

**LE DÉVELOPPEMENT FOLLICULAIRE CHEZ LA VACHE.**  
**2. MÉCANISMES HORMONAUX AU COURS DU CYCLE ET DU POSTPARTUM**

Drion P.V.(1), Beckers J.F. (1), Derkenne F.(2), Hanzen Ch.(2)

Université de Liège  
Faculté de Médecine Vétérinaire  
Service de Physiologie de la Reproduction (1)  
Service d'Obstétrique et de Pathologie de la Reproduction  
des Ruminants, Equidés et Porcs (2)

Article publié dans les Annales de Médecine Vétérinaire 2000, 144, 385-404.

# 1. Régulations au cours du cycle sexuel

## 1.1. Phase gonadotrope indépendante

Chez les mammifères, les facteurs déclenchant l'entrée en croissance des follicules primordiaux restent mal connus. Chez la brebis, l'hypophysectomie n'empêche pas les follicules de croître jusqu'à atteindre une taille de 2 mm (Dufour *et al.*, 1979). Chez la vache, l'inhibition de la libération de l'hormone FSH (Folliculo Stimulating Hormone) par l'administration à long terme d'agonistes de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), n'empêche pas l'identification de follicules de diamètre compris entre 6 et 7 mm (Webb *et al.*, 1994). Ces deux observations confirment l'absence de rôle essentiel des hormones gonadotropes pendant les premières étapes du développement folliculaire. A ce stade, elles agiraient probablement davantage sur la régulation des capacités de synthèse et de maturation des cellules de la granuleuse que sur la croissance folliculaire proprement dite (Driancourt *et al.*, 1991a). Cette phase de développement folliculaire serait en fait essentiellement assurée par des facteurs de croissance produits localement par les follicules (Bendell et Dorrington 1990) et agissant de manière paracrine. Parmi ceux-ci, l'activine serait un candidat potentiel.

Formée de l'association de deux sous-unités beta non glycosylées de l'inhibine, elle est synthétisée par les cellules de la granuleuse dont elle assure la différenciation de manière autocrine. Elle serait responsable de l'acquisition par ces cellules de récepteurs à la FSH (Xiao *et al.*, 1992), ce qui en fait un élément régulateur essentiel du passage des follicules d'un stade gonadotrope-indépendant au stade gonadotrope-dépendant d'autant qu'à la différence de l'IGF-1, elle peut exercer cet effet en l'absence de FSH (Adashi *et al.*, 1988). En présence de FSH, elle est capable de promouvoir la synthèse d'oestradiol, l'acquisition de récepteurs à la LH par le follicule et la production d'inhibine et de follistatine (Hutchinson *et al.*, 1987, Findlay 1993). Par ailleurs, elle empêcherait la lutéinisation précoce du follicule ce qui permettrait à ce dernier de poursuivre sa croissance (Findlay 1993).

## 1.2. Phase gonadotrope-dépendante

Cette phase, également qualifiée de folliculogenèse tonique par opposition à la précédente appelée folliculogenèse basale (Driancourt 1991), commence chez la brebis (Dufour *et al.*, 1979, Driancourt *et al.*, 1987, Mc Neilly *et al.*, 1986) et chez la vache (Moser *et al.*, 1989) lorsque les follicules ont atteint une taille limite caractéristique de l'espèce (200 µm chez la souris, 2 mm chez la brebis et 4 mm chez la vache). L'acquisition de cette taille correspond à diverses modifications histologiques et hormonales du follicule : il acquiert une thèque vascularisée qui autorise davantage d'échanges avec l'environnement ovarien du follicule ; sa capacité stéroïdogène augmente et se traduit par une augmentation de la synthèse d'oestradiol ; la vitesse de multiplication des cellules de la granuleuse s'accroît puis se réduit lorsque le follicule atteint le stade préovulatoire.

Ces divers mécanismes résultent des interactions synergiques et/ou antagonistes entre d'une part les hormones gonadotropes d'origine hypophysaire FSH puis LH et, d'autre part, des substances polypeptidiques, les unes exerçant une action stimulatrice (IGFs, oestradiol, activine, TGF-beta) et les autres une action inhibitrice (IGFBPs, follistatine, inhibine, interleukine-6, TNF-alpha) (Monniaux et Monget 1997). L'effet de ces substances est à la fois indirecte - elles exercent une rétroaction négative au niveau hypophysaire - et directe, de type paracrine, au niveau ovarien (Law *et al.*, 1992, Larson *et al.*, 1991). Le rôle des diverses hormones impliquées est cependant plus complexe. Il s'exerce en effet d'une part sur les mécanismes impliqués dans le nombre de vagues de croissance folliculaire au cours du cycle et d'autre part sur les divers aspects d'une vague de croissance folliculaire à savoir le recrutement, la sélection et la dominance. Pour la compréhension du lecteur, ils seront envisagés séparément.

### 1.2.1. Mécanisme régulateur du nombre de vagues folliculaires

Le déterminisme du nombre de vagues par cycle est à ce jour encore peu connu. Des influences génétiques, nutritionnelles ou environnementales propres au follicule sont impliquées dans ce phénomène (Fortune *et al.*, 1991). Diverses observations cliniques et expérimentales ont néanmoins identifié le rôle essentiel joué par les variations quantitatives et qualitatives de la progestérone au cours du cycle.

Sur le plan qualitatif, l'allongement de la phase lutéale par l'administration exogène de progestagènes s'accompagne de l'apparition de 4 à 5 vagues de croissance folliculaire (Sirois et Fortune 1990). Sur le plan quantitatif, une faible imprégnation progestéronique obtenue par la mise en place lors de la phase préovulatoire du cycle d'un implant (Taylor *et al.*, 1994, Taylor *et al.*, 1993, Rajamahendran *et al.*, 1991) d'un CIDR (Controlled Internal Drug Release) (Sirois et Fortune 1990), d'un PRID (Progesterone Releasing Intravaginal Device) (Roberson *et al.*, 1989) ou par l'administration orale de MGA (Melenigestrol Acetate) (Custer *et al.*, 1994, Beal *et al.*, 1990), allonge la période de dominance du follicule et n'interfère pas avec l'ovulation de ce dernier à la fin du traitement. Par contre, la phase lutéale du cycle (Rahe *et al.*, 1980) ou l'administration d'une dose élevée de progestérone ou de progestagènes (Savio *et al.*, 1993, Stock et Fortune 1993, Roberson *et al.*, 1989) s'accompagne d'un turnover et d'une régression folliculaire normale (Roberson *et al.*, 1989, Bergfelt *et al.*, 1991, Savio *et al.*, 1993, Stock et Fortune 1993, Rajamahendran et Taylor 1991, Taylor *et al.*, 1993).

Une double médiation des variations quantitatives et qualitatives de la progestéronémie a été avancée. L'action peut être locale. On a en effet observé la présence d'un plus grand nombre de follicules sur l'ovaire ipsilatéral au corps jaune (Pierson et Ginther 1987a), résultat éventuel de l'atrésie du follicule dominant induite localement par la progestérone capable d'y supprimer la synthèse d'œstradiol (Fortune et Vincent 1983). L'action peut également être médiée par l'hormone LH. A la différence d'un état d'imprégnation progestéronique faible (Taylor *et al.*, 1994, Roberson *et al.*, 1989, Stock et Fortune 1993), une progestéronémie élevée naturelle (Rahe *et al.*, 1980) ou induite (Savio *et al.*, 1993, Stock et Fortune 1993, Roberson *et al.*, 1989), exerce une rétroaction négative sur la libération de l'hormone LH. Il en résulte une réduction de la synthèse d'œstradiol par le follicule dominant et par conséquent son atrésie. Ainsi, au cours du cycle, si la progestérone diminue alors que le follicule dominant de la deuxième vague de croissance folliculaire est en phase de croissance, ce dernier va ovuler et le cycle ne comportera que deux vagues. Si au contraire, la progestérone se maintient à un niveau élevé après que le follicule dominant de la deuxième vague ait atteint sa taille de croissance maximale, ce follicule commencera à régresser et une troisième vague de croissance folliculaire apparaîtra (Taylor et Rajamahendran 1991).

### 1.2.2. Contrôle hormonal de la phase de recrutement

#### 1.2.2.1. Données générales

Le recrutement de plusieurs follicules est essentiellement imputable à l'hormone FSH (Picton *et al.*, 1990). Des différences entre espèces ont néanmoins été constatées. Ainsi chez la brebis, aucune corrélation entre l'émergence de follicules en croissance et un pic de FSH n'a été observée (Ravindra *et al.*, 1994). Cependant, l'hypophysectomie ou un traitement prolongé de désensibilisation de l'hypophyse au moyen d'un agoniste de la GnRH (Brebion cité par Monniaux *et al.*, 1993) entraîne la régression de tous les follicules de plus de 2 mm de diamètre (Dufour *et al.*, 1979). Chez la vache par contre, différentes observations ont confirmé la relation entre l'hormone FSH et la phase de recrutement. Chaque vague de croissance folliculaire est précédée 2 à 4 jours plus tôt d'une augmentation de FSH (Adams *et al.*, 1992a, Sunderland *et al.*, 1994), celle-ci apparaissant, en ce qui concerne la première

vague, le jour de l'ovulation (Dobson 1978, Walters et Schallenberger 1984). Par ailleurs, ces augmentations de FSH ont également été observées chez des animaux prépubères (Adams *et al.*, 1994). Enfin, l'inhibition du pic de FSH le jour de l'ovulation par du liquide folliculaire renfermant de l'inhibine retarde l'apparition de la première vague de croissance folliculaire et du follicule dominant de 1,9 et 2,7 jours respectivement et augmente ce faisant le nombre de cycles ne comportant que deux vagues de croissance folliculaire (Turzillo et Fortune 1990). Cet effet est d'autant plus net que l'administration de liquide folliculaire est précocement réalisée au cours du cycle (Kastelic *et al.*, 1990).

#### 1.2.2.2. Rôle de la FSH

La FSH hypophysaire stimule l'activité de l'aromatase des cellules de la granulosa (Dorrington *et al.*, 1975, Erickson *et al.*, 1978), favorisant ainsi l'aromatation des androgènes en œstrogènes. L'activité de cette enzyme est plus importante dans les follicules dominants que dans les follicules dominés (Badinga *et al.*, 1992).

Le rôle de la FSH varie selon les espèces. Chez la ratte et la femme, espèces chez lesquelles une seule vague de croissance folliculaire préovulatoire a été observée, le recrutement serait imputable à une augmentation très nette de l'hormone FSH. Dans d'autres espèces présentant également des vagues de croissance folliculaires en phase métoestrale ou dioestrale, le recrutement pourrait être déclenché par une élévation moins conséquente de la FSH ou être le résultat de l'amplification de son action par des facteurs de croissance. Une telle augmentation de la FSH avant chaque vague de croissance folliculaire a été observée chez la vache. Il lui fait suite une phase de sélection pendant laquelle, la concentration en FSH diminue (Adams *et al.* 1992b).

Le rôle de la FSH peut, pour une espèce donnée, dépendre de la taille du follicule. Il s'exercerait davantage sur les follicules de diamètre supérieur à 2 (Purwantara *et al.*, 1993) voire 3 ou 4 mm que sur les plus petits follicules présents au sein de la même cohorte de recrutement (Lussier *et al.*, 1994). De même, lors d'un traitement de superovulation, l'effet de la FSH se manifeste davantage et de manière plus précoce sur les follicules de taille comprise entre 2 et 4 mm ou entre 5 et 9 mm que sur les follicules de diamètre supérieur à 10 mm. Comme pour la PMSG (Monniaux *et al.*, 1983), il semblerait que cet effet se manifesterait plus par une stimulation de la multiplication cellulaire que par une augmentation du volume de liquide folliculaire.

#### 1.2.2.3. Effets de l'hormone de croissance et des facteurs de croissance

##### a. L'hormone de croissance

L'hormone de croissance (GH: Growth Hormone, ST: Somatotropin) ou ses analogues recombinants, bien connus chez la vache pour leurs d'utilisation en vue d'augmenter la production laitière, améliorent la croissance des plus gros follicules (De La Sota *et al.* 1993, Lucy *et al.* 1993a) et leur synthèse d'oestradiol (De La Sota *et al.*, 1993). Ne modifiant pas les taux de gonadotropines hypophysaires, l'action cellulaire de la GH s'exerce au niveau ovarien par l'activation de la sécrétion de IGF-1 (Insulin Growth Factor type 1) par le follicule, par une augmentation globale du taux d'ovulation, ainsi que par une augmentation de production de progestérone et d'IGF-1 par le corps jaune. L'augmentation de la fréquence des gestations gémellaires associée à l'utilisation de la bST (bovine somatotropin) (Cole *et al.*, 1991, Wilkinson et Tarrant 1991), corrobore son effet sur la croissance folliculaire. Plus spécifiquement, si elle est administrée pendant les 9 premiers jours du cycle, la bST est sans effet sur les follicules de la première vague folliculaire mais modifie de manière qualitative et quantitative les follicules de la deuxième vague: ils apparaissent 48 heures plus tôt, le nombre de follicules de taille supérieure à 10 mm est plus élevé mais la taille du plus gros follicule est moindre (Lucy *et al.*, 1994b). Chez les génisses, elle multiplie par deux le nombre de follicules de diamètre

compris entre 2 et 5 mm (Gong *et al.*, 1991, Gong *et al.*, 1993a, Gong *et al.*, 1993b). Cette action n'interférerait pas avec le mécanisme de dominance mais s'exprimerait davantage par une augmentation de la population folliculaire recrutée (Gong *et al.*, 1993a). En effet, un traitement préalable à la bST amplifie la réponse superovulatoire obtenue par l'administration de PMSG sans modification de la qualité des follicules stimulés ainsi que le confirme l'augmentation du nombre d'ovulations et d'embryons transférés (Gong *et al.*, 1993b, Herrler *et al.*, 1990). L'administration conjointe de bST et de FSH n'ayant pas permis d'obtenir semblables résultats (Rieger *et al.*, 1991), il semble bien que la séquence d'injection revêt une importance certaine puisque seuls les follicules antraux présents au moment de l'injection de PMSG poursuivraient leur croissance jusque l'ovulation. Un prétraitement des animaux avec l'hormone de croissance contribuerait à réduire la variabilité de la réponse entre animaux superovulés et à diminuer la dose des substances à effet ovulatoire (Gong *et al.*, 1993b, Rieger *et al.*, 1991). Enfin, *in vivo*, on a constaté une déficience en récepteurs à l'hormone de croissance chez certaines vaches. Cet état s'accompagnait d'une augmentation de la concentration périphérique en hormone de croissance et d'une réduction de la concentration en IGF-1 (Chase *et al.*, 1998). Le plus souvent, le follicule dominant de ces animaux arrête de croître lorsque son diamètre est d'environ 9 mm, stade auquel s'exprime le plus souvent les récepteurs à la LH sur les cellules de la granuleuse (Xu *et al.*, 1995).

L'effet de l'hormone de croissance ne se limite pas aux follicules. En effet, administrée journellement pendant les 9 premiers jours du cycle ou pendant les 9 jours suivants, elle stimule le développement du corps jaune ou, dans le second cas, elle en retarde la régression, allongeant ce faisant la durée du cycle (Lucy *et al.*, 1994b). Ce traitement à la bST s'accompagne (Gallo et Block 1991, Schemm *et al.*, 1990) ou non (Lucy *et al.*, 1994b) de modifications de la progestérone, effet ayant été attribué à l'état de lactation ou non de l'animal.

