), an other from D28 (35LDsulpiD28); the last one received only vehicle injections (35LD28). The natural photoperiod group received sulpiride from D28 (NatPhotsulpiD28). There injections were stop after the 1<sup>st</sup> ovulation or 28 days after their beginning. These sulpiride-photostimulation combined treatment were globally without effect on the 1<sup>st</sup> ovulation date. The correlation between the fat thickness and the date of 1<sup>st</sup> ovulation is  $r = -0.35$  ( $p < 0.05$ ). By suppressing the 10 more emaciated ponies mares, the treatment total effect become significant ( $p < 0.05$ ). The first ovulation took place 13 February  $\pm 2.7$  ( $n=8$ ), 27 February  $\pm 4.8$  ( $n=9$ ), 21 February  $\pm 5.9$  ( $n=7$ ) and 9 March  $\pm 11$  ( $n=6$ ) (Mean  $\pm$  S.E.M. and animal number) respectively for the groups 35LDsulpiD14, 35LDsulpiD28, 35LD28 et NatPhotsulpiD28. Sulpiride treatment induced pharmacological prolactin levels. These levels are stronger as the photostimulation is longer. Sulpiride treatment had only an action during the transitional phase. Is this action central on the GnRH neurones or directly on the ovary by a prolactin effect ? The transitional phase is not foreseeable so a sulpiride treatment cannot be used by the breeders.

**Key words :** Mares - anoestrus - photoperiod - dopamine antagonist

## INTRODUCTION

La reproduction de la jument est saisonnière et la majorité des juments présente une période anovulatoire d'octobre à mai. Cette inactivité ovarienne hivernale varie énormément en fonction du passé physiologique de la jument et en particulier de son état d'engraissement (Guillaume et al 2001). Les éleveurs pour différentes raisons économiques ont intérêt à faire naître très tôt leur poulain (Langlois et Blouin 1996) et donc dans certains cas la photostimulation classiquement utilisée pour avancer la date de première ovulation (Guillaume et al 2000) n'est pas suffisamment efficace. L'étude des mécanismes physiologiques de l'inhibition saisonnière de la cyclicité a donc pour but la mise au point d'un traitement pharmacologique permettant de restaurer rapidement la cyclicité.

Les données actuelles et la comparaison avec d'autres espèces à reproduction saisonnière suggèrent que cette inactivité est la conséquence de l'inhibition des sécrétions de GnRH induit par différents neuro-médiateurs. Ces systèmes sont influencés par des facteurs internes et externes comme le rythme endogène, la photopériode, l'alimentation et la température, selon des voies qui, jusqu'à présent, étaient supposées indépendantes.

Chez le cheval, le rôle des neuromédiateurs dans le contrôle de la sécrétion de GnRH et/ou des gonadotrophines a été étudié par une approche pharmacologique (Fitzgerald et Mellbye 1988 ; Irvine et al 1994 ; Aurich et al 2000). C'est-à-dire en testant l'effet d'antagonistes ou d'agonistes de ces neuromédiateurs soit sur les concentrations plasmatiques de gonadotrophines pendant l'inactivité, soit sur la date de la première ovulation après une période d'inactivité plus ou moins longue.

De cette façon, ont été étudiés un antagoniste des opioïdes endogènes : le naloxone (Aurich et al 1994 ; Irvine et al 1994 ; Sharp et al 1985 ; Turner et al 1995), un agoniste adrénergique : la xylazine (Fitzgerald et Mellbye 1988), un antagoniste des récepteurs aux acides aminés neuro-excitateurs : l'acide normal-méthyl-DL-aspartique, (NMA) (Fitzgerald 1996 ; Fitzgerald et Davison 1997). Ceux-ci induisent une augmentation de la sécrétion de LH ou de FSH mais ne permettent pas de rétablir la cyclicité.

