



HAL
open science

**LE RECOURS À LA GONADOLIBÉRINE (GnRH) OU
ANALOGUES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE.
ANALYSE PHARMACOLOGIQUE ET
THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES BOVINS**

M Thibier

► **To cite this version:**

M Thibier. LE RECOURS À LA GONADOLIBÉRINE (GnRH) OU ANALOGUES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE. ANALYSE PHARMACOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES BOVINS. Annales de Recherches Vétérinaires, 1988, 19 (3), pp.153-167. hal-00901820

HAL Id: hal-00901820

<https://hal.science/hal-00901820>

Submitted on 11 May 2020

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

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

LE RECOURS À LA GONADOLIBÉRINE (GnRH) OU ANALOGUES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE. ANALYSE PHARMACOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES BOVINS

M THIBIER

Union Nationale des Coopératives d'Élevage et d'Insémination Artificielle, 13 rue Jouët, BP 65, 94703 Maisons Alfort, France
reçu le 02/06/87/accepté le 11/12/87

Abstract

PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC EFFECTS OF GnRH OR ANALOGUES IN CATTLE. — The author reports here the pharmacological and therapeutic effects of GnRH or analogues in cattle, species to which claims are both the most clearly identified and diverse. A single challenge of GnRH (doses between 100 and 1 500 µg) results in an enhanced and simultaneous release of both LH and FSH in a log dose-response manner. Clearance of GnRH injected intramuscularly is parallel to the LH and FSH release patterns ie maximum concentrations in 15-30 minutes and return back to basal levels in 6 hours approximately. This gonadotropin release in turns stimulates the release of gonadal steroids. The magnitude of the gonadotropins release in response to GnRH is dependent upon both the gonadal and adrenal steroids. Advantage of these properties has been taken in the bovine females to treat those that are 1) in true anoestrus after calving, 2) so-called « Repeat-Breeders », 3) so-called subfertile and treated then at the time of insemination, 4) with an ovarian cyst syndrom and 5) to improve the superovulation treatments. The most difficult problem to solve remains that of inducing cyclicity during the post-partum period especially in suckled beef cows. Several attempts have been made, injecting GnRH with intermittent, pulsatile or even infusion regimes. Results are still inconsistent. The most striking result is that observed in Repeat Breeders when GnRH is injected at mid luteal phase prior to insemination. Such a regime results in an enhanced conception rate compared to controls and it has been shown that it improves dramatically both the recovery rate and the rate of good quality embryos when experimentally collected 11 days after artificial insemination. Although encouraging results have been recorded, quite a few points are still controversial or unclear. More work is needed to help in improving the efficacy of GnRH therapy. Emphasis should be given on slow release devices.

Plan

1. *Activité pharmacologique*

- 1.1. Épuration du GnRH
- 1.2. Réponses de LH et FSH
- 1.3. Interaction des corticoïdes
- 1.4. Interaction des stéroïdes sexuels
- 1.5. Absence probable d'effet direct du GnRH sur les gonades

2. *Induction de l'activité cyclique post-partum*

- 2.1. Le post-partum : période critique de la reproduction bovine
- 2.2. Physio-pharmacologie du GnRH au cours du post-partum
 - 2.2.1. Pulsatilité spontanée des hormones gonadotropes
 - 2.2.2. Réponse des hormones gonadotropes au GnRH après le part
- 2.3. Recours au GnRH pour l'induction de l'activité cyclique après le part

2.3.1. Induction très précoce d'une activité cyclique après le part

2.3.2. Induction d'une activité cyclique chez les vaches non cyclées au-delà de 45 jours après le vêlage.

3. *Traitement des femelles dites « repeat breeders »*

4. *L'usage du GnRH simultanément à l'insémination*

- 4.1. Effets de l'injection à l'insémination chez des femelles ne présentant aucune pathologie
- 4.2. Effets de l'injection à l'insémination chez des femelles présentant des troubles cliniques de sub-fertilité.