#### *b. Les facteurs de croissance*

Multiplés sont les facteurs de survie, de prolifération ou de différenciation folliculaire identifiés au niveau ovarien. Leur étude est difficile compte tenu d'une part de leurs divers mécanismes d'action (effet via des récepteurs ou en tant qu'agents modulateurs de l'activité ou de la disponibilité d'autres facteurs) et d'autre part de leur structure moléculaire fort apparentée, voire semblable à celles de leurs protéines de liaison comme les IGFBPs (Insulin Growth Factor Binding Proteins) (Monget 1993). Ils se distinguent également par leur site d'action. Ils peuvent en effet agir sur les cellules responsables de leur synthèse (autocrinie), ou sur d'autres cellules du follicule par la voie locale (paracrinie) ou sanguine (endocrinie). Par ailleurs, ils peuvent également agir par des mécanismes additionnels tels, la juxtacrinie (activation de récepteurs sur la cellule adjacente via des facteurs de croissance attachés à la membrane cellulaire) et l'intracrinie (stimulation de la cellule où le facteur de croissance est produit sans production préalable de ce facteur de croissance). Cependant la part respective de leurs sites d'action reste encore à déterminer.

C'est la raison pour laquelle il est sans doute plus exact de parler de systèmes de facteurs de croissance que d'un facteur de croissance proprement dit. Quatre systèmes sont à ce jour classiquement distingués: l'EGF (Epidermal Growth Factor) (Skinner *et al.*, 1987, Kudlow *et al.*, 1987), l'IGF (Insulin like Growth Factor) (Hernandez *et al.*, 1989, Oliver *et al.*, 1989, Hammond *et al.*, 1991), les TGF (Transforming Growth Factors) (Skinner *et al.*, 1987, Kinn et Schomberg 1989) et le FGF (Fibroblast Growth Factor) (Findlay *et al.*, 1990). Plusieurs ligands ont par ailleurs été identifiés dans chacun de ces systèmes (Monget 1993).

Il a été démontré qu'*in vitro*, la plupart des facteurs de croissance stimulent à la fois la survie et la prolifération des cellules de la granulosa. Par contre, certains ont un effet de stimulation (IGFs, activine) et d'autres un effet d'inhibition (follistatine, TNF-alpha) de l'activité de la granulosa, évaluée par la présence d'une stéroïdogénèse active ou de récepteurs à la LH (Tableau 1) Cette dualité d'action peut dépendre des conditions de culture *in vitro*, de la nature des facteurs qui y sont présents, du degré

de différenciation cellulaire au moment de la stimulation ou encore de la concentration intracellulaire des facteurs de transcription (Monniaux et Monget 1997).

Tableau 1 Actions de type paracrine exercés par les facteurs peptidiques sur la survie, la prolifération et la différenciation des cellules de la granulosa in vitro (Monniaux et Monget 1997).

	Facteurs de stimulation	Facteurs d'inhibition
Survie	IGFs EGF, TGF-alpha FGF Activine Interleukine-1	IGFBPs Follistatine TGF-beta Interleukine-6 TNF-alpha Interféron gamma
Prolifération	IGFs EGF, TGF-alpha, TGF-beta FGF Activine Interleukine-1 TNF-alpha	IGFBPs Follistatine TGF-beta Interleukine-6 Interféron gamma
Différenciation	IGFs TGF-beta Activine	IGFBPs Follistatine Inhibine EGF, TGF-alpha, TGF-beta FGF Interleukine-6 TNF-alpha

IGF : Insulin Growth Factor

IGFBP : Insulin Growth Factor Binding Protein

EGF : Epidermal Growth Factor

TGF : Transforming Growth Factor

FGF : Fibroblast Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

Le rôle du système l'IGF-1 au niveau ovarien a davantage été étudié. Synthétisé par les cellules de la granuleuse (Hammond *et al.*, 1988, Oliver *et al.*, 1989) il constitue, in vitro, un puissant stimulant de prolifération et différenciation des cellules de la granuleuse de différentes espèces telles que la ratte, la truie, la vache, la brebis et la femme (Monniaux et Pisselet 1992, Savion *et al.*, 1981). Il constitue également un des plus importants facteurs de régulation de la dominance folliculaire. Il stimule l'aromatase des cellules folliculaires en augmentant ainsi la production d'oestradiol. Il stimule la stéroïdogénèse des cellules thécales (Giudice 1992, Mc Ardle et Holtorf 1989) et il joue un rôle autocrine sur sa propre sécrétion par les cellules de granulosa. Enfin il augmente la sensibilité des cellules folliculaires à la stimulation des hormones gonadotropes en amplifiant leur synthèse de récepteurs à ces hormones (Spicer et Echterkamp 1995). Son action synergique avec la FSH se limiterait aux follicules de petite taille c'est-à-dire de diamètre inférieur à 5mm (Gong *et al.*, 1993c). L'IGF-1 pourrait enfin être l'agent médiateur de l'effet de l'hormone de croissance sur le développement folliculaire. En effet, l'injection de la bST entraîne dans les 48 heures l'augmentation de la concentration de l'IGF-1 et de l'insuline non seulement dans le plasma (Gong *et al.*, 1993a, Pell et Bates 1990) mais également dans l'endomètre et le liquide folliculaire (Herrler *et al.*, 1994). Enfin, comme rappelé ci-plus haut, une relation positive entre la fréquence des gestations gémellaires et une concentration plus élevée d'IGF-1 dans le sang et dans les follicules a été mise en évidence (Echterkamp *et al.*, 1990).

### 1.2.3. Contrôle hormonal de la phase de sélection

### 1.2.3.1. Données générales

La phase de sélection se caractérise par une diminution de la concentration de la FSH, et d'une augmentation progressive de la synthèse d'œstradiol, résultat de l'augmentation de la fréquence des *pulses* de l'hormone LH responsable de la synthèse accrue d'androgènes par la thèque interne. L'augmentation de l'œstradiol et plus précisément du rapport entre œstradiol et androgènes constitue une caractéristique de la dominance fonctionnelle du follicule en croissance (Sunderland *et al.*, 1994). On observe également une augmentation dans le liquide folliculaire de la concentration en inhibine. La rétroaction de l'inhibine et de l'œstradiol, variable selon les espèces, sur la FSH entraîne la réduction de synthèse de la FSH et est responsable du processus de sélection. Ainsi, 1 à 3 jours après le recrutement, les concentrations en FSH atteignent des valeurs inférieures à celles induisant le recrutement (Adams *et al.*, 1992b), celui-ci s'arrête et l'excédent de follicules s'atrophie (Driancourt *et al.*, 1991a).

### 1.2.3.2. Contrôle endocrinien

La nature exacte du facteur qui détermine le caractère dominant d'un follicule est à ce jour inconnue. Deux hypothèses ont néanmoins été avancées. La première suppose l'existence d'une protéine régulatrice (FRP: Follicle Regulatory Protein) (di Zerega *et al.*, 1982) et n'a pas été confirmée. La seconde envisage la sécrétion par le follicule dominant ou par les follicules appelés à le devenir, de substances inhibitrices de la synthèse hypophysaire de l'hormone FSH et donc responsables de l'atrophie folliculaire de l'ensemble des follicules ispi- ou hétérolatéraux (Martin *et al.*, 1988) au follicule dominant. Cet effet ne concernerait pas le follicule dominant, le seul qui puisse continuer à se développer en présence de concentrations minimales de FSH, hormone toujours indispensable pendant la phase de dominance (Turzillo et Fortune 1993). Récemment, il a été observé que la sélection du follicule dominant apparaît 36 à 48 heures après le début du recrutement (Bao *et al.* 1997a). Elle est temporellement liée à l'expression par le follicule de l'ARN messager lié aux récepteurs à l'hormone LH (Bao *et al.* 1997a, 1997b). Le premier follicule qui acquiert des récepteurs à l'hormone LH devient le follicule dominant car ses cellules granuleuses sont capables de répondre aux hormones LH et FSH (Bao et Garverick 1998).

Outre l'œstradiol, (Price et Webb 1988, Bo *et al.*, 1993) plusieurs substances ont été pressenties pour jouer le rôle d'inhibition de la sécrétion FSH.

L'inhibine est une glycoprotéine appartenant à la famille des Transforming Growth Factors de type beta (TGF $\beta$ ). Comportant deux sous-unités alpha et beta (Combarnous 1994) elle est essentiellement synthétisée par les cellules de la granuleuse (Findlay *et al.*, 1991). Cette synthèse est contrôlée de manière endocrine - par la LH et la FSH, paracrine par l'Epidermal Growth Factor, le TGF $\alpha$ , l'interféron gamma, l'androstènedione - et autocrine -par l'IGF-1, le TGF $\beta$  la follistatine et l'activine. L'activine, la FSH, la LH à faibles doses, l'IGF-1 et le TGF $\beta$  stimulent la production d'inhibine par les cellules de la granuleuse. A l'inverse, l'EGF, le TGF $\alpha$ , la follistatine, l'interféron gamma et la LH à fortes doses exercent un effet inhibiteur en présence de FSH (Findlay 1993). L'implication de cette glycoprotéine dans l'expression de la dominance physiologique est attestée par différents faits. La concentration de l'inhibine est plus élevée dans les follicules dominants que dans les autres follicules (Padmanabhan *et al.*, 1984). Le traitement de vaches à différents stades du cycle au moyen de liquide folliculaire renfermant de l'inhibine retarde voire supprime le développement folliculaire (Kastelic *et al.*, 1990, Turzillo et Fortune 1993) et retarde l'apparition de l'œstrus (Fortune 1993).

L'action de l'inhibine semble se faire de deux manières. La première s'exercerait au niveau du follicule. L'inhibine y limiterait de manière autocrine la conversion d'androgènes en oestrogènes en agissant sur l'aromatase responsable de cette transformation (Woodruff *et al.*, 1990). La seconde s'exercerait de manière périphérique. L'augmentation de l'inhibine inhibe de manière endocrine la sécrétion de FSH et par conséquent la croissance d'autres follicules. La croissance du follicule



dominant en l'absence de FSH est rendue possible grâce à l'intervention de l'IGF-1 synthétisé en grande concentration par le follicule dominant. L'IGF-1 amplifierait l'effet de la FSH (Echterkamp *et al.*, 1990). L'IGF-1 stimulerait l'aromatation des androgènes en œstrogènes (Adashi *et al.*, 1985). L'œstradiol ainsi produit stimulerait en retour la production d'IGF-1. Ce double rétrocontrôle expliquerait l'augmentation rapide de l'œstradiol dans le follicule dominant. A l'inverse, les follicules dominés ne disposant pas de ce mécanisme compensatoire sont voués à l'atrésie (Findlay 1993).

La follistatine (FSP : FSH Suppressing Protein) est un polypeptide isolé du liquide folliculaire porcin et bovin (Robertson *et al.*, 1987, Ueno *et al.*, 1987). Bien qu'ubiquiste, sa synthèse est surtout assurée par les cellules de la granuleuse (DePaolo *et al.*, 1991, Klein *et al.*, 1991) sous le contrôle de la FSH (Findlay 1993). Elle serait impliquée de manière autocrine dans les processus de lutéinisation et d'atrésie du follicule (Xiao *et al.*, 1990, 1991). En présence de FSH, elle inhibe l'activité aromatasé des cellules de la granuleuse et leur production d'inhibine tout en favorisant la synthèse de progestérone s'opposant en cela aux effets de l'activine. Elle est répertoriée comme "activin binding protein" antagonisant l'effet de l'activine au niveau pituitaire (Nakamura *et al.*, 1990).

#### 1.2.4. Contrôle hormonal de la phase de dominance

La phase finale de la période de dominance voire la phase finale de la maturation folliculaire préalable à l'ovulation se traduit notamment par une augmentation très nette des œstrogènes. Cette synthèse suppose la coopération des cellules de la thèque et de la granuleuse et l'intervention des hormones gonadotropes LH et FSH, la LH induisant la formation d'androgènes par la thèque interne et la FSH assurant l'aromatation de ceux-ci en œstrogènes par la granuleuse (Richards *et al.*, 1987). Chez la vache, ce processus présente la particularité de pouvoir être observé à des moments différents du cycle c'est-à-dire en présence ou en l'absence d'une imprégnation progestéronique.

Dans le premier cas, la synthèse d'androgènes et leur aromatisation en œstrogènes ne se prolonge pas au-delà du 8ème voire du 10ème jour du cycle en ce qui concerne le follicule dominant de la première vague (Badinga *et al.*, 1992, Sunderland *et al.*, 1994). Cet effet limité dans le temps est imputable à l'augmentation de la progestérone dont on sait l'effet inhibiteur qu'elle exerce sur l'activité de l'aromatase (Fortune et Vincent 1983). La fin de la phase de dominance du follicule est précédée de la perte par ce follicule de sa capacité à supprimer l'effet FSH, à produire des œstrogènes et par la perte de ses récepteurs à LH et FSH (Adams *et al.* 1992b). Cette période coïncide avec l'émergence d'une nouvelle vague de croissance folliculaire à nouveau précédée par une augmentation transitoire de la FSH (Guilbaut *et al.* 1993, Evans *et al.* 1997, Roche *et al.* 1997).

A l'inverse, la lutéolyse induit une augmentation drastique de la synthèse d'androgènes et de leur aromatisation en œstradiol dans le follicule dominant (Fortune *et al.*, 1988). Cette augmentation résulte d'une sensibilité accrue de la thèque à l'action de l'hormone LH dont par ailleurs la concentration basale et la pulsativité coïncident avec la diminution de la progestérone (Rahe *et al.*, 1980, Walters et Schallenberger 1984). Ce changement de la concentration de l'hormone LH en présence de concentrations basales en FSH sont essentielles pour le devenir ovulatoire du follicule dominant. Il apparaît donc que c'est la réduction de la pulsativité de l'hormone LH qui serait responsable de l'atrésie des follicules dominants des première et surtout deuxième vague de croissance folliculaire (Lucy *et al.*, 1992).