De nombreuses publications récentes ont relaté, chez la jument, l'effet de la dopamine sur la date de la première ovulation après une période d'inactivité. Pour ce faire, plusieurs antagonistes D2 (sulpiride, dompéridone, perphenazine) ont été administrés par voie périphérique mais aucune action centrale hypothalamique n'a été démontrée (Nequin et al 1993 ; Daels et al 2000). Après l'administration d'antagonistes-D2 de la dopamine à des juments en inactivité saisonnière, aucune augmentation de la pulsativité de la LH et de la FSH n'a été mise en évidence (Nequin et al 1993 ; Aurich et al 2000). L'administration à long terme d'un antagoniste-D2 influence la sécrétion des gonadotrophines lorsque la première ovulation survient. Les taux moyens de FSH et de LH sont significativement plus élevés pendant les sept jours qui précèdent le premier pic ovulatoire de LH chez les juments traitées qu'au même moment chez les témoins (Besognet et al 1997). Aucun effet sur la sécrétion de FSH n'a été relevé après l'administration de dompéridone, mais les taux de LH et d'œstrogènes conjugués étaient significativement augmentés après 28 jours de traitement (Brendemuehl et Cross 2000). Les concentrations plasmatiques moyennes de FSH dans les trente jours qui précèdent l'ovulation ne sont pas différentes chez les juments traitées à la perphenazine et chez les juments témoins (Benett-Wimbush et al 1998). Aucune variation des paramètres de sécrétion de la FSH, mesurée à partir de prises de sang réalisées sur une période de 24 heures, n'est observée chez les juments en inactivité ovarienne saisonnière qui ont reçu du sulpiride (Daels et al 2000). Chez le bélier, le sulpiride administré seul n'a que peu d'effets sur la sécrétion de LH mais augmente significativement l'effet stimulateur de la naloxone pendant la photopériode inhibitrice (Tortonese 1999) : une interaction active est suggérée entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans le contrôle de la saisonnalité de la reproduction. Des interactions dopaminergiques et opioïdiques ont également été observées chez le rat, mais elles ne sont pas mises en évidence chez le cheval (Callahan et al 1996 ; Aurich et al 2000). Les données sur le rôle de la dopamine dans le contrôle de la sécrétion de gonadotrophines chez la jument sont controversées : elles laissent penser que les antagonistes de la dopamine peuvent agir à différents niveaux de l'axe reproducteur. L'administration d'antagonistes de la dopamine induit une très forte augmentation de la concentration plasmatique de prolactine.

La prolactine agit sur les ovaires en augmentant le nombre de récepteurs de gonadotrophines circulantes, comme cela a été démontré chez le mâle hamster et chez la rate (Advis et Ojeda 1978 ; Advis et al 1981 ; Klemcke et al 1981 ; Klemcke et al 1984). Des récepteurs de la prolactine ont été mis en évidence sur les

cellules de la granulosa chez les hamsters et les bovins (Oxberry et Greenwald 1982 ; Bevers et al 1988), mais aucune donnée n'est disponible pour les ovaires de jument. Cependant, l'administration de prolactine porcine recombinante avance la date de la première ovulation chez les juments en inactivité saisonnière (Benett-Wimbrush et al 1998).

Des administrations quotidiennes de dompéridone (1,1 mg/kg PO) ou de sulpiride (0,5 mg/kg IM) induisent une ovulation plus précoce chez les juments traitées en comparaison avec les juments témoins (Besognet et al 1996 ; Besognet et al 1997 ; Daels et al 2000 ; Nagy et al 2000). Chez les juments en phase de transition vers la cyclicité, l'ovulation est induite après 12 à 22 jours de traitement. Cependant, en cas d'inactivité profonde, le traitement doit être prolongé de 50 à 60 jours, c'est-à-dire, jusqu'à l'apparition de la période de transition (Daels et al 2000). Pour cette raison, l'utilisation des antagonistes de la dopamine n'est pas recommandée chez les juments en inactivité.