5. *Le syndrome kystique ovarien*

6. *Traitements de superovulation*

Le hasard de l'évolution scientifique a voulu que chez les animaux domestiques, les possibilités de doser correctement les hormones gonadotropes et gonadiques émergent simultanément à l'identification de la gonadolibérine (GnRH), au début des années 1970. Cela est une des raisons pour lesquelles il a été très rapidement possible de tester chez les animaux domestiques de ferme les caractéristiques endocriniennes induites par l'administration exogène de GnRH (Convey 1973, Thibier 1975, La physiologie de la reproduction animale : ses progrès, leurs conséquences sur l'élevage, Plaquette de l'Institut National Agronomique Paris-Grignon pp 12-13. INAP-G, Paris). L'espèce bovine a été l'une des premières à être l'objet de ces essais non plus seulement à des fins d'investigation physiologique mais aussi et surtout pour des objectifs thérapeutiques. Cette espèce, dont toute défaillance zootechnique est immédiatement sanctionnée par des pertes économiques importantes se caractérise par une efficacité de la reproduction médiocre (Thibier et Goffaux 1986). La communauté scientifique vétérinaire, armée d'outils d'investigations précis, cliniques et de laboratoire (Thibier *et al* 1973) s'est donc efforcée depuis plus de dix ans de déterminer les indications nombreuses du recours à l'usage de GnRH chez les bovins dans des conditions pathologiques. Le recul ainsi acquis permet d'en dégager quelques enseignements.

Après avoir indiqué quelques caractéristiques pharmacologiques de l'injection de GnRH, nous en décrivons les conséquences successivement sur l'induction de la cyclicité ovarienne après mise-bas, les femelles dites « Repeat-Breeders », l'amélioration éventuelle du taux de fertilité lors de son administration à l'œstrus, le syndrome kystique ovarien puis enfin sur la possibilité d'améliorer les traitements de superovulation.

1. Activité pharmacologique

1.1. Élimination de la GnRH

Celle-ci fut décrite par Peterson et Nett (1976). Après administration de 2,5 mg de GnRH, les concentrations sériques maximales de GnRH sont atteintes en cinq minutes lors d'une injection intraveineuse et en quinze-trente minutes lors d'une injection intramusculaire. Les niveaux initiaux sont atteints de nouveau, respectivement en deux heures et en quatre à huit heures. La concentration de GnRH dans le muscle (muscle semi-tendineux) atteint son maximum en deux heures puis décroît pour atteindre la limite de détection vingt-quatre heures après l'injection.

1.2. Réponses de LH et FSH

L'administration d'une dose unique de GnRH,

comme celle de ses analogues agonistes entraîne rapidement l'augmentation dans le sang périphérique de la concentration des hormones gonadotropes LH et FSH ainsi que l'ont montré les tous premiers essais réalisés en 1972, 1973 (Zolman et Convey 1973, Kaltenbach *et al* 1974).

La réponse est proportionnelle au logarithme de la dose injectée (10 µg-5 mg) tant pour le décapeptide que pour les analogues testés aux doses équivalentes (Nawito *et al* 1977).

Un exemple de cette réponse est illustré à la figure 1, chez le taurillon post-pubère. L'injection intramusculaire du décapeptide naturel entraîne une libération massive de ces deux hormones gonadotropes, selon une cinétique comparable à celle de la décharge cyclique observée spontanément chez la femelle, quelques heures avant l'ovulation. Cette augmentation entraîne ensuite une stimulation des cellules stéroïdo-sécrétrices ici testiculaires et par conséquent une élévation de la concentration plasmatique de testostérone mais aussi d'androstènedione et d'œstradiol.

Les stéroïdes gonadiques et aussi surrénaliens (Chantaraprateep et Thibier 1978, Li et Wagner 1983) exercent leur rétroaction sur cette libération des hormones hypophysaires. Chez le mâle, dans une situation physiologique stable, « l'environnement » hormonal peut être considéré comme commun chez différents individus. Une dose unique de GnRH à des taurillons post pubères induit une réponse quantitativement distincte selon les individus à la fois pour LH (Thibier, 1977, Contribution à l'étude de la fonction sexuelle chez le jeune taurillon. Thèse de Doctorat ès Sciences, Université P et M Curie) et pour FSH (Abdel Malak, 1983, Relations quantitatives entre paramètres spermatozoaires et hormonaux du taurillon post pubère (Bos taurus), Thèse de Doctorat ès Sciences, Université P et M Curie ; Abdel Malak et Thibier 1982). Les coefficients de répétabilité de ces réponses individuelles sont égaux à 0,4.

Enfin, l'espèce bovine ne semble pas réagir semblablement à d'autres espèces à l'administration prolongée de GnRH ou analogues. L'infusion par minipompe sous-cutanée de l'analogue du GnRH (Busereline) pendant 22 à 42 jours à la dose de 110 à 120 µg par jour, induit une stimulation persistante de la testostérone (Rechenberg *et al* 1986).