#### 1.3. Relations entre corps jaune et follicules

Les relations entre le follicule dominant et le corps jaune et les autres follicules ont été étudiées au cours du cycle sexuel ou pendant la gestation tant *in vitro* (Rajakoski 1960) que *in vivo* (Pierson et Ginther 1987b, Ginther *et al.*, 1989d, Matton *et al.*, 1981, Pierson et Ginther 1987a). Bien qu'une plus grande activité folliculaire caractérisée par le nombre de follicules de diamètre supérieur à 4 mm et par l'ovulation ait été citée antérieurement comme étant plus fréquente sur l'ovaire droit que le gauche

(Rajakoski 1960, Pierson et Ginther 1987a), il ne semble pas y avoir de différences d'activité folliculaire entre les deux ovaires (Ginther *et al.*, 1989d, Sirois et Fortune 1988). Les relations entre le corps jaune et l'activité folliculaire rapportées dans la littérature sont contradictoires. Selon certains auteurs, chez la vache et la brebis, l'activité folliculaire serait plus grande sur l'ovaire porteur du corps jaune que sur l'ovaire hétérolatéral (Dufour *et al.*, 1972, Matton *et al.*, 1981, Pierson et Ginther 1987a, Driancourt *et al.*, 1991b, Dufour *et al.*, 1971, Badinga *et al.*, 1992). Cet effet serait médié par des facteurs angiogéniques d'origine lutéale (Gospodarowicz *et al.*, 1978) qui en augmentant l'apport sanguin au niveau de l'ovaire porteur du corps jaune (Wise *et al.*, 1982) y stimulerait également la croissance folliculaire (Driancourt *et al.*, 1991b). Selon une autre étude, il n'y aurait aucun effet ni de la localisation gauche ou droite du corps jaune ni de son diamètre sur le développement folliculaire subséquent à un traitement de superovulation (Purwantara *et al.*, 1993). De même d'autres auteurs n'ont observé aucune différence de la taille du follicule dominant selon sa localisation ipsi- ou hétérolatérale au corps jaune (Sirois et Fortune 1988, Pierson et Ginther 1987a). Le follicule préovulatoire apparaît aussi bien sur l'ovaire ipsilatéral qu'hétérolatéral à l'ovaire porteur du corps jaune (Pierson et Ginther 1987a, Ginther *et al.*, 1989d) ou plus souvent selon d'autres auteurs sur l'ovaire ipsilatéral (Savio *et al.*, 1988). Pendant la gestation par contre, le corps jaune exerce une influence négative sur le développement folliculaire ipsilatéral tout au moins en ce qui concerne la troisième vague de croissance folliculaire et les vagues suivantes (Pierson et Ginther 1987b). Au cours du cycle, il n'y a pas de relation entre la localisation gauche ou droite d'un follicule dominant et celle du follicule dominant suivant (Ginther *et al.*, 1989d, Pierson et Ginther 1987a, Sirois et Fortune 1988). A l'inverse, pendant la gestation, étant donné l'effet inhibiteur exercé par le corps jaune, le follicule dominant apparaît davantage sur l'ovaire porteur du follicule dominant précédant (Ginther *et al.*, 1989d).

## **2. Régulations de la croissance folliculaire au cours du postpartum**

Le contrôle hormonal d'une reprise de l'activité ovarienne au cours du post-partum est éminemment complexe et implique tout à la fois les hormones hypothalamiques, hypophysaires, ovariennes voire surrénaliennes. De nombreuses études se sont attachées dans un premier temps à identifier les principales variations hormonales chez la vache laitière et allaitante et par la suite à identifier le mécanisme d'effet de deux facteurs principalement impliqués dans la durée de l'anoestrus physiologique du postpartum: l'état en lactation ou allaitant de l'animal d'une part et son état corporel d'autre part. Nous nous limiterons à en rappeler les faits les plus importants renvoyant le lecteur intéressé à plusieurs synthèses parues sur le sujet (Hanzen 1986, Williams 1990, Butler et Smith 1989, Barb *et al.*, 1991, Beam et Butler 1998, Spicer et Echterkamp 1986, Short *et al.* 1990, Peters et Lamming 1990, Jolly *et al.* 1995).

### **2.1. Variations hormonales : données générales**

Sur le plan hormonal, il est classique de distinguer deux périodes au cours du postpartum: la première ou phase 1 s'étend de la parturition jusqu'à la libération préovulatoire de l'hormone LH, la seconde ou phase 2 est comprise entre le moment de cette libération et le retour à une cyclicité normale.

Il est bien démontré que l'hormone LH bien plus que l'hormone FSH constitue l'élément clé de cette *première phase*. Chez la vache laitière, la libération pulsatile de la LH et la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH endogène ou à une injection exogène apparaît dès le 10<sup>ème</sup> jour après le vêlage et est maximale entre le 12<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour (Echterkamp et Hansel 1973, Peters *et al.*, 1981, Peters *et al.* 1985, Lamming *et al.* 1982). Chez la vache allaitante par contre, cette synthèse et libération est différée jusqu'au 20<sup>ème</sup> voire 30<sup>ème</sup> jour après le vêlage (Peters *et al.*, 1981, Radford *et al.*, 1978). Un mécanisme d'initiation de la croissance folliculaire a été décrit. Il peut se résumer de la manière suivante. Pendant la gestation, la progestérone réduit la fréquence et l'amplitude des pics de la

LH. De même, la présence de concentrations élevées en œstrogènes en fin de gestation contribue-t-elle à réduire celles de l'hormone FSH (Ginther *et al.* 1996). La parturition s'accompagne d'une diminution de la progestérone et de l'augmentation puis d'une diminution dans les 48 heures suivantes des œstrogènes. Progestérone et œstradiol 17-beta atteignent ensuite leur niveau basal au cours respectivement des 48 à 72 premières heures suivant le vêlage. Il en résulte le passage au cours des 3 à 7 premiers jours du postpartum d'un retro-contrôle négatif à un rétro-contrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. On observe ainsi dans un premier temps une reprise de la pulsativité tonique puis cyclique de la GnRH (Williams 1990), la libération dans un second temps de la FSH (plus sensible à la stimulation de la GnRH que la LH), l'augmentation de la synthèse hypophysaire de la LH dans un troisième temps et enfin dans un quatrième temps la sécrétion de la LH. Il semble bien démontré que la croissance des follicules au-dessus d'un diamètre de 4 à 5 mm, valeur considérée comme valeur seuil, fasse suite à l'augmentation de la concentration en FSH (Adams *et al.* 1992b,1993). La capacité d'un des follicules ainsi recrutés à poursuivre sa croissance et à exercer sa dominance physiologique au cours de la seconde semaine du postpartum va dépendre d'une augmentation de la pulsativité de l'hormone LH et donc indirectement de celle de la GnRH. Les œstrogènes et en particulier le 17- $\beta$  œstradiol sont davantage sécrétés. Leur rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire apparaît plus tard lorsqu'est atteint le seuil critique de concentration en 17- $\beta$  œstradiol qui aboutit à la libération du pic préovulatoire de l'hormone LH, à une ovulation et à l'apparition de la *seconde phase*. La progestérone en constitue l'élément hormonal principal. L'activité lutéale dont elle dépend présente néanmoins des différences. Indépendamment du moment où elles apparaissent après le vêlage chez les animaux lactants ou allaitants, 50 à 80 % des premières périodes d'activité lutéale sont soit de plus courte durée (6-12 jours : SLP: Short Luteal Phase), soit les concentrations plasmatiques de progestérone sont inférieures à celles observées au cours d'un cycle de durée normale (ILP: Inadéquate Luteal Phase). Leurs effets sur la croissance folliculaire sont réels. Ainsi, la présence d'une libération pulsatile maximale de la LH associée à une concentration plus faible de progestérone n'empêche pas une croissance folliculaire et la synthèse d'œstradiol pendant 15 à 20 jours. A l'inverse, une pulsativité faible de l'hormone LH, le plus fréquemment associée à une concentration élevée en progestérone s'accompagne le plus souvent d'un turn-over accru de la croissance folliculaire (Sirois et Fortune 1990, Stock et Fortune 1993). Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces deux types d'activité lutéale au cours du post-partum. Des études morphologiques et endocriniennes ont laissé suggérer que ces premiers corps jaunes de durée de vie plus courte ne seraient pas détruits par un processus lutéolytique habituel mais plutôt par la perte non expliquée de leur capacité à synthétiser de la progestérone. De même, la progestérone pourrait être synthétisée par un follicule qui n'a pas ovulé. L'hypothèse d'une lutéolyse prématurée a également été avancée. Elle constituerait un mécanisme intéressant pour expliquer l'effet des infections utérines subcliniques sur l'anoestrus du postpartum.

## 2.2. Effet de la succion sur la croissance folliculaire

De nombreuses observations hormonales ou zootechniques ont confirmé l'effet inhibiteur de la succion du pis sur la reprise d'une activité ovarienne au cours du postpartum (Hanzen 1986, Humblot et Grimard 1996). L'allaitement se traduit notamment par une réduction de la sécrétion de GnRH et de la sensibilité hypophysaire à l'action stimulatrice de cette dernière. Le sevrage s'accompagne d'une sécrétion accrue de la LH, effet qui dépendrait néanmoins du niveau d'apport alimentaire. Cliniquement, en ce qui concerne la vache allaitante, Humblot et Grimard (1996) ont identifié trois situations possibles. Dans le premier cas, l'animal ne présente aucun follicule de diamètre supérieur à 10 mm. Dans le second, ces follicules sont présents mais n'ovulent pas. Dans le troisième enfin, la croissance des follicules présents se poursuit et aboutit à une ovulation (10 % des cas). Chez la vache laitière par contre, le follicule de grande taille apparaît non seulement plus précocement mais ovule dans 70 % des

cas (Savio *et al.* 1990). La succion du pis semble donc interférer davantage avec la phase terminale de la croissance folliculaire et l'ovulation qu'avec la présence potentielle de follicules cavitaires.

Le mécanisme hormonal de l'effet de la succion est loin d'être clarifié. Il ne semble pas cependant que la FSH, la prolactine ou les corticoïdes puissent être considérés comme des facteurs essentiels (Hanzen 1986). L'inhibition de l'effet rétroactif positif exercé par les oestrogènes sur la libération de la LH a également été avancé (Short *et al.*, 1979). L'implication de la LH est davantage démontré et surtout ses relations avec les peptides opioïdes endogènes (EOP : Endogenous Opioid Peptides). Dérivés de la pro-opio-melanocortine (*beta*-endorphine), de la pro-encephaline et de la pro-dynorphine, ces peptides agissent plus ou moins spécifiquement sur des récepteurs identifiés au niveau du noyau arqué et de l'éminence médiane chez le porc, la chèvre et la vache. Ces opioïdes et leurs agonistes telle la morphine inhibent la sécrétion de la LH, stimulent celle de la prolactine et seraient sans effet sur celle de la FSH comme l'ont démontré diverses expériences d'injection de naloxone, un inhibiteur des opioïdes réalisées avec des vaches laitières ou allaitantes, ovariectomisées ou non (Barb *et al.*, 1991). Le mécanisme exact est néanmoins complexe car le rôle régulateur des opioïdes semble chez une vache allaitante dépendre du stade du postpartum d'une part, leur effet diminuant avec le temps (Whisnant *et al.*, 1986a, 1986b), de l'état corporel d'autre part, la sécrétion de la LH induite par une injection de naloxone étant plus importante chez les animaux bénéficiant d'un régime riche que pauvre en énergie (Holloway *et al.*, 1987), et enfin de l'état d'allaitement ou non de l'animal, le retrait du veau n'augmentant pas la réponse à l'injection de la naloxone (Whisnant *et al.*, 1986c). Le mécanisme de cet effet ne peut être dissocié de celui de l'alimentation sur la croissance folliculaire au cours du postpartum.

### 2.3. Effet de l'alimentation au cours du postpartum

L'interprétation des effets de l'alimentation sur les mécanismes physiologiques et les performances de reproduction n'est pas chose aisée. On peut y voir plusieurs raisons. La première est le manque d'harmonisation des auteurs dans la définition des régimes alimentaires distribués. Le plus souvent, les régimes alloués aux animaux font état de restriction énergétique sans souvent faire mention de la nature et de la quantité des apports protéiques. La seconde résulte du fait que les essais réalisés ont été effectués pour les uns dans des conditions standardisées et pour les autres au travers d'enquêtes épidémiologiques. Aussi les paramètres d'évaluation des effets peuvent-ils être fort différents. Ainsi, l'évaluation des réserves énergétiques peut-elle faire appel à la mesure du diamètre des adipocytes prélevés par biopsie (Robelin 1982), à la détermination de la concentration plasmatique en acides gras non estérifiés (AGNE) (Easdon *et al.*, 1985, Grimard *et al.*, 1995, Russel et Wright 1983), à la détermination de l'état corporel (DEC) (BCS : body condition score) (Edmondson *et al.* 1989) ou à la détermination des concentrations en leptine dont on sait la valeur indicatrice réelle de l'état corporel dans l'espèce humaine (Langendonk *et al.* 1998, Shimuzu *et al.* 1997). La troisième enfin est que les effets des apports alimentaires ne peuvent que difficilement être dissociés de ceux relevant du niveau de production laitière et de la capacité d'ingestion de l'animal. Chez la vache laitière, la balance énergétique se définit comme l'état d'équilibre entre, d'une part, les apports alimentaires et, d'autre part, les besoins nécessaires à la production laitière et à l'entretien de l'animal. Compte tenu du fait que la capacité d'ingestion alimentaire augmente moins rapidement que le niveau de production laitière, il en résulte systématiquement et pendant parfois 10 à 12 semaines (Bauman et Currie 1980) un état de déficit énergétique qui entraîne l'amaigrissement de l'animal et la mobilisation de ses réserves graisseuses. Cet état concernerait 80 % des vaches laitières (Villa-Godoy *et al.* 1988). Cependant, les relations exactes et l'importance relative entre ces trois facteurs, niveau de production laitière, capacité d'ingestion et degré de mobilisation des réserves, sont loin d'être déterminées. Ainsi, au travers d'une étude regroupant 4550 troupeaux Holstein, Nebel et Mc Gilliard (1993) ont observé une relation inverse entre le niveau de production laitière et le taux de réussite en première insémination. Le taux de réussite était de 52 % pour les vaches produisant annuellement 6.300 à 6.800 kgs de lait et de 38 %

pour celles dont la production laitière était supérieure à 10.400 kgs. Pour Staples (1990), les vaches ne présentant pas d'activité ovarienne au cours des 60 premiers jours du postpartum produisent moins de lait, ont une capacité d'ingestion moindre et une balance énergétique plus négative que celles qui manifestent une activité ovarienne. De même, à production laitière égale, les vaches multipares qui n'ovulent pas au cours des 6 premières semaines du postpartum témoignent d'une capacité d'ingestion moindre que celles qui ovulent (Lucy *et al.* 1992).

Les effets de l'alimentation avant ou après le vêlage sur la reproduction relèvent de trois types d'études. Les premières ont été réservées aux effets sur la croissance folliculaire et l'activité lutéale. Les secondes ont été consacrées aux paramètres et performances de reproduction dont ils résultent : anoestrus, intervalles entre vêlage et 1<sup>ère</sup> insémination, entre vêlage et insémination fécondante, index de fertilité. Les troisièmes enfin se sont davantage attachées à décrire les mécanismes hormonaux ou biochimiques potentiels.

### 2.3.1. Effets sur la croissance folliculaire

Diverses observations confirment la multiplicité des influences de la balance énergétique sur la croissance folliculaire au cours du postpartum. Ainsi doivent être pris en considération, l'aspect quantitatif (modérée ou sévère) de la balance énergétique, l'effet sur le recrutement ou la phase terminale du développement folliculaire, la durée de la période entre le vêlage et le moment où le déficit énergétique est maximal et la durée de la balance énergétique négative.