L'objectif de cette étude est de vérifier les résultats obtenus précédemment par Nagy et al (2000) dans notre laboratoire sur l'interaction d'un traitement à base de sulpiride et de la photopériode, pour avancer la date de première ovulation chez des juments en inactivité ovarienne hivernale.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'étude est réalisée sur le troupeau expérimental de l'INRA de Nouzilly (latitude 48° N). Pour cette expérience, 40 ponettes de race Welsh en inactivité ovarienne (moyenne  $\pm$  SEM,  $6 \pm 0.6$  ans,  $248 \pm 7$  kg), dont 20 adultes ayant allaité un poulain l'année précédente, 4 jeunes de 3 ans et 16 jeunes de deux ans sont réparties en 4 lots de 10. Pour limiter la compétition alimentaire liée à la dominance les adultes et les jeunes sont dans des boxes différents.

Trois de ces lots sont photostimulés par 35 jours longs commençant le 06 janvier (J0) se terminant le 10 février. La phase éclairée s'étend de 5h 45 à 20h 15 (14h 30 de jour ; 9h 30 de nuit) avec une intensité lumineuse de 100 lux, fournit par deux tubes "Néon".

Le sulpiride (lévogyre S8010 Sigma-Aldrich, 38297 Saint Quentin Fallavier, France), mis en suspension dans de l'huile d'arachide (Sigma-Aldrich) 100 mg/ml, est injecté par voie intramusculaire à la dose de 0.5 mg/kg, matin et soir (8h 00 et 18h 00), tous les jours pendant 28 jours ou jusqu'à la première ovulation. Ces injections commencent à J14 (20 janvier) pour le lot « 35JLsulpiJ14 » et J28 (03 février) pour les lots « 35JLsulpiJ28 », « PNsulpiJ28 ». Pour le lot « 35JLhuileJ28 » seule l'huile est injectée à partir de J28. Le site de l'injection est systématiquement changé d'une injection à l'autre de manière à éviter les réactions inflammatoires (encolure à gauche, poitrail à gauche, poitrail à droite et encolure à droite).

Pour détecter la première ovulation, des échographies transrectales (échographe Aloka SS-210DX, 5MHz, Aloka Inc., Japon) sont faites, toutes les semaines tant que le diamètre du plus gros follicule est inférieur à 20mm, tous les deux jours lorsque le follicule est compris entre 20 et 27mm de diamètre, tous les jours lorsque le follicule atteint 27 mm de diamètre. Le jour de l'ovulation est défini lorsque la disparition du follicule pré-ovulatoire et l'apparition du corps jaune sont constatées.

La cyclicité est vérifiée par dosage de la progestérone plasmatique (Terqui et Thimmonier, 1974) sur des prises de sang réalisées deux fois par semaine.

La mesure de l'épaisseur de graisse est effectuée par échographie sur la croupe (à 5 cm à gauche de la colonne vertébrale et à la hauteur de la troisième vertèbre). La mesure est notée en mm.

La prolactine équine (ePrI) est dosée par un radio immunodosage validé dans notre laboratoire. La ePrI est purifiée à partir d'hypophyses de cheval. Elle est marquée à l'Iode 125 en utilisant de l'iodogène comme oxydant. Une gamme standard d'une concentration allant de 0.5 ng/ml à 500 ng/ml est faite dans un tampon. Les concentrations sont calculées en utilisant une fonction logistique à 4 paramètres. La limite de détection est 1.25 ng/ml et la limite maximale de quantification est de 500 ng/ml. L'ensemble des échantillons de plasma est dosé dans un seul dosage dont la variabilité intra-dosage est de 20%.

La comparaison statistique entre les différents traitements, de l'intervalle entre le début de l'expérimentation et la première ovulation après transformation logarithmique est une d'analyse de variance, les types de juments (jeunes ou adultes suitées) étant considérés comme des blocs. Après le retrait des données de certaines ponettes un modèle d'analyse de variance tenant compte du déséquilibre est utilisé.