1.3. Interaction des corticoïdes

La dexaméthasone (DXM) corticoïde de synthèse induit chez le taureau une réduction drastique du niveau de base de LH et de sa pulsativité ainsi que celle des stéroïdes d'origine gonadique (Thibier et Rolland 1976). Cette action s'exerce par l'intermédiaire de l'hypophyse : la DXM administrée quatre heures avant l'injection de GnRH réduit la LH circu-

lante (Thibier 1978). Cette réduction n'est pas modifiée par 200 mg de propionate de testostérone ce qui montre que la libération de LH est indépendante de la concentration périphérique de testostérone (Chantaraprateep et Thibier 1979). Après ce traitement combiné DXM-GnRH, la répétabilité individuelle des réponses de LH et FSH est supérieure à celle observée avec la GnRH seule. Les coefficients de répétabilité sont de 0,75 et 0,70 au lieu de 0,4 avec la GnRH seule (Abdel Malak 1983). L'aptitude individuelle à répondre à la GnRH a été rapprochée des divers paramètres de la fonction sexuelle : production de sperme et spermogramme. Les quelques corrélations significatives sont cependant trop lâches (r de l'ordre de 0,3) pour que de tels tests puissent être utilisés à des fins zootechniques de discrimination d'aptitude fonctionnelle individuelle (Abdel Malak 1983, Abdel Malak et Thibier 1982 et 1985).

1.4. Interaction des stéroïdes sexuels

Cette interaction a été particulièrement étudiée chez la femelle pour des raisons physiologiques et d'indications thérapeutiques. Zolman *et al* (1974) ont démontré l'influence opposée des œstrogènes et de la progestérone.

Après l'injection de GnRH, l'œstradiol accroît la réponse de LH et FSH tandis que la progestérone la réduit (Humblot et Thibier 1977). La combinaison œstradiol-progestérone diminue l'effet inhibiteur de la progestérone (Convey *et al* 1981, Azzazi *et al* 1983, Braun *et al* 1986).

Chez le mâle après la castration, l'injection de GnRH entraîne une libération plus forte de LH. L'administration chronique de testostérone à des mâles castrés peut, selon les délais ou les doses, réduire ou augmenter la libération de LH induite par la GnRH. Ceci illustre la double réaction négative des androgènes : une libération précoce et brève de LH et une réponse tardive et prolongée correspondant à la biosynthèse ou à l'entretien du pool libérable de LH (Tannen et Convey 1977, Lacroix et Pelletier 1979).

1.5. Absence probable d'effet direct de la GnRH sur les gonades

L'effet direct éventuel de la GnRH sur les gonades a été surtout testé chez la femelle en activité cyclique et en phase lutéale. Les mesures portent sur la sécrétion de progestérone et la durée de la phase lutéale.

L'injection de 0,1 à 1 mg de GnRH (doses thérapeutiques) entraîne seulement une élévation transitoire de progestérone sans autre modification (Britt 1975, Milvae *et al* 1984, Seguin *et al* 1977).

L'effet direct sur le corps jaune exigerait des doses très fortes (supérieures à un milligramme) et

prolongées, plus de cinq jours, du décapeptide (Lokhandé *et al* 1981, Milvae *et al* 1984, Rodger et Stormshak 1986). On observe alors tout au plus une prolongation de la phase lutéale, c'est-à-dire, un report de la lutéolyse.

2. Induction de l'activité cyclique *post-partum*

2.1. Le post-partum : période critique de la reproduction bovine

L'économie du troupeau bovin impose d'obtenir un veau par vache et par an. Compte tenu de la durée de gestation et du délai de retour de l'utérus à l'état prégravidique d'un mois et demi, la période de mise à la reproduction est comprise entre 45 et 90 jours après le part, soit l'équivalent de deux cycles sexuels (Thibier et Goffaux 1986). Pour que l'objectif soit atteint, la femelle ne dispose que de deux chances pour être fécondée. Le cycle sexuel à cette période doit donc se dérouler harmonieusement. Nous n'évoquerons pas ici les problèmes puerpéraux du tractus extragonadique. Parmi d'autres facteurs tels que la nutrition ou la photopériodicité, la fonction mammaire joue un rôle essentiel sur la rapidité avec laquelle cette activité cyclique va reprendre après le part.