Une étude échographique a démontré que les vaches en lactation témoignant d'une balance énergétique positive présentaient un nombre plus réduit de follicules de diamètre compris entre 3 et 5 mm ou entre 6 et 9 mm et un nombre plus élevé de follicules de diamètre compris entre 10 et 15 mm (Lucy *et al.* 1991). De même des vaches de race laitière non traitées présentent un plus grand nombre de follicules cavitaires que les vaches traitées (De La Sota *et al.* 1993). A l'inverse, une balance énergétique négative n'empêcherait pas le recrutement de follicules au cours des 15 premiers jours du postpartum. (Beam et Butler 1997, 1998). Se succéderaient ainsi 1 à 9 phases de croissance et de régression de follicules dont le diamètre maximal irait croissant jusqu'au moment de l'ovulation (McDougall *et al.* 1995). En cas d'insuffisance modérée de l'apport énergétique, une injection de GnRH est susceptible d'induire l'ovulation des plus gros follicules (diamètre > 10 mm) présents 24 jours en moyenne après le part (McDougall 1994) dans les 24 à 48 heures, une activité cyclique régulière n'étant que rarement observée par la suite. Une balance énergétique négative modérée affecterait donc davantage les stades terminaux de la croissance folliculaire (Beam et Butler 1994, Prado *et al.* 1990, Perry *et al.* 1991a). Le pourcentage de follicules dominants qui ovulent est plus élevé lorsque leur développement débute après plutôt qu'avant le moment où la balance énergétique négative est maximale (75 % d'ovulations vs 24 %) (Beam et Butler 1997). De même, l'ovulation du follicule dominant sera-t-elle plus fréquemment observée si l'intervalle entre le vêlage et le moment où la balance énergétique est minimale est court (6,9 jours) que s'il est long (15,5 jours) (Beam et Butler 1997, 1998). Un état de sous-nutrition avant ou après le part allonge de 4 à 6 jours le moment où le follicule dominant atteint sa taille maximale (14 vs 10 jours). Il retarde également de 4 à 6 jours le moment de l'émergence de la deuxième et troisième vague de croissance folliculaire. Il en résulte un allongement de 3 semaines de l'intervalle entre le vêlage et la première ovulation (77 vs 51 jours) (Burke *et al.* dans : Jolly *et al.* 1995). Enfin, il a été démontré que l'intervalle entre le vêlage et la première ovulation est d'autant plus court que le diamètre du second follicule dominant est grand (McDougall 1994, MacDougall *et al.* 1995).

Si au cours du dernier trimestre de la gestation ou au cours du postpartum, le déficit énergétique est sévère, il est fréquent de constater l'absence de follicules de diamètre supérieur à 8 voire 5 mm sur les ovaires (Perry *et al.* 1991a) sans que pour autant la stéroïdogénèse des follicules de petite (2 à 4 mm) ou de taille moyenne (5 à 7 mm) en soit affectée (Jolly 1992, Prado *et al.* 1990, Rutter et Manns 1991, Ryan *et al.* 1994).

### 2.3.2. Effets sur l'activité lutéale

Ils ont beaucoup moins été étudiés que ceux sur la croissance folliculaire. Il semblerait que la première phase d'activité lutéale normale apparaisse 10 jours en moyenne après le moment où la balance énergétique négative est observée (Butler *et al.* 1981). La synthèse de progestérone serait plus importante chez les vaches présentant une balance énergétique positive que négative (Spicer *et al.* 1990). Cette synthèse serait également accrue au cours des 2ème et 3ème phases lutéales chez les animaux ayant présenté une balance énergétique positive au cours de la 1ère semaine du postpartum (Villa-Godoy *et al.* 1988). De même, le nombre de jours entre le vêlage et le moment de la première augmentation de la progestérone est négativement corrélée avec la balance énergétique moyenne au cours du postpartum (Ljokjel *et al.* 1995).

### 2.3.3. Effets sur les performances de reproduction

La plupart des auteurs reconnaissant que, avant et après le vêlage, la sous-alimentation sévère (inférieure de 10 à 20 % aux besoins requis) et prolongée de la vache, affecte la fonction ovarienne et contribue à allonger la durée de l'anoestrus après le vêlage (Schillo 1992, Richards *et al.*, 1986, Randel 1990, Beam et Butler 1997, 1998). L'effet négatif d'une sous-alimentation au cours du postpartum a été démontrée chez la vache allaitante (Ducrot *et al.*, 1994, Perry *et al.*, 1991a, Rutter et Randel 1984, Wiltbank *et al.*, 1962). Cet effet n'a cependant pas été unanimement reconnu (Warren *et al.*, 1988, Wright *et al.*, 1987, Pouilly *et al.*, 1994). Cet effet semble dépendre de l'alimentation antepartum : il est moins important chez les vaches correctement nourries avant le vêlage et plus déterminant chez celles qui ont été sous-nourries avant le vêlage (Connor *et al.*, 1990, Richards *et al.*, 1986, Wiltbank *et al.*, 1962, Wright *et al.*, 1992).

De même, il a été démontré qu'une réduction de 20 à 40 % des apports énergétiques au cours du dernier tiers de la gestation s'accompagne d'une augmentation de la durée de l'anoestrus du postpartum de 1 à 3 semaines (Bellows et Short 1980, Bellows *et al.*, 1982, Holness et Hopley 1978, Wiltbank *et al.*, 1962). Par ailleurs, ont été reconnus les effets favorables d'un apport énergétique croissant avant la période de reproduction (flushing) ou avant le vêlage (steaming up) (Peters 1984, Rutter et Randel 1984). Ces effets sont d'autant plus manifestes que l'état corporel des animaux au moment de leur mise en place est faible (Warren *et al.*, 1988, Wiltbank *et al.*, 1962). De même l'impact d'un flushing est plus important chez les primipares que chez les multipares (Kabandana *et al.*, 1993). Selon les auteurs, une augmentation de l'état corporel au moment du vêlage contribue à accroître (Ducker *et al.*, 1985, Ruegg *et al.*, 1992, Garnsworthy et Topps 1982) ou est sans effet (Gearhart *et al.*, 1988, Butler *et al.*, 1981, Treatcher *et al.*, 1986, Pedron *et al.*, 1993) sur le nombre d'inséminations nécessaires à l'obtention d'une gestation ou sur l'intervalle entre le vêlage et la première insémination ou l'insémination fécondante (Treatcher *et al.*, 1986, Wildman *et al.*, 1982, Pedron *et al.*, 1993). Un excès ou une insuffisance de l'état corporel au moment du vêlage a été rendu responsable d'un allongement de l'intervalle entre le vêlage et la première insémination et l'insémination fécondante (Braun *et al.*, 1986). Selon certains auteurs, l'apport alimentaire avant le vêlage semble avoir plus d'influence que celui réalisé après (Dunn et Kaltenbach 1980, Peters et Riley 1982, Lowman 1985, Randel 1990). Davantage que la valeur absolue de l'état corporel lors du vêlage, c'est l'importance et la durée des pertes tissulaires en énergie qui affecterait négativement le délai nécessaire à l'obtention d'une gestation (Ducker *et al.*, 1985, Ruegg *et al.*, 1992, Butler et Smith 1989), ces deux phénomènes étant plus fréquemment observés chez les vaches grasses au moment du vêlage. Cependant, une étude récente n'a pas identifié de relation entre les changements de l'état corporel au cours du postpartum et le nombre d'inséminations nécessaires ou l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante (Pedron *et al.*, 1993). Enfin, une balance énergétique négative serait directement corrélée avec le manque de manifestations oestralles au cours du premier oestrus du postpartum (Spicer *et al.* 1990).

#### 2.3.4. Mécanismes hormonaux et biochimiques

Il est bien difficile à l'heure actuelle de proposer un modèle définitif pour expliquer les effets de l'alimentation en général et de la balance énergétique en particulier sur la croissance folliculaire au cours du postpartum. Elles ont fait l'objet de plusieurs synthèses (Butler et Smith 1989, Short *et al.* 1990, Schillo 1992, Jolly *et al.* 1995).

##### a. Gonadolibérine et gonadotropines

D'une manière générale, il est bien démontré que des états de sous-nutrition s'accompagnant de périodes d'anoestrus plus ou moins prolongées sont associées à une réduction de la libération de la GnRH par l'hypothalamus et de la pulsatilité des hormones hypophysaires LH et FSH. Les effets de la sous-nutrition sur l'hormone LH ont davantage été démontrés que ceux sur l'hormone FSH.

La sous-nutrition retarde la reprise d'une libération pulsatile de l'hormone LH naturelle (Echterkamp *et al.* 1982, Perry *et al.* 1991a, Wright *et al.* 1992) ou induite par l'injection d'oestradiol (Echterkamp *et al.* 1982). Chez la vache laitière normalement nourrie, la pulsatilité de l'hormone LH coïncide avec le moment où la balance énergétique redevient positive (Canfield et Butler 1990). Comparant deux groupes de vaches, MacDougall observe pour un stade du postpartum donné une concentration en oestradiol du follicule dominant plus faible chez les vaches en anoestrus que chez celles normalement cyclées, sans que le rapport entre oestradiol et testostérone en soit affecté, ce qui semble démontrer que la sous-nutrition affecterait davantage une réduction de la synthèse de la testostérone par la LH que l'aromatation de cette hormone en oestradiol (MacDougall 1994). La reprise d'une libération pulsatile de l'hormone LH est une condition nécessaire mais non suffisante au développement folliculaire normal. Il est vraisemblable que le processus de libération de la GnRH soit également affecté, cette libération étant indispensable pour assurer une libération maximale de LH et donc l'ovulation.

L'anoestrus du postpartum serait plus profond si une faible sécrétion de LH est associée à une faible sécrétion de FSH (Terqui 1985). Cette hormone est indispensable à la croissance des plus gros follicules et au maintien de l'activité de l'aromatase (Greenwald et Roy 1994). L'absence de follicules de diamètre > 5 mm chez les vaches sous-nourries pourrait résulter d'une stimulation FSH insuffisante ou l'inhibition de cette stimulation au niveau ovarien (Perry *et al.* 1991b, Jolly 1992).

D'autres hypothèses de régulation ont également été avancées. Elles concernent une altération possible de la structure de la FSH et/ou de la LH et donc de leur bioactivité (Jolly *et al.* 1995). De même, il n'est pas exclu que la sous-nutrition puisse s'accompagner d'une altération de la biodisponibilité (métabolisme hépatique, réduction de leur liaison aux protéines) des hormones stéroïdiennes ovariennes (Lermite et Terqui 1991, Parr *et al.* 1993) et donc indirectement d'une modification de leurs effets hypothalamo-hypophysaires. La voie des peptides endogènes opiacés (EOP) mériterait d'être davantage investiguée, chez la vache laitière notamment. Il a été récemment démontré l'existence d'une corrélation négative entre la concentration en beta-endorphine et celle de l'hormone LH au cours du postpartum (Osawa *et al.* 1998). Cette relation serait de nature à expliquer l'effet négatif d'accouchements dystociques sur la reprise d'une activité ovarienne au cours du postpartum. De même, comme chez la vache allaitante (Conner *et al.* 1990) a-t-on observé l'effet négatif des EOP sur la libération de l'hormone LH chez des vaches laitières en déficit énergétique (Ahmadzadeh *et al.* 1998).

##### b. L'insuline

En début de lactation, la présence d'une balance énergétique négative associée à l'utilisation importante de glucose pour la synthèse de lactose se traduit par une hypoglycémie globale (Hart *et al.* 1978, Smith *et al.* 1976). L'implication du glucose dans la fonction de reproduction est réelle.

L'administration d'un inhibiteur de son métabolisme empêche l'apparition de l'oestrus et la formation du corps jaune (Mc Clure *et al.* 1978). De même, l'induction d'une hypoglycémie chez des vaches en lactation s'accompagne d'une réduction de l'amplitude des pics de LH (Rutter et Manns 1987). L'hypoglycémie s'accompagne d'une part d'une hypoinsulinémie et d'autre part d'une activation de l'axe corticotrope et de la synthèse de glucocorticoïdes attribuée à une élévation de la corticotropin releasing hormone (CRH) et donc de l'ACTH. L'hypoinsulinémie exerce divers effets directs sur le métabolisme et indirects sur la physiologie de l'hypothalamus et de l'ovaire. Elle se traduit par une augmentation de la lipolyse et donc d'une augmentation des acides gras libres et des corps cétoniques. Ces derniers en association avec les beta-endorphines libérées notamment en réponse à la stimulation de l'appétit par les acides gras libres (Davis *et al.* 1983) réduisent la pulsativité de la GnRH hypothalamique (Van Houten *et al.* 1979).

L'hypothèse d'une action directe de l'insuline sur l'hypothalamus a été avancée mais reste controversée. Cette hormone est cependant capable de modifier l'expression du gène ou la libération de diverses substances hypothalamiques intervenant dans la régulation gonadotrope tels que l'IGF-II et le neuropeptide Y, l'hypoinsulinémie s'accompagnant d'une réduction de la libération de l'hormone LH (Nestler 1997).

Une action directe de l'insuline sur la fonction ovarienne ne peut être exclue (Poretsky et Kalin 1987). Ainsi, son utilisation lors de superovulation s'accompagne d'une augmentation du diamètre des follicules et des concentrations en oestradiol (Simpson *et al.* 1994). Elle est également connue pour stimuler la prolifération des cellules de la granulosa (Lucy *et al.*, 1991). Les mécanismes de cette action ont fait l'objet d'une synthèse récente (Bringer *et al.* 1999). L'insuline réduirait les taux intrafolliculaires de l'IGF-binding-protein1 (IGFBP-1). Cette protéine de liaison est connue pour inhiber l'activité biologique de l'IGF-1 sur les cellules thécales à savoir la transformation des androgènes en oestradiol, l'insuline favorisant la transformation de la progestérone en androgènes par les mêmes cellules. Il en résulterait qu'une diminution des concentrations en insuline en début de lactation serait de nature à rendre les follicules moins sensibles à une stimulation par les hormones gonadotropes.

### c. L'Insulin Growth Factor

De multiples études ont confirmé la médiation possible par l'Insulin like Growth Factor des effets de la balance énergétique sur l'activité ovarienne au cours du postpartum (Adashi *et al.*, 1985, Spicer *et al.*, 1990). Ce facteur d'origine hépatique est connu pour stimuler la stéroïdogenèse (oestradiol et progestérone) des cellules de la granuleuse et des thèques (Mc Ardle et Holtorf 1989, Schams *et al.*, 1988, Hammond *et al.*, 1988, Adashi *et al.*, 1985). Sa concentration plasmatique augmente régulièrement au cours du postpartum (Spicer *et al.*, 1990, Ronge *et al.*, 1988). Elle est inversement proportionnelle au niveau de production laitière mais positivement corrélée avec le niveau de la balance énergétique (Spicer *et al.* 1990, Ronge *et al.* 1988). Une réduction de sa concentration s'accompagne de celle de la libération des gonadotropines hypophysaires (Butler et Smith 1989, Peters et Lamming 1986, Swanson 1989) tout comme de la progestérone au cours des premiers cycles du postpartum (Garnsworthy et Topps 1982, Folman *et al.*, 1973, Villa-Godoy *et al.*, 1988, Spicer *et al.*, 1990).

### d. La leptine

Protéine apparentée à la famille des cytokines, (Hoesenecht *et al.*, 1998), la leptine (du grec leptos : mince) est synthétisée et sécrétée principalement par les adipocytes (Zhang *et al.*, 1994) mais aussi par les tissus placentaires, mammaires et hépatiques (Keisler *et al.*, 1999). L'expression du récepteur de la leptine a été identifiée dans de nombreux tissus cérébraux ou périphériques renfermant des adipocytes : ovaire, uterus, pancréas, testicule, rate prostate (Mendiola *et al.*, 1997, Zamorano *et al.*, 1997). Sa concentration sanguine est corrélée avec la quantité d'adipocytes et l'importance des



réserves corporelles en graisse (Saad *et al.*, 1997). Facteur satiétogène, elle régule la prise de nourriture et est de ce fait largement impliquée dans toute une série de processus métaboliques tels la thermorégulation et le métabolisme du glucose ou, fonctionnels, comme la reproduction, la croissance, l'activité de la cortico-surrénale ou du pancréas (Kiess. *et al.*, 1998, Keisler *et al.*, 1999, Bruneau *et al.*, 1999).