L'analyse statistique de l'effet traitement sur la prolactinémie porte sur la totalité des prises de sang bihebdomadaires précédant la première ovulation et sur la moyenne des taux obtenus pendant les 15 jours précédant l'ovulation. Dans le cas où l'effet global des traitements est significatif, le test de Student-Newman-Keuls sert à caractériser les différences entre les traitements. Les différences sont considérées comme significative pour  $p < 0.05$ . Toutes les valeurs sont présentées en moyenne arithmétique  $\pm$  "S.E.M."

## RÉSULTATS

### Effet du sulpiride sur la date de première ovulation (figure I)

La date de la première ovulation obtenue par échographie, de chaque ponette est présentée sur la figure I. Les intervalles moyens ( $\pm$  SEM) de chacun des lots sont respectivement pour « 35JLsulpiJ14 » ; « 35JLsulpiJ28 » ; « 35JLhuileJ28 » ; « PNsulpiJ28 » ;  $55 \pm 12$  ;  $56 \pm 7$  ;  $68 \pm 13$  ;  $87 \pm 6$  jours. Ces résultats sont confirmés par l'analyse des courbes de progestérone. L'effet des traitements est globalement non significatif ( $p=0.6$ ). L'effet bloc n'est pas non plus significatif ( $p < 0.5$ ).

La mesure de l'épaisseur de gras a permis de rendre compte de l'état corporel des ponettes. Il en résulte une corrélation globale, négative, significative ( $R = -0.35$  ;  $p < 5\%$ ) entre cette épaisseur et la date de première ovulation. Plus la mesure du gras est faible, plus la date de première ovulation est tardive dans l'année quels que soient les traitements subis. En raison de la corrélation précédente, les ponettes maigres (c'est-à-dire, une mesure de gras  $\leq 4$  mm), sont éliminées de l'expérience.

Les intervalles du début de l'expérience à la date de première ovulation pour chacun des lots deviennent respectivement (figure I): « 35JLsulpiJ14 » ; « 35JLsulpiJ28 » ; « 35JLhuileJ28 » ; « PNsulpiJ28 » :  $38 \pm 3$  ;  $52 \pm 5$  ;  $47 \pm 6$  ;  $63 \pm 11$  jours.

L'analyse de variance révèle alors que les traitements ont un effet sur la date de première ovulation ( $p=0.046$ ). Le test de « Student-Newman-Keul » montre que le traitement « 35JLsulpiJ14 » est significativement différent des traitements « 35JLsulpiJ28 » et « PNsulpiJ28 » ( $p=0.03$  et  $p=0.01$ ).

### Effet du sulpiride sur les taux plasmatiques de prolactine (figure II)

La figure II présente les taux plasmatiques moyens de prolactine lors des différents traitements. Pour chaque jument, la décroissance des taux de prolactine apparaît rapidement après l'arrêt des injections de sulpiride, suivant la première ovulation. Sur la courbe moyenne des juments d'un lot la décroissance apparaît plus progressivement mais ceci est dû à l'arrêt des traitements, différent d'une jument à l'autre. Les taux moyens les plus élevés sont obtenus par le traitement « 35JLsulpiJ28 » (35 ng/ml), puis par les traitements « 35JLsulpiJ14 » et « PNsulpiJ28 » (entre 10 et 20 ng/ml). Quelques pics irréguliers ( $< 10$  ng/ml) de prolactine plasmatique sont observés pour le traitement « 35JLhuileJ28 ».

L'effet du traitement sur la sécrétion de prolactine est significatif que soient pris en considération l'ensemble des prises de sang avant l'ovulation ( $p=0.002$ ) ou seulement les moyennes individuelles des 15 derniers jours avant l'ovulation ( $p=0.002$ ). Dans les 2 cas l'effet de l'âge n'est pas significatif. Une corrélation globale significative entre la date de première ovulation et les taux plasmatiques de prolactine est observée ( $R=-0.51$  ;  $p < 0.01$ ). Dans les 15 j. qui précèdent l'ovulation, les taux moyens de prolactine sont respectivement pour les lots 35JLsulpiJ28, 35JLsulpiJ14, PNsulpiJ28, 35JLhuileJ28, 25.7 ng/ml, 16.9 ng/ml, 9.7 ng/ml, 7.3 ng/ml. Pour le lot « 35JLsulpiJ28 », ce taux est significativement plus élevé que celui des lots « PNsulpiJ28 » et « 35JLhuileJ28 » ( $p < 0.05$ ); en revanche, le traitement « 35JLsulpiJ14 » n'est significativement différent d'aucun des autres traitements.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