Chez la vache laitière, traite deux fois par jour, 66 % des femelles retrouvent leur cyclicité régulière 30 jours après la mise bas (Thibier et Steffan 1985) même si souvent leur premier cycle est caractérisé par une phase lutéale abrégée (Peters et Lamming 1984). La vache allaitante, tétée 6 à 10 fois par jour, voit son activité cyclique recommencer plus tard surtout si le vêlage a lieu en fin d'hiver. Pour les femelles charolaises ayant vêlé au mois de février, 15 % sont cyclées au 15 avril avant la mise à l'herbe (Petit *et al* 1977).

Dans l'élevage laitier une vache n'ayant pas recommencé son activité cyclique 45 jours après le vêlage est conventionnellement considérée comme étant dans une situation pathologique (Thibier *et al* 1977). Elle est dite en anoestrus vrai et elle fait l'objet d'un traitement.

Dans l'élevage allaitant, divers facteurs zootechniques interviennent et il est courant, si nécessaire, de recourir aux traitements d'induction synchronisée de cycles sexuels. Pour celle-ci, les traitements classiques font appel aux progestogènes combinés à l'administration de Pregnant Mare Serum Gonadotropin (PMSG) (Steffan 1987, Colloque Société Française d'Étude de la Fertilité ; sous presse).

Néanmoins, en raison du potentiel de stimulation des hormones gonadotropes par la GnRH, cette dernière est toute naturellement candidate

pour ce type de traitement d'induction de l'activité cyclique *post-partum*.

2.2. *Physio-pharmacologie de la GnRH au cours du post-partum*

2.2.1. *Pulsatilité spontanée des hormones gonadotropes*

La physiologie de la sécrétion des hormones gonadotropes chez les bovins comme dans d'autres espèces d'animaux domestiques de rente, se caractérise par une pulsatilité de celle-ci, soumise à une modulation de fréquence (Thibier 1981, Peters 1985). La période du *post-partum* en est une brillante illustration (Hanzen 1986). Ainsi, cette pulsatilité de l'hormone LH chez la vache traite, est absente dans les dix premiers jours après le part puis elle apparaît et augmente de fréquence jusqu'à se trouver dans une situation analogue à celle observée au cours du stade final de la phase folliculaire pour initier la décharge cyclique préovulatoire (Lamming *et al* 1981, Schallenberg 1985, Walters et Schallenberg 1984). La situation chez la vache allaitante est toute différente car cette libération de LH est inhibée par l'allaitement (Williams *et al* 1983) et le retour à la pulsatilité de LH peut être différé de 30 à 50 jours (Peters et Lamming 1984). En outre, le sevrage est suivi d'une augmentation brutale de la libération de LH (Walters *et al* 1982). L'allaitement a donc un effet direct sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Hinshelwood *et al* 1985).

Le rôle et le mode de pulsatilité de FSH est plus sujet à controverse en raison des difficultés parfois rencontrées pour apprécier avec exactitude et sensibilité suffisantes les concentrations de FSH. Il apparaît, cependant, qu'après une réduction des concentrations périphériques de FSH immédiatement après le vêlage, celles-ci retrouvent en quelques 5 à 10 jours les valeurs observées ensuite, sans lien direct avec la reprise de la cyclicité. Ainsi, FSH ne jouerait-il qu'un rôle permissif sur la reprise de l'activité sexuelle (Peters et Lamming 1984).

Contrairement aux observations effectuées dans d'autres espèces, la prolactine ne semble pas jouer de rôle décisif sur cette reprise de l'activité ovarienne (Smith *et al* 1981).

L'insuffisance de la pulsatilité de la sécrétion de LH apparaît donc comme le facteur décisif du prolongement de l'œstrus. Chez la vache traite, celle-ci ne dure qu'une quinzaine de jours environ ; cette période est prolongée chez la vache soumise à la tétée fréquente de son veau.

2.2.2. *Réponse des hormones gonadotropes à la GnRH après le part*

La sensibilité hypophysaire à l'administration de GnRH va notablement changer au cours des jours suivant le part. Chez la vache laitière, Kesler *et al*

(1977) montrent que la récupération de la réponse de LH à 100 µg de GnRH est acquise dès 7 jours après le vêlage. Ce délai apparaît plus long de 15-18 jours chez la vache allaitante (Hereford × Charolais) soumise au même traitement (Irvin *et al* 1981). Ce délai allongé n'apparaît ni lié à la disponibilité du « pool libérable » d'hormones gonadotropes (Williams *et al* 1982) ni aux caractéristiques des sites de liaison hypophysaires de la GnRH (Leung *et al* 1986). Les follicules ovariens n'apparaissent pas non plus en cause dans le retard d'activité cyclique (Parfet *et al* 1986).