La démonstration de son action régulatrice sur la fonction de reproduction a fait l'objet de nombreuses expériences chez la souris notamment (Bruneau *et al.* 1999). L'hypothalamus constitue son site d'action privilégié. Son action sur la sécrétion de la GnRH s'exercerait selon trois mécanismes. La leptine s'opposerait à l'inhibition de la GnRH par le neuropeptide Y. Elle pourrait également inhiber les effets de l'alpha-MSH (melanocyte stimulating hormone) et des endorphines, molécules inhibitrices de la libération de l'hormone LH. Enfin son action passerait également par la CRH (Corticotrophin Releasing Hormone) dont la diète, chez le rat, entraîne la libération et dans un second temps la suppression de l'activité du GnRH puis de la LH (Maeda *et al.*, 1996). L'action directe de la leptine sur l'hypophyse est également possible puisque la présence de récepteurs spécifiques y a été démontré chez le mouton notamment (Dyer *et al.*, 1997). Enfin, une action ovarienne enfin ne peut être exclue puisque chez la vache, in vitro, la leptine constitue un facteur d'inhibition de la stéroïdogénèse des cellules de la granuleuse (Spicer et Fransisco 1997).

Quand bien même ces diverses expériences confirment l'implication de la leptine dans les mécanismes de la reproduction, de nombreuses inconnues subsistent encore quant aux facteurs existant entre la prise de nourriture, la synthèse de cette hormone et celles des hormones hypophysaires régulant la reproduction. Il est néanmoins vraisemblable que la perte d'état corporel observée après le vêlage chez les bovins qui s'accompagnerait d'un retard de reconstitution des réserves corporelles et se trouverait encore aggravée par une production laitière plus ou moins conséquente implique des régulations à long terme. Dans ces conditions, la leptine serait une candidate privilégiée pour jouer le rôle d'adipostat capable de renseigner l'hypothalamus de la femelle sur les réserves énergétiques à long terme et donc la possibilité de mener à bien une croissance folliculaire optimale suivie d'une ovulation et d'une gestation (Bruneau *et al.*, 1999).

#### 2.3.4. Alternatives alimentaires

La supplémentation des animaux en graisses végétales (coton, huile de soya, germes de riz) contribue à réduire la durée de l'anoestrus du post-partum et à améliorer les performances de reproduction (Hightshoe *et al.*, 1991; Espinoza *et al.*, 1995). Cet apport serait de nature à stimuler la synthèse de progestérone par le corps jaune, à en diminuer le catabolisme (Hightshoe *et al.*, 1991; Hawkins *et al.*, 1995; Lammoglia *et al.*, 1996), voire à en augmenter la durée de vie (Williams, 1989; Ryan *et al.*, 1995). De même ce type de complémentation contribue à augmenter le nombre de follicules cavitaires (Thomas, 1994). Des pourcentages de 4 à 6 % de la matière sèche de la ration en ces composés ont été avancés. A l'inverse, les essais menés au moyen de suif animal, de sels de calcium, d'acides gras saturés (Hightshoe *et al.*, 1991) ou de graisses de poisson (Thomas, 1994) se sont révélés moins probants.

Le mécanisme d'action de cette addition de corps gras à la ration semble passer par une modification de la qualité des acides gras volatils produits au niveau ruménal (Jenkins, 1993), celle-ci étant dépendante du type d'acides gras ajoutés (poly-insaturés / saturés / hautement poly-insaturés). Les acides gras poly-insaturés et les acides gras saturés traversent sans changement la paroi ruménale et n'ont donc que peu d'effets sur les fermentations du rumen et la digestibilité de la matière sèche par rapport aux acides gras insaturés. Au niveau plasmatique et suite à cette supplémentation, les concentrations en insuline augmentent, tant chez les vaches laitières que viandeuses (Palmquist *et al.*, 1981). Il semble également que les niveaux plasmatiques en hormone de croissance augmentent, induisant une élévation de la concentration intrafolliculaire en IGF-1, médiateur supposé des effets de la GH au niveau ovarien (Lucy *et al.*, 1993). Enfin, une modification qualitative des lipoprotéines

sanguines (augmentation des HDL) semble optimiser la production de progestérone par les cellules de thèque (Bao *et al.*, 1995).

## Bibliographie

- PEDRON O, CHELI F, SENATORE E, BAROLI D, RISZZI R. Effect of body condition score at calving on performance, some blood parameters and milk fatty acid composition in dairy cows. *J.Dairy Sci.*,1993;**76**,2528-2535.
- ADAMS G.P., EVANS A.C.O., RAWLINGS N.C. Follicular waves and circulating gonadotrophins in 8-month-old prepubertal heifers. *J.Reprod.Fert.*,1994a ;**100**,27-33.
- ADAMS G.P., KOT K., SMITH C.A., GINTHER O.J. Selection of a dominant follicle and suppression of follicular growth in heifers. *Anim.Reprod.Sci.* 1993 ;**30**,259-271.
- ADAMS G.P., MATTERI R.L., GINTHER O.J. The effect of progesterone on ovarian follicles, emergence of follicular waves and circulating follicle-stimulating hormone in heifers. *J.Reprod.Fert.*,1992a ;**96**,627-640.
- ADAMS G.P., MATTERI R.L., KASTELIC J.P., KO J.C.H., GINTHER O.J. Association between surges of follicle stimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers. *J.Reprod.Fert.*,1992b ;**94**,177-188.
- ADASHI E.Y., RESNICK C.E., BRODIE A.M., SVOBODA M.E., VAN WYK J.J. Somatomedin C mediated potentiation of follicle stimulating hormone induced aromatase activity of cultured rat granulosa cells. *Endocrinology*,1985 ;**117**,2313-2320.
- ADASHI E.Y., RESNICK C.E., HERNANDEZ E.R. Insulin-like growth factor-1 as an amplifier of follicle-stimulating hormone: action studies on mechanism(s) and site(s) of action in cultured rat granulosa cells. *Endocrinology*, 1988 ; **122**, 1583-1591.
- BADINGA L., DRIANCOURT M.A., SAVIO J.D., WOLFENSON D., DROST M., DE LA SOTA R.L., THATCHER W.W. Endocrine and ovarian responses associated with the first wave dominant follicle in cattle. *Biol.Reprod.*,1992 ;**47**,871-883.
- Bao B, Garverick HA, Smith G.W., Smith M.F., Salfen B.E., Yougquist R.S. Changes in messenger RNA encoding LH receptor, cytochrome P450 side chain cleavage and aromatase are associated with recruitment and selection of bovine ovarian follicles. *Biol.Reprod.*1997a, 56, 1158-1168.
- Bao B, Garverick HA, Smith G.W., Smith M.F., Salfen B.E., Yougquist R.S. Expression of messenger RNA encoding 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase during recruitment and selection of bovine ovarian follicles : identification of dominant follicles by expression of 3beta-HSD mRNA within the granulosa cell layer. *Biol.Reprod.*1997b, 56, 1466-1473.
- Bao B, Garverick HA. Expression of steroidogenic enzyme and gonadotropin receptor genes in bovine follicles during ovarian follicular waves : a review. *J.Anim.Sci.*, 1998, 76, 1903-1921.
- BAO B., THOMAS M.G., GRIFFITH M.K., BURGHARDT R.C., WILLIAMS G.L. Steroidogenic activity, insulin-like growth factor-I production, and proliferation of granulosa and theca cells obtained from dominant preovulatory and nonovulatory follicles during the bovine estrous cycle: effects of low-density and high-density lipoproteins. *Biol. Reprod.*, 1995 ; **53**, 1271-1279.
- BARB C.R., KRAELING R.R., RAMPACEK G.B. Opioid modulation of gonadotropin and prolactin secretion in domestic animal farms. *Domestic animal endocrinology*, 1991 ;**8**,15-27.
- BAUMAN D.E., CURRIE W.B. Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.*, 1980 ; **63**, 1514-1529.
- BEAL W.E., PERRY R.C., CORAH L.R. Follicular development in cows fed melengestrol acetate to synchronize estrus. *J.Anim.Sci.*,1990 ;**68**,(Suppl1),12,(Abs).
- BEAM S.W., BUTLER W.R. Ovulatory follicle development during the first follicular wave postpartum in cows differing in energy balance. *J.Anim.Sci.*, 1994;**72**(suppl.1),77.
- BEAM S.W., BUTLER W.R. Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biol.Reprod.*1997 ; **56**, 133-142.

- BEAM S.W., BUTLER W.R. Energy balance, metabolic hormones and early postpartum follicular development in dairy cows fed prilled lipid. *J.Dairy Sci.*, 1998 ; **81**, 121-131.
- BELLOWS R.A., SHORT R.E. Effects of precalving feed level on birth weight, calving difficulty and subsequent fertility. *J.Anim.Sci.*, 1980;**46**, 1522-1528.
- BELLOWS R.A., SHORT R.E., RICHARDSON G.V. Effects of sire, age of dam and gestation feed level on dystocia and post partum reproduction. *J.Anim.Sci.*, 1982;**55**, 18-27.
- BENDELL J.J., DORRINGTON J.H.. Epidermal growth factor influences growth and differentiation of rat granulosa cells. *Endocrinology*, 1990 ; **127**, 533-540.
- BERGFELT D.R., KASTELIC J.P., GINTHER O.J. Continued periodic emergence of follicular waves in non-bred progesterone-treated heifers. *Anim.Reprod.Sci.*, 1991 ;**24**,193-204.
- BO G.A., ADAMS G.P., NASSER L.F., PIERSON R.A., MAPLETOFT R.J. Effect of estradiol valerate on ovarian follicles, emergence of follicular waves and circulating gonadotropins in heifers. *Theriogenology*, 1993 ;**40**, 225-239.
- BRAUN R.K., DONOVAN G.A., TRAN T.Q. Importance of body condition scoring in dairy cattle. *Proc.Annual Meeting AABP*,1986 ;**19**,122-126.
- BRINGER J., LEFEBVRE P., RENARD E. Nutrition et fonction ovarienne. *Médecine /Sciences*, 1999 ; **15**, 197-203.
- BRUNEAU G., VAISSE C., CARATY A., MONGET P. La leptine: une clé pour la reproduction. *Médecine/Sciences*, 1999 ;**15**, 191-196.
- BUTLER W.R., EVERETT R.W., COPPOCK C.E. The relationship between energy balance, milk production and ovulation in postpartum Holstein cows. *J.Anim.Sci.* 1981 ;**53**,742-748.
- BUTLER W.R., SMITH R.D. Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *J.Dairy Sci.*, 1989 ;**72**, 767-783.
- CANFIELD R.W., BUTLER W.R. Energy balance and pulsatile luteinizing hormone secretion in early postpartum dairy cows. *Domes.Anim.Endocrinol.*, 1990;**7**,323-330.
- CHASE C.C., KIRBY C.J., HAMMOND A.C., OLSON T.A., LUCY M.C. Patterns of ovarian growth and development in cattle with a growth hormone receptor deficiency. . *J.Anim.Sci.*, 1998;**76**,212-219.
- CHILLIARD Y. Dietary fat and adipose tissue metabolism in ruminants, pigs and rodents: a review. *J. Dairy Sci.*, 1993 ;**76**(12), 3897-3931.
- COLE WJ, MADSEN KS, HINTZ RL, COLLIER RJ. Effect of recombinantly-derived bovine somatotropin on reproductive performance of dairy cattle. *Theriogenology*, 1991 ;**36**,573-595.
- COMBARNOUS Y. Structures et relations structure-activité des médiateurs. Dans: *Biochimie des communications cellulaires*, Lavoisier Tec and Doc. Eds. Médicales Internationales, Cachan Cedex, France, 1994, 33-61.
- CONNOR H.C., HOUGHTON P.L., LEMENAGER R., MALVEN P.V., PARFET J.R., MOSS G.E. Effect of dietary energy, body condition and calf removal on pituitary gonadotropins, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and hypothalamic opioids in beef cows. *Dom.Anim.Endocrinol.*, 1990;**7**,403-411.
- CUSTER E.E., BEAL W.E., WILSON S.J. MEADOWS A.W., BERARDINELLI J.G., ADAIR R. Effect of melengestrol acetate (MGA) or progesterone-releasing intravaginal device (PRID) on follicular development, concentrations of estradiol 17- $\beta$  and progesterone and luteinizing hormone release during an artificially lengthened bovine estrous cycle. *J.Anim.Sci.*,1994 ;**72**,1282-1289.
- DAVIS J.M., LOWY M.T., YIM G.K.W., LAMB D.R., MALVEN P.V. Relationship between plasma concentrations of immunoreactive beta-endorphin and food intake in rats. *Peptides*, 1983,**4**,79-82.
- DE LA SOTA R.L., LUCY M.C., STAPLES C.R., THATCHER W.W. Effect of recombinant bovine somatotropin (sometribove) on ovarian function in lactating and nonlactating dairy cows. *J.Dairy Sci.*,1993 ;**76**,1002-1013.
- DEPAOLO L.V., BICSAK T.A., ERICKSON G.F., SHIMASAKI S., LING N. Follistatin and activin: a potential intrinsic regulator system within diverse tissues. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*,1991 ;**198**,500-512.