L'effet du sulpiride, dont l'efficacité sur la sortie d'anoestrus a été démontrée par plusieurs auteurs (Besognet et al 1997 ; Nagy et al 2000), n'a pas pu être significativement confirmé dans notre expérience. Cependant nos résultats montrent une tendance des jours longs combinés à l'action du sulpiride pour avancer la première ovulation annuelle (« 35JLsulpiJ14 », 54 j.< »35JLsulpiJ28 », 56 j.< « 35JLhuileJ28 », 67 j. < « NsulpiJ28 », 87 j.).

La corrélation significative entre la mesure du gras et la date de première ovulation semble être une hypothèse à la non-réponse ovarienne. Une expérience présentée à cette même Journée de la Recherche Equine (Guillaume et al 2001) ainsi que les travaux récents de Barry Fitzgerald démontrent que les juments maigres ont une inactivité ovarienne hivernale plus longue que les juments plus grasses. L'effet du traitement est accentué par le retrait de ces juments maigres. De plus, les ponettes utilisées dans l'expérience ont été préalablement sélectionnées comme étant en inactivité depuis plus d'un mois avant le début l'expérience et présentaient certainement une inhibition assez intense et durable de l'activité ovarienne. (Nagy et al 1998). Le sulpiride n'agirait que pendant la phase de transition de l'anoestrus vers la cyclicité, or, le début de cette phase de transition est très variable d'une jument à l'autre et aucun signe clinique ne l'annonce. Donc les juments qui sont entrées dans cette phase de transition pendant le traitement ont eu la durée de celle-ci sensiblement réduite. Les résultats obtenus par Nagy et al. (2000) sont donc confirmés.

Chez le mouton, l'inhibition dopaminergique sur les neurones à GnRH change au cours de la saison anovulatoire (Viguié et al., 1994). Chez la jument des études ont montré l'augmentation de l'inhibition des opioïdes et de la noradrénaline pendant la saison anovulatoire (Fitzgerald et al 1988, Aurich 1994, Turner et Irvine 1995). L'inactivité hivernale de la jument est donc due à l'inhibition de la sécrétion de GnRH par plusieurs systèmes de neuromédiateurs interagissant les uns avec les autres.

Chez la jument, la stimulation de la sécrétion de prolactine par un antagoniste D<sub>2</sub> de la dopamine a été montrée dans de précédentes expériences (Johnson et Becker, 1987; Besognet, 1996). L'injection de sulpiride provoque une libération massive de prolactine qui cesse dès l'arrêt du traitement (dans notre expérience, après la première ovulation). Nos résultats confirment donc ceux de Nagy et al (2000).

L'injection de sulpiride sans photostimulation préalable entraîne des taux plasmatiques de prolactine plus faibles que ceux obtenus après 14 j. d'éclaircissement, eux même plus faibles que ceux obtenu après 28 j. d'éclaircissement. L'huile injectée provoque quelques pics de prolactine, certainement engendrés par le stress lors de l'injection. Cette graduation de la prolactinémie en fonction du prétraitement photopériodique peut être interprétée : soit par une variation de la sensibilité à la dopamine, des cellules sécrétant la prolactine au fur et à mesure de l'allongement des jours, soit par l'existence d'un « Prolactine-Releasing-Factor » stimulant la synthèse de prolactine. Quelques études ont récemment décrit l'existence de PRF chez le rat (Laudon et al., 1990) et le mouton ( Hazlerigg et al., 1996).

Quant à l'hypothèse proposant que la prolactine aurait un effet direct sur l'ovaire, notre expérience ne permet pas de l'écarter. Chez les chevaux et les hamsters, la saison de reproduction commence quand les niveaux de prolactine sont hauts. Chez le hamster l'action de la prolactine est une action régulatrice sur les récepteurs de la LH qui augmente la sensibilité du plus gros follicule.

La dopamine est un des neuromédiateurs responsables de l'inhibition de l'ovaire au cours de la phase de transition dont le moment dépend principalement de l'état corporel de la jument. Le sulpiride n'est donc pas actuellement utilisable seul pour avancer la sortie d'inactivité d'une jument en anoestrus « profond ».

## REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent particulièrement à remercier :

- -Monsieur Y. Combarnous et Madame N. Martinat pour le don de la prolactine équine purifiée et de l'anticorps antiprolactine,
- le personnel du laboratoire de dosages hormonaux de la PRC représenté par Dr S. Canepa pour les dosages de progestérone,

- Madame S. Heuclin pour son aide pour les dosages de prolactine,
- Monsieur F. Régnier et l'équipe des installations expérimentales pour avoir pris soin des chevaux et réalisé les nombreuses prises de sang indispensables à l'étude.

## LÉGENDE DES FIGURES

Figure I : Effet du sulpiride sur la date de première ovulation.

Pour chaque ponette, la date de la première ovulation après la période d'inactivité ovarienne hivernale est représentée par une étoile. Les étoiles pleines représentent les dates prises en considération dans l'étude statistique et la moyenne de ces dates est représentée par la flèche. Les étoiles vides représentent la date de première ovulation des juments particulièrement maigres qui n'ont pas été prises en considération. Les rectangles grisés représentent les différents traitements.

Figure I : Sulpiride effect on the first ovulation date.

For each mares, the first ovulation date after winter ovarian inactivity is represented by a star. The full stars represent the dates considered in the statistical study and the means of this dates are shown by the arrow. The empty stars represent the first ovulation date of the emaciated mares which are not included in the statistical analysis. The grey rectangles represent the different treatments.

Figure II : Moyenne de la concentration plasmatique de prolactine des 10 ponettes de chaque groupe. Le début du traitement de sulpiride ou de placebo est matérialisé par une flèche et le début du traitement photopériodique par une double flèche.

Figure II : Means plasma prolactin concentration of the 10 pony mares in each group

The beginning of the sulpiride or placebo treatments are shown by the arrow and the photostimulating treatment by the double arrow.

## BIBLIOGRAPHIE

- Avis JP, Ojeda SR. (1978) Hyperprolactinemia-induced precocious puberty in the female rat: Ovarian site of action. *Endocrinology* 103 924-935
- Avis JP, Richards JS, Ojeda SR. (1981) Hyperprolactinemia-induced precocious puberty: Studies on the mechanism(s) by which prolactin enhances ovarian progesterone responsiveness to gonadotropins in prepubertal rats. *Endocrinology* 108 1333-1341
- Aurich C, Parvizi N, Brunklaus D, Hoppen H-O, Aurich JE. (2000) Opioidergic and dopaminergic effects on LH and prolactin release in pony mares at different times of the year. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* in press
- Aurich C, Schlote S, Hoppen H-O, Klug E, Hoppe H, Aurich JE. (1994) Effects of the opioid antagonist naloxone on release of luteinizing hormone in mares during the anovulatory season. *Journal of Endocrinology* 142 139-144
- Bennett-Wimbush K, Loch WE, Plata-Madrid H, Evans T. (1998) The effect of perphenazine and bromocryptine on follicular dynamics and endocrine profiles in anestrus pony mares. *Theriogenology* 49 717-733
- Besognet B, Hansen B, Daels PF. (1996) Dopaminergic regulation of gonadotrophin secretion in seasonal anestrus mares. *Journal of Reproduction and Fertility* 108 55-61
- Besognet B, Hansen BS, Daels PF. (1997) Induction of reproductive function in anestrus mares using a dopamine antagonist. *Theriogenology* 47 467-480
- Bervers MM, Dieleman SJ, Kruip THAM. (1988) Chronic treatment with bromocryptine during the oestrous cycle of the cow : evidence that prolactin is not involved in preovulatory follicular growth. *Animal Reproduction Science* 17 21-32
- Brendemuehl JP, Cross DL. (2000) Influence of the dopamine antagonist domperidone on the vernal transition in seasonally anoestrous mares. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* in press
- Callahan P, Baumann MH, Rabii J. (1996) Inhibition of tuberoinfundibular dopaminergic neural activity during suckling: involvement of  $\mu$  and  $\kappa$  opiate receptor subtypes. *Journal of Neuroendocrinology* 8 771-776
- Daels PF, Fatone S, Hansen BS, Concannon PW. (2000) Dopamine antagonist-induced reproductive function in anoestrous mares: gonadotropin secretion and effect of environmental cues. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* in press
- Fitzgerald BP. (1996) Effects of administration of N-methyl-D,L-aspartate (NMA) on gonadotropin secretion in untreated and steroid-treated ovariectomized mares during the breeding season and in intact and ovariectomized mares during anestrus. *Domestic Animal Endocrinology* 13 211-218