- DI ZEREGA G.S., GOEBELSMAN U., NAKAMURA R.M. Identification of protein(s) secreted by the pre-ovulatory ovary which suppresses the follicle response to gonadotropins. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*,1982 ;**54**,1091-1096.
- DOBSON H. Plasma gonadotrophins and oestradiol during oestrus in the cow. *J.Reprod.Fert.*,1978 ;**52**,51-53.
- DORRINGTON J.H., MOON Y.S., ARMSTRONG D.T. Estradiol 17 $\beta$  biosynthesis in cultured granulosa cells from hypophysectomized immature rats: stimulation by follicle-stimulating hormone. *Endocrinology*,1975 ;**97**,1328-1331.
- DRIANCOURT M.A., FRY R.C., CLARKE I.J., CAHILL L.P. Follicular growth and regression during the 8-days after hypophysectomy in sheep. *J.Reprod.Fert.*,1987 ;**79**,635-6444.
- DRIANCOURT M.A., GOUGEON A., ROYERE D. et coll. La fonction ovarienne. Dans: *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Thibault C, Levasseur MC. Eds. Ellipses INRA, 1991a, 273-298.
- DRIANCOURT M.A., THATCHER W.W., TERQUI M., ANDRIEU D. Dynamics of Ovarian Follicular Development in Cattle During the Estrous Cycle, Early Pregnancy and in Response to PMSG. *Dom. Anim. Endocrinol.*,1991b ;**8**, 209-221.
- DUCKER M.J., HAGGETT R.A., FISHER W.J. ET AL. The effect of level of feeding in late pregnancy and around the time of insemination on the reproductive performance of first lactation dairy heifers. *Anim.Prod.*,1985 ;**41**,1-12.
- DUCROT C., GROHN Y.T., HUMBLLOT P., BUGNARD F., SULPICE P., GILBERT R.O. Postpartum anestrus in french beef cattle : an epidemiological study. *Theriogenology*, 1994;**42**,753-764.
- DUFOUR J., GINTHER O.J., CASIDA L.E. Corpus luteum action on ovarian follicular development after destruction of macroscopically visible follicles in ewes. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*,1971 ;**138**,475-478.
- DUFOUR J., GINTHER O.J., CASIDA L.E. Intraovarian relationship between corpora lutea and ovarian follicles in ewes. *Am.J.Vet.Res.*, 1972 ;**33**,1445-1446.
- DUFOUR J.J., CAHILL L.P., MAULEON P., SHORT P. Long term effects of hypophysectomy and unilateral ovariectomy on ovarian follicular populations in sheep. *J.Reprod.Fert.*,1979 ;**57**,301-309.
- DUNN T.G., KALTENBACH C.C. *Nutrition and the postpartum interval of the ewe, sow and cow*. *J.Anim.Sci.*,1980 ;**51**,Suppl.2:29-39.
- DYER C.J., SIMMONS J.M., MATTERI R.L., KEISLER D.H. Leptin receptor mRNA is expressed in ewe anterior pituitary and adipose tissues and is differentially expressed in hypothalamic regions of well-fed and feed-restricted ewes. *Domest.Anim.Endocr.*, 1997;**14**,119-128.
- EASDON M.P., CHESWORTH J., ABOUL-ELA M.B.E., HENDERSON G.D. The effect of under nutrition of beef cows on blood hormone and metabolite concentrations post partum. *Reprod.Nutr.Develop.*, 1985;**25**,113-126.
- ECHTERNKAMP S.E., FERREL C.L., RONE J.D. Influence of pre and post-partum nutrition on LH secretion in suckled postpartumbeef heifers. *Theriogenology* 1982 ;**18**,283-295.
- ECHTERNKAMP S.E., HANSEL W. Concurrent changes in bovine plasma hormone levels prior to and during the first postpartum estrous cycle. *J. Anim. Sci.*, 1973 ; **37**(6), 1362-1370.
- ECHTERNKAMP S.E., SPICER L.J., GREGORY K.E., CANNING S.F., HAMMOND J.M. Concentration of insulin-like growth factor-I in blood and ovarian follicular fluid of cattle selected for twins. *Biol.Reprod.*, 1990;**43**,8-14.
- EDMONSON A.J., LEAN I.J., WEAVER L.D., FARVER T., WEBSTER G. A body condition scoring chart for Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1989 ; **72**, 68-78.
- ERICKSON G.F., HSUEH A.J.W. Stimulation of aromatase activity by follicle stimulating hormone in rat granulosa cells in vivo and in vitro. *Endocrinology* 1978 ;**102**,1275-1282.
- FINDLAY J.K. An update on the roles of inhibin, activin and follistatin as local regulators of folliculogenesis. *Biol. Reprod.*, 1993 ;**48**, 15-23.
- FINDLAY J.K., CLARKE I.J., LUCK M.R., RODGERS R.J., SHUKOVSKI L., ROBERTSON D.M., KLEIN R., MURRAY J.F., SCARAMUZZI R.J. BINDON B.M., O'SHEA T., TSONIS C.G., FORAGE R.G.

Peripheral and intragonadal actions of inhibin-related peptides. *J.Reprod.Fert.*,1991 ;**43** (Suppl),139-150.

- FINDLAY J.K., SAI X., SHUKOVSKI L. Role of inhibin related peptides as intragonadal regulators. *Reprod.Fert.Develop.*,1990 ;**2**,205-218.

- FOLMAN Y., ROSENBER M. , HERZ Z. DAVIDSON M. The relationship between plasma progesterone concentration and conception in postpartum dairy cows maintained on two levels of nutrition. *J.Reprod.Fert.*, 1973 ;**34** :267- 278.

- FORTUNE J.E. Follicular Dynamics During the Bovine Estrous Cycle - A Limiting Factor in Improvement of Fertility. *Anim.Reprod. Sci.*, 1993 ; **33**, 111-125.

- FORTUNE J.E., SIROIS J., QUIRK S.M. The growth and differentiation of ovarian follicles during the bovine estrous cycle. *Theriogenology*,1988 ;**29**,95-109.

- FORTUNE J.E., SIROIS J., TURZILLO A.M., LAVOIR M. Follicle selection in domestic ruminants. *J.Reprod.Fert.*,1991 ;Suppl.**43**,187-198.

- FORTUNE J.E., VINCENT S.E. Progesterone inhibits the induction of aromatase activity in rat granulosa cells in vitro. *Biol.Reprod.*,1983 ;**28**,1078-1089.

- GALLO G.F., BLOCK E. Effects of recombinant bovine somatotropin on hypophyseal and ovarian functions of lactating dairy cows. *Can.J.Anim.Sci.*,1991 ;**71**,343-353.

- GARNSWORTHY P.V., TOPPS J.H. The effect of body condition of dairy cows at calving on their food intake and performance when given complete diets. *Anim.Prod.*,1982 ;**35**:113-119.

- GEARHART M.A., CURTIS C.R., ERB H.N. *et al.* Relationships of body condition score and changes in condition score with health, reproductive performance and productivity in New York holstein dairy cattle. *Acta Vet.Scand.*, 1988 ;Suppl **88**, 122-125.

- GINTHER O.J., KASTELIC J.P., KNOFF L. Intraovarian Relationships Among Dominant and Subordinate Follicles and the Corpus Luteum in Heifers. *Theriogenology*, 1989d ; **32**, 787-795.

- GINTHER O.J., KOT K., KULICK L.J., MARTIN S., WILTBANK M.C. Relationship between FSH and ovarian follicular waves during the last six months of pregnancy in cattle. *J.Reprod.fert.*, 1996;**108**,271-279.

- GIUDICE L.C. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr. Rev.*, 1992 ; **13**, 641-669.

- GONG J.G., BRAMLEY T., WEBB R. The effect of recombinant bovine somatotropin on ovarian function in heifers: follicular populations and peripheral hormones. *Biol.Reprod.*,1991 ;**45**,941-949.

- GONG J.G., BRAMLEY T., WILMUT I., WEBB R. The effect of recombinant bovine somatotropin on the superovulatory response to pregnant mare serum gonadotropin in heifers. *Biol.Reprod.*,1993b ;**47**,1141-1149.

- GONG J.G., BRAMLEY T.A., WEBB R. The effect of recombinant bovine somatotrophin on ovarian follicular growth and development in heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1993a ; **97**, 247-254.

- GONG J.G., MC BRIDE D., BRAMLEY T., WEBB R. Effects of recombinant bovine somatotropin, insulin-like growth factor-I and insulin on the proliferation of bovine granulosa cells in vitro. *J.Endocrin.*,1993c;139,67-75.

- GOSPODAROWICZ D., THRAKAL K.K.. Production of a corpus luteum angiogenic factor responsible for proliferation of capillaries and neovascularization of the corpus luteum. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. 1978 ;**75**,847-851.

- GREENWALD G.S., ROY S.K. Follicular development and its control. In *The Physiology of Reproduction* (2<sup>nd</sup> Edn) 1994 ;629-724. Eds E. KNOBIL and J.D. NEILL. Raven Press, New-York.

- HAMMOND J.M., HSU C.J., KLINDT J., TSANG B.K., DOWNEY B.R. Gonadotropins increase concentrations of immunoreactive insulin-like growth factor-I in porcine follicular fluid. *Biol.Reprod.*,1988 ;**38**,304-308.

- HAMMOND J.M., HSU C.J., MONDSCHHEIN J.S., CANNING S.F. Paracrine and autocrine functions of growth factors in the ovarian follicle. *J.Anim.Sci.* 1988 ;**66**(suppl2),21.

- HAMMOND J.M., MONDSCHHEIN J.S., SAMARAS S.E., SMITH S.A., HAGEN D.R. The ovarian insulin-like growth factor system. *J.Reprod.Fert.*,1991 ;Suppl.,**43**,199-208.
- HAN Y.M., YAMASHINA H. KOYAMA N. LEE K.K., FUKUI Y. Effects of quality and developmental stage on the survival of IVF-derived bovine blastocysts cultured in vitro after freezing and thawing. *Theriogenology*, 1994 ;**42**,645-654.
- HANZEN CH. Endocrine regulation of postpartum ovarian activity in cattle.: a review. *Reprod.Nutr.Dévelop.*, 1986 ; **26**, 1219-1239.
- HART I.C., BINES J.A., MORANT S.V., RIDLEY J.L. Endocrin control of energy metabolism in the cow : comparison of the levels of hormones (prolactin, growth hormone, insulin, thyroxine) and metabolism in the plasma of high and low-yielding cattle at various stages of lactation. *J.Endocrinol.* 1978 ;**77**,333.
- HAWKINS D.E., NISWENDER K.D., OSS G.M., MOELLER C.L., ODDE K.G., SAWYER H.R., NISWENDER G.D. An increase in serum lipids increases luteal lipid content and alters the disappearance rate of progesterone in cows. *J. Anim. Sci.*, 1995 ;**73**(2), 541-545.
- HAYDEN T.J., THOMAS C.R., FORSYTH I.A. Effect of number of young born (litter size) on milk yield of goats: role for placental lactogen. *J. Dairy Sci.*, 1979 ; **62**(1), 53-63.
- HERNANDEZ E.R., ROBERTS C.T., LE ROITH D., ADASHI E.Y. Rat ovarian insulin growth factor (IGF1) gene expression is granulosa cell selective: 5' untranslated mRNA variant representation and hormonal regulation. *Endocrinology*, 1989 ;**125**,572-574.
- HERRLER A., EINSPANIER R., SCHAMS D., NIEMANN H. Effect of recombinant bovine somatotropin (rBST) on follicular IGF-1 contents and the ovarian response following superovulatory treatment in dairy cows: a preliminary study. *Theriogenology*, 1994 ;**41**,601-611.
- HERRLER A., FARRIES E, NIEMANN H. A trial to stimulate insulin like growth factor I levels to improve superovulatory response in dairy cows. *Theriogenology*,1990 ;**33**,248 (Abs).
- HIGHTSHOE R.B., COCHRAN R.C., CORAH L.R., KIRACOFE G.H., HARMON D.L., PERRY RC. Effects of calcium soaps of fatty acids on postpartum reproductive function in beef cows. *J. Anim. Sci.*,1991 ;**69**(10), 4097-4103.
- HOESENECHT K.L., PORTOCARRERO C.P. Leptin and its receptors:regulators of whole body energy homeostasis. *Domestic. Anim. Endocrinol.*, 1998 ;**15**, 457-475.
- HOLLOWAY K.E., KIESER T.E., THOMPSON F.N., BOGGS D.L., LESHIN L.S., RUND L.A. Effects of metabolizable energy level on LH secretion response to naloxone in postpartum beef cows. *J.Anim.Sci.*, 1987;**65** Suppl. 1,396-397.
- HOLNESS D.H., HOPLEY D.H. The effects of plane of nutrition, live weight, temporary weaning and breed on the occurrence of oestrus in beef cows during the post-partum period. *Anim.Prod.*, 1978;**2**,47-54.
- HUMBLLOT P., GRIMARD B. Endocrinologie du postpartum et facteurs influencant le rétablissement de l'activité ovarienne chez la vache. *Le point vétérinaire*, 1996 ;**28**,73-81.
- HUTCHINSON L.A., FINDLAY J.K., DE VOS F. Effect of bovine inhibin, transforming growth factor- $\beta$  and bovine activin-A on granulosa cells differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987 ; **146**, 1405-1412.
- JENKINS T.C. Lipid metabolism in the rumen. *J. Dairy. Sci.*, 1993 ; **76**, 3851-3863.
- JOLLY P.D. Physiological and Nutritional Aspect of Postpartum Acyclicity in *Bos indicus* Cows. PhD Thesis James Cook University of North Queensland, Townsville USA.1992.
- JOLLY P.D., McDOUGALL S., FITZPATRICK L.A., MACMILLAN K.L., ENTWISTLE K.W. Physiological effects of under nutrition on postpartum anoestrus in cows. *J.Reprod.Fert.* 1995;**49**,477-492.
- KABANDANA F., GRIMARD B., HUMBLLOT P., THIBIER M. Effet d'une supplémentation alimentaire sur l'efficacité des traitements d'induction et de synchronisation de l'oestrus chez la vache allaitante. Référence particulière aux primipares non cyclées. *Elev.Insemin.*, 1993;**258**,1-14.

- KASTELIC J.P., KO J.C.H., GINTHER O.J. Suppression of dominant and subordinate ovarian follicles by a proteinaceous fraction of follicular fluid in heifers. *Theriogenology*, 1990 ;**34**,499-509.
- KEISLER D.H., DANIEL J.A., MORRISON C.D. The role of leptin in nutritional status and reproductive function. *J.Reprod.Fert.* 1999 ;**54**,425-435.
- KIESS W., SIEBLER T., ENGLARO P., KRATZSCH J., DEUTSCHER J., MEYER K., GALLAHER B., BLUM W.F. Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and in childhood and adolescence. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab.*, 1998 ;**11**, 483-496.
- KINN I.C., SCHOMBERG D.W. The production of transforming growth factor b activity by rat granulosa cell cultures. *Endocrinology*, 1989 ;**124**,1345-1351.
- KLEIN R., ROBERTSON D.M., SHUKOVSKI L., FINDLAY J.K., DE KRETZER D.M. The radioimmunoassay of follicle-stimulating hormone (FSH)-suppressing protein (FSP): stimulation of bovine granulosa cell FSP secretion by FSH. *Endocrinology*, 1991 ;**128**,1048-1056.
- KUDLOW J.E., KOBRIN M.S., PURCHIO A.F., TWARDZIK D.R., HERNANDEZ E.R., ASA S.L., ADASHI E.Y. Ovarian transforming growth factor a gene expression: immunohistochemical localization to the theca interstitial cells. *Endocrinology*, 1987 ;**121**,1577-1579.
- LAMMING G.E., PETERS A.R., RILEY G.M., FISHER W. Endocrine regulation of postpartum function. *Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science*, 1982;**20**,148-172.
- LAMMING G.E., WATHES D.C., PETERS A.R. Endocrine patterns of the post partum cow. *J.Reprod.Fert.*, 1981;**Suppl.30**,155-170.
- LAMMOGLIA M.A., WILLARD S.T., OLDHAM J.R., RANDEL R.D. Effects of dietary fat and season on steroid hormonal profiles before parturition and on hormonal, cholesterol, triglycerides, follicular patterns, and postpartum reproduction in Brahman cows. *J. Anim. Sci.*, 1996 ;**74**, 2253-2262.
- LANGENDONCK J.G., PIJL H., TOORNVLIET A.C., BURGGRAAF J., FROLICH M., SCHOEMAKER R.C., DOORNBOS J., COHEN A.F., MEINDERS A.E. Circadian rhythm of plasma leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss. *J.Clin.Endocrinol.Met.*, 1998;**83**,1706-1712.
- LARSON G.H., MALLORY D.S., DAILEY R.A., LEWIS P.E. Gonadotropin concentrations, follicular development and luteal function in pituitary stalk-transected ewes treated with bovine follicular fluid. *J.Anim.Sci.*, 1991 ;**69**,4104-4111.
- LAW A.S., BAXTER G., LOGUE D.N., O'SHEA T., WEBB R. Evidence for the action of bovine follicular fluid factor(s) other than inhibin in suppressing follicular development and delaying oestrus in heifers. *J.Reprod.Fert.*, 1992 ;**96**,603-616.
- LERMITE V., TERQUI M. Plasma steroid-binding protein in mature heifers : effect of reproductive status, nutritional level and porcine growth hormone and estradiol-17 $\beta$  treatments. *Biol. Reprod.* 1991 ;**44**,864-870.
- LJØKJEL K., KLEMETSDAL G., PRESTLØKKEN E., ROPSTAD E. The effect of energy balance on ovarian activity in a herd of norwegian cattle. *Acta Vet.Scand.* 1995;**36**,533-542.
- LOWMAN B.G. Feeding in relation to suckler cow management and fertility. *Vet.Rec.*, 1985;**117**,80-85.
- LUCY M.C., COLLIER R.J., KITCHELL M.L., DIBNER J.J., HAUSER S.D., KRIVI G.G. Immunohistochemical and nucleic acid analysis of somatotropin receptor populations in the bovine ovary. *Biol.Reprod.*, 1993b ;**48**,1219-1227.
- LUCY M.C., CURRAN T.L., COLLIER R.J., COLE W.J. Extended function of the corpus luteum and earlier development of the second follicular wave in heifers treated with bovine somatotropin. *Theriogenology*, 1994b ; **41**,561-572.
- LUCY M.C., DE LA SOTA R.L., STAPLES C.R., THATCHER W.W. Ovarian follicular populations in lactating dairy cows treated with recombinant bovine somatotropin (sometribove) or saline and fed diets differing in fat content and energy. *J.Dairy Sci.*, 1993a ;**76**,1014-1027.
- LUCY M.C., SAVIO J.D., BADINGA L., DE LA SOTA R.L., THATCHER W.W. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J.Anim.Sci.*, 1992 ;**70**, 3615-3626.