- Fitzgerald BP, Davison LA. (1997) Comparison of the effects of N-Methyl-DL-Aspartic Acid on gonadotropin and prolactin secretion in anestrus mares and mares exhibiting estrous cycles during anestrus. *Biology of Reproduction* 57 36-42
- Fitzgerald BP, Mellbye LB. (1988) Effect of administration of an  $\alpha$ 2-adrenergic agonist, xylazine, on pulsatile gonadotrophin secretion in anoestrous horse mares. *Journal of Reproduction and Fertility* 84 693-700
- Guillaume D, Duchamp G, Nagy P, Palmer E. (2000) Approach of the minimum lighting conditions for photostimulating mares in winter inactivity. *Journal of Reproduction and Fertility* in press
- Guillaume D, Duchamp G, Bruneau B, Nagy P. (2001) L'alimentation est le facteur prédominant de l'installation de l'inactivité ovarienne hivernale de la jument. sous presse 27<sup>ème</sup> Journée de la Recherche Equine 7 mars 2001 Paris
- Hazlerigg DG, Hastings MH, Morgan PJ. (1996) Production of a prolactin releasing factor by the ovine pars tuberalis. *Journal of Neuroendocrinology*, 8 (7); 489-92.
- Irvine CHG, Alexander SL, Turner JE. (1994) Differential effects of graded doses of naloxone on the reproductive and adrenal axes in seasonally anestrus mares. *Endocrine* 2 913-919
- Johnson AL, Becher SE. (1987) Effect of physiologic and pharmacologic agents on serum prolactin concentrations in the non-pregnant mare. *Journal of Animal Science* ; 65:169-175.
- Klemcke HG, Bartke A, Borer KT. (1984) Regulation of testicular prolactin and luteinizing hormone receptors in golden hamster. *Endocrinology* 114 594-603
- Klemcke HG, Bartke A, Goldman BD. (1981) Plasma prolactin concentrations and testicular human chorionic gonadotrophin binding sites during short photoperiod-induced testicular regression and recrudescence in the golden hamster. *Biology of Reproduction* 25 536-548
- Langlois B, Blouin C. (1996) Effect of a horse's month of birth on its future performances. *Proceedings of the 47th Annual Meeting of the European Association for Animal Production*
- Laudon M, Grossman DA, Ben-Jonathan N. (1990), Prolactin-releasing factor: cellular origin in the intermediate lobe of the pituitary, *Endocrinology* 126 (6); 3185-92.
- Nagy P, Huszenicza Gy, Juhász J, Solti L, Kulcsár M 1998 Diagnostic problems associated with ovarian activity in barren and postpartum mares early in the breeding season. *Reproduction in Domestic Animals* 33. 187-192.
- Nagy P, Bruneau B, Duchamp G, Daels PF, Guillaume D. (2000) Dopaminergic control of seasonal reproduction in mares. *Proceedings of the 3rd Meeting of the European Society for Domestic Animal Reproduction. Reproduction in Domestic Animals Suppl.* 6 53
- Nequin LG, King SS, Johnson AL, Gow GM, Ferreira-Dias GM. (1993) Prolactin may play a role in stimulating the equine ovary during the spring reproductive transition. *Journal of Equine Veterinary Science* 3 631-635
- Oxberry BA, Greenwald GS. (1982) An autoradiographic study of the binding of 125I-labeled follicle-stimulating hormone, human chorionic gonadotropin and prolactin to the hamster ovary throughout the estrous cycle. *Biology of Reproduction* 27 505-516
- Sharp DC, Grubbaugh WR, Wasserman C. (1985) Effect of naloxone and gonadotropin releasing hormone (GnRH) administration to anestrus mares. *Biology of Reproduction Supplement* 1 30 156
- Terqui M, Thimonier J. (1974) Nouvelle méthode radioimmunologique rapide pour l'estimation du niveau de progestérone plasmatique. Application au diagnostic de gestation précoce chez la brebis et la chèvre. *C.R.Acad.Sc.* 279 1109-1112
- Tortonese DJ. (1999) Interaction between hypothalamic dopaminergic and opioidergic systems in the photoperiodic regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in sheep. *Endocrinology* 140 750-757
- Tortonese DJ, Lincoln GA. (1994) Photoperiodic modulation of the dopaminergic control of pulsatile LH secretion in sheep. *Journal of Endocrinology* 143 25-32
- Turner JE, Irvine CHG, Alexander SL. (1995) Regulation of seasonal breeding by endogenous opioids in mares. *Biology of Reproduction Monograph Series* 1 443-448
- Vigué C, Picard S, Thiéry J-C, Malpoux B. (1998) Blockade of tyrosine hydroxylase activity in the median eminence partially reverses the long day-induced inhibition of pulsatile LH secretion in the ewe. *Journal of Neuroendocrinology* 10 551-558