- LUCY M.C., STAPLES C.R., MICHEL F.M., THAZTCHER W.W. Energy balance and size and number of ovarian follicles detected by ultrasonography in early postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1991; **74**, 473-482.
- LUCY M.C., STAPLES C.R., THATCHER W.W., ERICKSON P.S., CLEALE R.M., FIRKINS J.L., CLARK J.H., MURPHY M.R., BRODIE B.O. Influence of diet composition, dry matter intake, milk production and energy balance on time of postpartum ovulation and fertility in dairy cows. *Anim. Prod.*, 1992; **54**, 232-331.
- LUSSIER J.G., MATTON P., GUILBAULT L.A., GRASO F., MAPLETOFT R.J., CARRUTHERS T.D. Ovarian follicular development and endocrine responses in follicular-fluid treated and hemiovariectomized heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1994; **102**, 95-105.
- MAEDA K.I., TSUKAMURA H., Neuroendocrinmechanism mediating fasting-induced suppression of luteinizing hormone secretion in female rats. *Acta Neurobiol. Exp.*, 1996; **56**, 787-796.
- MARTIN G.B., PRICE C.A., THIERY J.C., WEBB R. Interactions between inhibin, oestradiol and progesterone in the control of gonadotrophin secretion in the ewe. *J. Reprod. Fert.*, 1988; **82**, 319-328.
- MATTON P., ADELAKOIJUN V., COUTURE Y., DUFOUR J.J. Growth and replacement of the bovine ovarian follicles during the estrous cycle. *J. Anim. Sci.*, 1981; **52**, 813-820.
- Mc ARDLE C.A., HOLTORF A.P. Oxitocin and progesterone release from bovine corpus luteal cells in culture : effects of insulin-like growth factor I, insulin and prostaglandins. *Endocrinology* 1989; **124**, 1278.
- Mc CLURE T.J., NANCARROW C.D., RADFORD H.M. The effect of 2-deoxy-D-glucose on ovarian function of cattle. *Aust. J. Biol.*, 1978; **31**, 183-186.
- Mc DOUGALL S. Postpartum Anoestrus in the Pasture Grezed New Zealand Dairy Cow. 1994 PhD Thesis Massey University, Palmerston North, USA.
- Mc DOUGALL S., BURKE C.R., MACMILLAN K.L., WILLIAMSON N.B. Patterns of follicular development during periods of anovulation in pasture-fed dairy cows after calving. *Research in veterinary science*; 1995; **58**, 212-216.
- MC NEILLY A.S., JONASSEN J.A., FRASER H.M. Suppression of follicular development after chronic LH-RH immuno-neutralization in the ewe. *J. Reprod. Fert.*, 1986; **76**, 481-490.
- MENDIOLA J., JANZEN M., CRUZ M., LOUIS C.F. Cloning and tissue distribution of leptin mRNA in the pig. *Anim. Biotechnology*, 1997; **8**, 227-236.
- MONGET P. Importances des facteurs paracrines dans l'ovaire. IXe réunion AETE LYON, 10-11 septembre, 1993, 75-85.
- MONNIAUX D., CHUPIN D., SAUMANDE J. Superovulatory responses of cattle. *Theriogenology*, 1983; **19**, 55-64.
- MONNIAUX D., MARIANA J.C., COGNIÉ Y., RABAHI F., MONGET P., MERMILLOD P., BARIL G., TOMANEK M., PISSELET C., CHUPIN D., POULIN N., BREBION P., BOSCH M., NICOLLE A., FONTAINE J., DURAND P. Contrôle de la maturation terminale des follicules au cours de la phase folliculaire chez les mammifères domestiques. *Contracep. Fert. Sex.*, 1993; **21**, 403-407.
- MONNIAUX D., MONGET P. Gonadotropines et régulations paracrines ovariennes. Intégration des mécanismes de régulation d'un processus physiologique complexe, la folliculogenèse ovarienne. In *Les gonadotropines*. Y. Combarnous et P. Volland-Nail Eds. 1997, INRA, Paris pp267-284.
- MONNIAUX D., PISSELET C. Control of proliferation and differentiation of ovine granulosa cells by insulin-like growth factor-1 and follicle stimulating hormone in vitro. *Biol. Reprod.*, 1992; **46**, 109-119.
- MOSER M.T., GARVERICK H.A., SMITH M.F. Follicular growth and endocrine patterns of prepuberal heifers administered bovine follicular fluid and (or) follicle stimulating hormone. *Anim. Reprod. Sci.*, 1989; **18**, 227-242.
- NAKAMURA T., TAKIO K., ETO Y. Activin-binding protein from rat ovary is follistatin. *Science*, 1990; **247**, 836-838.
- NEBEL R.L., Mc GILLIARD M.L. Interactions of high milk yield and reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1993; **76**, 3257-3268



- OLIVER J.E., AITMAN T.J., POWELL J.F., WILSON C.A. CLAYTON R.N. Insulin-growth factor I gene expression in the rat ovary is confined to the granulosa cells of developing follicles. *Endocrinology*,1989 ;**124**,2671-2679.
- OSAWA T., NAKAO T., MORIYOSHI M., NAKADA K. Plasma b-endorphin around parturition and its relationship to cortisol level and resumption of pituitary and ovarian functions in dairy cows. *Anim.Reprod.Sci.*, 1998 ;**52** :27-38.
- PADMANABHAN V., CONVEY E.M., ROCHE J.F., IRELAND J.J. Changes in inhibin-like bioactivity in ovulatory and atretic follicles and utero-ovarian venous blood after prostaglandin-induced luteolysis in heifers. *Endocrinology* 1984 ;**115**,1332-1340.
- PALMQUIST D.L., MOSER E.A. Dietary fat effects on blood insulin, glucose utilization, and milk protein content of lactating cows. *J. Dairy Sci.*, 1981 ; **64**(8),1664-1670.
- PELL J.M., BATES P.C. The nutritional regulation of growth hormone action. *Nutr.Res.Rev.*,1990 ;3,163-192.
- PERRY R.C., CORAH L.R., COCHRAN R.C., BEAL W.E., STEVENSON J.S., MINTON J.E., SIMMS D.D., BRETHOUR J.R. Influence of dietary energy on follicular development, serum gonadotropins, and first postpartum ovulation in suckled beef cows. *J.Anim.Sci.*, 1991a;**69**,3762-3773.
- PERRY R.C., CORAH L.R., KIRACOFE G.H., STEVENSON J.S., BEAL W.E. Endocrine changes and ultrasonography of ovaries in suckled beef cows during resumption of postpartum estrous cycles. *J.Anim.Sci.*,1991b ;**69**,2548-2555.
- PETERS A.R., LAMMING G.E. Regulation of ovarian function in the post-partum cow: An endocrine model. *Vet.Rec.*, 1986;**3**,236-239.
- PETERS A.R., LAMMING G.E., FISHER M.W. A comparison of plasma LH concentrations in milked and suckling postpartum cows. *J.Reprod.Fert.*,1981 ;**62**,567-573.
- PETERS A.R., LAMMING G.E. Lactational anoestrus in farm animals. *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, 1990 ;**12**,245-288.
- PETERS A.R., PIMENTEL M.G., LAMMING G.E.. Hormonal responses to exogenous GnRH pulses in postpartum dairy cows. *J.Reprod.Fert.*,1985 ;**75**, 557-565 .
- PETERS A.R., RILEY G.M. Milk progesterone profiles and factors affecting postpartum ovarian activity in beef cows. *Anim.Prod.*,1982 ;**34**,145-153.
- PETERS A.R. *Reproductive activity of the cow in the postpartum period.1. Factors affecting the length of the post-partum acyclic period.* *Br.Vet.J.*,1984 ;**140**,76-84.
- PICTON H.M., TSONIS C.G., MC NEILLY A.S. FSF causes a time dependent stimulation of preovulatory follicle growth in the absence of pulsatile LH secretion in ewes chronically treated with GnRH agonist. *J.Endocrin.*,1990 ;**126**,297-307.
- PIERSON R.A., GINTHER O.J. Follicular population during the estrous cycle in heifers. II Influence of right and left sides and intraovarian effect of the corpus luteum. *Anim.Reprod.Sci.*, 1987a ;**14**, 177-186.
- PIERSON R.A., GINTHER O.J. Intraovarian effect of the corpus luteum on ovarian follicles during early pregnancy in heifers. *Anim.Reprod.Sci.*, 1987b ;**15**,53-60.
- PORETSKY L., KALIN M.F. The gonadotrophic function of insulin. *Endocrine.Rev.* 1987;**8**,132-141.
- PRADO R., RHIND S.M., WRIGHT I.A., RUSSEL A.J.F., McMILLEN S.R., SMITH A.J., McNEILLY A.S. Ovarian follicle populations, steroidogenicity and micromorphology at 5 and 9 weeks postpartum in beef cows in two levels of body condition. *Anim.Prod.*, 1990 ;**51**,103-110
- PRICE C.A., WEBB R. Steroid control of gonadotropin secretion and ovarian function in heifers. *Endocrinology*, 1988 ;**122**,2222-2231.
- PURWANTARA B., SCHMIDT M., GREVE T., CALLESEN H. Follicular dynamics prior to and during superovulation in heifers. *Theriogenology*, 1993 ; **40**, 913-921.
- RADFORD H.M., NANCAROW C.D., MATTNER P.E. Ovarian function in suckling and non suckling beef cows postpartum. *J.Reprod.Fert.*,1978 ;**54**,49-56.

- RAHE C.H., OWENS R.E., FLEEGER J.L., NEWTON H.J., HARMS P.G. Pattern of plasma luteinizing hormone in the cyclic cow: dependence upon the period of the cycle. *Endocrinology*, 1980 ;**107**,498-503.
- RAJAKOSKI E. The ovarian follicular system in sexually mature heifers with special reference to seasonal, cyclical and left-right variations. *Acta Endocrinol.*,1960 ;Suppl **52**,1-68.
- RAJAMAHENDRAN R., TAYLOR C. Follicular dynamics and temporal relationships among body temperature, oestrus, the surge of luteinizing hormone and ovulation in Holstein heifers treated with norgestomet. *J.Reprod.Fert.*,1991 ;**92**,461-467.
- RANDEL R.D. Nutrition and postpartum rebreeding in cattle. *J.Anim.Sci.*, 1990 ;**68** ,853-862.
- RAVINDRA J.P., RAWLINGS N.C., EVANS A.C.O., ADAMS G.P. Ultrasonography study of ovarian follicular dynamics in ewes during the oestrous cycle. *J.Reprod.Fert.*, 1994 ;**101**,501-509.
- RICHARDS J.S., JANHSEN T., HEDIN L., LIFKA J., RATOOSH S., DURICA J.M., GOLDING N.B. Ovarian follicular development: from physiology to molecular biology. *Recent Prog.Horm.Res.*,1987 ;**43**,231-276.
- RICHARDS M.W., SPITZER J.C., WARNER M.B. Effect of varying levels of postpartum nutrition and body condition at calving on subsequent reproductive performance in beef cattle. *J.Anim.Sci.*, 1986;**62**,300-306.
- RIEGER D., WALTON J.S., GOODWIN M.L., JOHNSON W.H. The effect of co-treatment with recombinant bovine somatotropin on plasma progesterone concentration and number of embryos collected from superovulated Holstein heifers. *Theriogenology*,1991 ;**35**,863-868.
- ROBELIN J. A note on the estimation in vivo of body composition in cows using deuterium oxide or a disperse cell size. *Anim. Prod.*, 1982;**34**,347-350.
- ROBERSON M.S., WOLFE M.W., STUMPF W.W., KITTOCK R.J., KINDER JE. LH secretion and corpus luteum function in cows receiving two levels of progesterone. *Biol.Reprod.*,1989 ;**41**,997-1003.
- RONGE H., BLUM J., CLEMENT C., JANS F., LEUENBERGER H., BINDER H. Somatomedin C in dairy cows related to energy and protein supply and to milk production. *Anim.prod.* 1988 ;**47**,165-183.
- RUEGG P.L., GOODGER W.J., HOLMBERG C.A., WEAVER L.D., HUFFMANN E.M. Relationships between body condition score, milk production, serum urea nitrogen and serum cholesterol in high-producing holstein dairy cows in early lactation. *Am.J.Vet.Res.*, 1992 ;**53**,5-9.
- RUSSEL A.J.F., WRIGHT I.A. The use of blood metabolites in the determination of energy status in beef cows. *J.Anim.Sci.*, 1983;**37**,335-343.
- RUTTEL L.M., RANDEL R.D. Postpartum nutrient intake and body condition : effect on pituitary function and onset of oestrus in beef cattle. *J.Anim.Sci.*, 1984;**58**,265-274.
- RUTTER L.M., MANNS J.G. Insulin-like growth factor-I in follicular development and function in postpartum beef cows. *J.Anim.Sci.*1991 ;**69**,1140-1146.
- RUTTER L.M., MANNS J.G. Hypoglycemia alters pulsatile luteinizing hormone secretion in the postpartum beef cow. *J.Anim.Sci.*, 1987;**64**,488.
- RYAN D.P., BAO B., GRIFFITH M.K., WILLIAMS G.L. Metabolic and luteal sequelae to heightened dietary fat intake in undernourished, anestrous beef cows induced to ovulate. *J. Anim. Sci.*, 1995, **73**(7), 2086-2093.
- RYAN D.P., SPOON R.A., GRIFFITHS M.K., WILLIAMS G.L. Ovarian follicular recruitment, granulosa cellsteroidogenic potential and growth hormone/insulin-like growth factor-I relationships in suckled beef cows consuming high lipid diets: effects of graded differences in body condition maintained during the puerperium. *Dom. Anim.Endocrinol.* 1994;**11**,161-174.
- SAAD M.F., DAMANI S., GINGERICH R.L., RIAD-GABRIEL M.G., KHAN A., BOYADJIAN R., JINAGOUDA S.D., EL-TAWIL K., RUDE R.K., KAMDAR V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1997;**82**,579-584.
- SAVIO J.D., BOLAND M.P., HYNES N. Resumption of follicular activity in the early post-partum period of dairy cows. *J. Reprod. Fert.*, 1990 ; **88**, 569-579.