Figure I

### Effet du sulpiride sur la date de 1ère ovulation

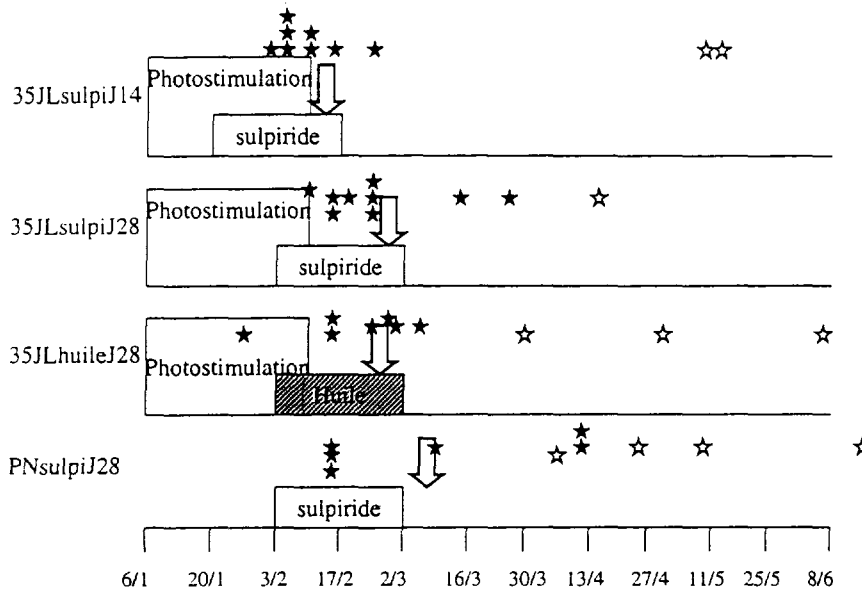


Figure II