- SAVIO J.D., KEENAN L., BOLAND M.P., ROCHE J.F.. Pattern of growth of dominant follicles during the oestrous cycle of heifers. *J.Reprod.Fert.*,1988 ; **83**, 663-671.
- SAVIO J.D., THATCHER W.W., BADINGA L., DE LA SOTA R.L., WOLFENSON D. Regulation of dominant follicle turnover during the oestrous cycle in cows. *J.Reprod.fert.*,1993 ;**97**,197-203.
- SAVION N., LUI G.M., LAHERTY R., GOSPODAROWICZ D. Factors controlling proliferation and progesterone production by bovine granulosa cells in serum free medium. *Endocrinology*, 1981 ;**109**,409-420.
- SCHAMS D., KOLL R., LI C.H. Insulin-like growth factor-I stimulates oxytocin and progesterone production by bovine granulosa cells in culture. *J.Endocrinol.* 1988;**116**,97.
- SCHEMM S.R., DEEVER D.R., GRIEL L.C., MULLER D. Effect of recombinant bovine somatotropin on luteinizing hormone and ovarian function in lactating dairy cows. *Biol.Reprod.*,1990 ;**42**,815-821.
- SCHILLO K.K. Effects of dietary energy on control of luteinizing hormone secretion in cattle and sheep. *J.Anim.Sci.* 1992 ;**70**,1271-1282.
- SHIMUZU H., SHIMOMURA Y., HAYASHI R., OHTANI K., SATO N., FUTAWATAN T., MORI M. Serum leptin concentration is associated with total body fat mass, but not abdominal fat distribution. *International Journal of Obesity and related metabolic disorders*, 1997;**21**,536-541.
- SHORT R.E., BELLOWS R.A., STAIGMILLER R.B. *et al.* Physiological mechanisms controlling anestrus and infertility in postpartum beef cattle. *J.Anim.Sci.*, 1990;**68**,799-816.
- SHORT R.E., BELLOWS R.A., STAIGMILLER R.B., BERADINELLI JG, CUSTER E.E. Physiological mechanisms controlling anestrus and infertility in postpartum beef cattle. *J.Anim.Sci.*,1990 ;**68**,799-816.
- SHORT R.E., RANDEL R.D., STAIGMILLER R.B., BELLOWS R.A. *et al.* Factors affecting estrogen-induced LH release in the cow. *Biol.Reprod.*, 1979;**1**,83-89.
- SIMPSON R.B., CHASE C.C., SPICER L.J., VERNON R.K., HAMMOND A.C., RAE D.O. Effect of exogenous insulin on plasma and follicular insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein activity, follicular oestradiol and progesterone, and follicular growth in superovulation of angus and brahman cows. *J.Reprod. fert.*, 1994;**102**,483-492.
- SIROIS J., FORTUNE J.E. Lengthening the bovine estrous cycle with low levels of exogenous progesterone: a model for studying ovarian follicular dominance. *Endocrinology*,1990 ;**127**,916-925.
- SIROIS J., FORTUNE J.E. Ovarian follicular dynamics during the oestrous cycle in heifers monitored by real-time ultrasonography. *Biol.of Reprod.*,1988 ;**39**,308-317.
- SKINNER M.K., KESKI O.J.A .J., OSTEEEN K.G., MOSES H.L. Ovarian thecal cells produce transforming growth factor b which can regulate granulosa cell growth. *Endocrinology*, 1987 ;**121**,786-792.
- SMITH R.D., HANSEL W., COPPOCK C.E. Plasma growth hormone and insulin during early lactation in cows fed silage based diets. *J.Dairy Sci.*,1976;**59**,248-252.
- SPICER L.J., ECHTERKAMP S.E. Ovarian follicular growth, function and turnover in cattle: a review. *J.Anim.Sci.*,1986,**62**,428-451.
- SPICER L.J., ECHTERKAMP S.E. The ovarian insulin and insulin-like growth factor system with an emphasis on domestic animals. *Domestic Anim. Endocrinol.* 1995;**12** ,223-245.
- SPICER L.J., FRANCISCO C.C. The adipose obese gene product, leptin : evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology*, 1997;**138**,3374-3379.
- SPICER L.J., TUCKER W.B., ADAMS G.D. Insulin-like growth factor-I in dairy cows : relationships among energy balance, body condition, ovarian activity and estrous behaviour. *J.Dairy Sci.*, 1990 ;**73**:929-937.
- SPICER L.J., TUCKER W.B., ADAMS G.D. Relationships between energy balance, insulin like growth factor-1 and estrous behaviour during early lactation in dairy cows. Oklahoma Agricultural Experiment Station. *Anim.Sci. Research Report*.1990;**MP-129**,338-345.
- STAPLES C.R., THATCHER W.W., CLARK J.H. Relation between ovarian activity and energy status during early postpartum period of high producing dairy cows. *J.Dairy Sci.*,1990;**73**,938-947.

- STOCK A.E., FORTUNE J.E. Ovarian follicular dominance in cattle: relationship between prolonged growth of the ovulatory follicle and endocrine parameters. *Endocrinology*, 1993 ;**132**,1108-1114.
- SUNDERLAND S.J., CROWE M.A., BOLAND M.P., ROCHE J.F., IRELAND J.J. Selection, dominance and atresia of follicles during the oestrus cycle of heifers. *J.Reprod.Fert.*, 1994,**101**,547-555.
- SWANSON L.V. Discussion: interactions of nutrition and reproduction. *J.Dairy Sci.*, 1989 ;**72**,805-814.
- TAYLOR C., MANIKKAM M., RAJAMAHENDRAN R. Changes in ovarian follicular dynamics and luteinizing hormone profiles following different progestagen treatments in cattle. *Can.J.Anim.Sci.*, 1994 ;**74**,273-279.
- TAYLOR C., RAJAMAHENDRAN R. Follicular dynamics, corpus luteum growth and regression in lactating dairy cattle. *Can. J. Anim.Sci.* 1991 ;**71**, 61-68.
- TERQUI M. Reproductive potential during the post partum periods in cows. In *Endocrine cause of seasonal and lactational anestrus in farm animals* .1985 pp199-205. Eds F. Elsaesser. Martinus Nijhoff, Dordrecht.
- THOMAS M.G. Dietary fat intake, metabolic hormone secretion and ovarian physiological function in cows. Ph.D. Dissertation, Texas A&M University, College Station, 1994.
- TREACHER R.J., REID I.M., ROBERTS C.J. Effect of body condition at calving on the health and performance of dairy cows. *Anim.Prod.*, 1986,**43**:1-6.
- TURZILLO A.M., FORTUNE J.E. Effects of suppressing plasma FSH on ovarian follicular dominance in cattle. *J.Reprod.Fert.*, 1993 ;**98**,113-119.
- TURZILLO A.M., FORTUNE J.E. Suppression of the secondary FSH surge with bovine follicular fluid is associated with delayed ovarian follicular development in heifers. *J.Reprod.Fert.*, 1990 ;**89**,643-653.
- UENO N., LING N., YING S.Y., ESCH F., SHIMASAKI S., GUILLEMIN R. Isolation and partial characterization of follistatin: a single chain Mr 35,000 monomeric protein that inhibits the release of follicle-stimulating hormone. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1987 ;**84**,8282-8286.
- VAN HOUTEN M., POSNER M.B., KOPRIWA B.M., BRAWER J.R. Insulin-binding sites in the rat brain: in vivo localization to the circumventricular organs by quantitative radiography. *Endocrinology*, 1979,**105**,666-670.
- VILLA-GODOY A., HUGHES T.L., EMERY R.S., CHAPIN L.T., FOGWELL R.L. Association between energy balance and luteal function in lactating dairy cows. *J.Dairy Sci.* 1988;**71**,1063-1072.
- WALTERS D.L., SCHALLENBERGER E. Pulsatile secretion of gonadotrophins, ovarian steroids and ovarian oxytocin during the periovulatory phase of the oestrous cycle in the cow. *J.Reprod.Fert.*, 1984 ;**71**,503-512.
- WARREN W.C., SPITZER J.C., BURNS G.L. Beef cow reproduction as affected by postpartum nutrition and temporary calf removal. *Theriogenology*, 1988;**29**,997-1006.
- WEBB R., GONG J.G., BAMLEY T.A. Role of growth hormone and intrafollicular peptides in follicle development in cattle. *Theriogenology*, 1994 ; **41**, 25-30.
- WHISNANT C.S., KISER T.E., THOMPSON R.N., BARB C.R. Influence of calf removal on the serum luteinizing hormone response to naloxone in the postpartum beef cow. *J.Anim.Sci.*, 1986c;**63**,561-564.
- WHISNANT C.S., KISER T.E., THOMPSON R.N., BARB C.R. Opioid inhibition of luteinizing hormone secretion during the postpartum period in suckled beef cows. *J.Anim.Sci.*, 1986b;**63**,1445-1448.
- WHISNANT C.S., THOMPSON R.N., KISER T.E., BARB C.R. Effect of naloxone on serum luteinizing hormone, cortisol and prolactin concentrations in anestrus beef cows. *J.Anim.Sci.*, 1986a;**62**,1340-1345.
- WILDMAN E.E., JONES G.M., WAGNER P.E., BOMAN R.L., TROUTT H.F., LESCH T.N. A dairy cow body condition scoring system and its relationship to selected production characteristics. *J.Dairy Sci.*, 1982 ;**65**,485-501.
- WILKINSON J.I.D., TARRANT M.E. Fertility of cows receiving somidobove in European studies. *J.Dairy Sci.*, 1991 ;**74**, (Suppl1),P151(Abs).
- WILLIAMS G.L. Modulation of luteal activity in postpartum beef cows through changes in dietary lipid. *J. Anim. Sci.*, 1989 ; **67**(3), 785-793.

- WILLIAMS G.L. Suckling as a regulator of post-partum rebreeding in cattle : a review. *J.Anim.Sci.*, 1990 ;**68**,831-852.
- WILTBANK N.J., ROWDEN W.W., INGALLS J.E., GREGORY K.E., KOCH R.M. Effect of energy level on reproductive phenomena of mature Hereford cows. *J.Anim.Sci.*, 1962;**21**,219-225.
- WISE T.H., CATON D., THATCHER W.W., BARRON D.H., FIELDS M.J. Ovarian function during the estrous cycle of the cow: ovarian blood flow and progesterone release rate. *J.Anim.Sci.*, 1982 ;**55**,627-636.
- WOODRUF T., LYON R.J, HANSEN S.E. Inhibin and activin locally regulate rat ovarian folliculogenesis. *Endocrinology*, 1990 ; **127**, 3196-3205.
- WRIGHT I.A., RHIND S.M., RUSSEL A.J.F., WHYTE T.K., Mc BEAN A.J., Mc MILLEN S.R. Effect of body condition, food intake and temporary calf separation on the duration of the postpartum and oestrus period and associated LH,FSH and prolactin concentration in beef cows. *Anim.Prod.*, 1987;**45**,395-402.
- WRIGHT I.A., RHIND S.M., WHYTE T.K., SMITH A.J. Effect of body condition at calving and feeding level after calving on LH profiles and the duration of the postpartum and oestrus period in beef cows. *Anim.Prod.*, 1992;**55**,41-46.
- XIAO S., FINDLAY J.K. Interactions between activin and FSH suppressing protein and their mechanisms of action on cultured rat granulosa cells. *Mol.Cell Endocrinol.*,1991 ;**79**,99-107.
- XIAO S., FINDLAY J.K., ROBERTSON D.M. The effect of bovine activin and follicle stimulating hormone (FSH) suppressing protein/follistatin on FSH-induced differentiation of rat granulosa cells in vitro. *Mol.Cell.Endocrinol.*,1992 ;**133**,131-139.
- XIAO S., FINDLAY J.K., ROBERTSON D.M. The effect of bovine activin and follicle-stimulating hormone (FSH) suppressing protein/follistatin on FSH-induced differentiation of rat granulosa cells in vitro. *Mol.Cell.Endocrinol.*,1990 ;**69**,1-8.
- XU Z.Z., GARVERICK H.A., SMITH G.W., SMITH M.F., HAMILTON S.A., YOUNGQUIST R.S.Expression of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acids in bovine follicles during the first follicular wave. *Biology of Reproduction*, 1995 ; **53**, 951-957.
- ZADEH A., BARNES M.A., PEARSON R.E. Effect of naxolone on serum luteinizing hormone concentration in anovulatory Holstein cows during the early postpartum period. *Dom.Anim.Endocrinol.* 1998;**15**,177-181.
- ZAMORANO P.L., MAHESH V.B., DESEVILLA L.M., CHORICH L.P., BHAT G.K., BRANN D.W. Expression and localisation of leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrinology*, 1997;**65**,223-228.
- ZHANG Y.,PROENCA R., MAFFEI M.,BARONE M., LEOPOLD L., FRIEDMAN J.L. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ;**375**,425-432.
- ESPINOZA J.L., RAMIREZ-GODINEZ J.A., JIMENEZ JA., FLORES A. Effects of calcium soaps of fatty acids on postpartum reproductive activity in beef cows and growth of calves. *J. Anim. Sci.*, 1995 ; **73**(10), 2888-2892.
- EVANS A.C.O., KOMAR C.M., WANDII C.A., FORTUNE J.E. Changes in androgen secretion and luteinizing hormone puls amplitude are associated with the recruitment and growth of ovarian follicles during the luteal phase of the bovine estrous cycle. *Biology of Reproduction*, 1997, 57, 394-401.
- GRIMARD B., HUMBLLOT P., PONTER A.A., MIALOT J.P., SAUVANT D., THIBIER M. The influence of postpartum energy restriction on energy status, plasma LH and oestradiol secretion and follicular development in beef cows. *J.Reprod.Fert.*, 1995;**104**,173-179.
- GUILBAULT L.A., Bolamba D., Desaulniers D., LUSSIER J.G. Follicular and hormonal events associated with the transient increase in estradiol concentrations during the first wave of follicular development in cattle. *Theriogenology*, 1993, 39,228.
- NESTLER J.E. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum.Reprod.*,1997 ;**12**(suppl1),53-52.
- PARR R.A., DAVIS I.F., MILES M.A., SQUIRE T.J. Liver blood flow and metabolic clearance rate of progesterone in sheep. *Research in Veterinary Science* 1993 ;**55**,311-316.

ROBERTSON D.M., KLEIN R., DE VOS F.L., MCLACHLAN R.I., WETTENHALL R.E.H., HEARN M.T.W., BURGER H.G., DE KRETZER D.M. The isolation of peptides with FSH peptides suppressing activity from bovine follicular fluid which are structurally different to inhibin. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*,1987 ;**149**,744-749.

ROCHE J.F., MIHM M., DISKIN M.G. Physiology and practice of inducing and control of estrus cycle in cattle. *Bovine Practitioner*, 1997, 31, 4-10.

-TAYLOR C., RAJAMAHENDRAN R., WALTON J.S. Ovarian follicular dynamics and plasma luteinizing hormone concentrations in norgestomet-treated heifers. *Anim.Reprod.Sci.*,1993 ;**32**,173-184.