L'hypothèse de Malven (1984) est que l'allaitement entraîne l'inhibition de la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus lui-même. Des expériences récentes portant sur les effets de la Naloxone, antagoniste des opiacés (Whisnant *et al* 1986) et sur les concentrations hypothalamiques de GnRH, de Méthionine-enképhaline et de dynorphine A 1-17 (Malven *et al* 1986) tendent à confirmer cette hypothèse.

Ainsi, chez la vache traite, la sensibilité hypophysaire à la GnRH est rapidement recouvrée, elle met plus de temps chez la vache allaitante. L'ensemble des arguments disponibles suggère vivement que l'allaitement, c'est-à-dire la stimulation mammaire répétée, entraîne une inhibition de la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et que le mode d'action pourrait passer par l'action des opiacés *in situ*.

2.3. *Recours à la GnRH pour l'induction de l'activité cyclique après le part*

L'abondante littérature relative à ce traitement est souvent confuse car les essais répondent à des objectifs très disparates. Il convient à l'évidence de distinguer d'abord les femelles laitières et les femelles allaitantes. Ensuite, on peut regrouper un certain nombre d'études sous deux approches radicalement distinctes. La première correspond à l'essentiel des essais anglo-saxons (britanniques et américains) qui visent dès la sensibilité hypophysaire retrouvée, à induire une activité cyclique. Cette tentative est donc très précoce, vers la deuxième, troisième semaine après le part. Elle repose sur le principe qu'un retour précoce en activité cyclique, permet à celle-ci de se maintenir et d'obtenir ainsi une femelle à la période de mise à la reproduction douée d'une fertilité améliorée (Whitmore *et al* 1974, Stevenson et Call 1983, Benmrad et Stevenson 1986). Dans ce cas, on ne recherche pas une fécondation immédiatement après le traitement. La seconde approche fut celle mise en œuvre en France chez la vache laitière. Elle consiste à attendre 45 jours après le part et à repérer alors les femelles non vues encore en chaleur puis distinguer parmi celles-ci, celles qui n'ont pas encore recouvré leur activité cyclique. L'administration de GnRH ne s'exerce donc alors

que sur des vaches « pathologiques » qui, contrairement à leurs contemporaines, n'ont pas initié à nouveau de cycle sexuel. On recherche alors une fécondation dès que possible.

Il semble que cet état pathologique (anœstrus vrai) soit toujours lié à une insuffisance de la sécrétion de LH : niveau de base peu élevé et fréquence de pulsativité insuffisante. Les raisons

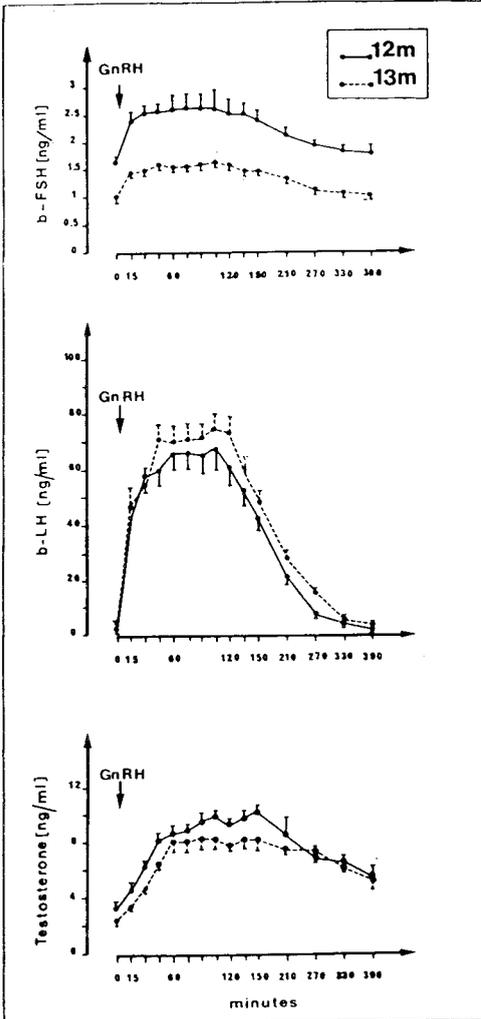


Fig 1. — Évolution des concentrations de FSH, LH et testostérone après une injection unique de GnRH (250 µg) chez 24 jeunes taurillons post-pubères âgés de 12 et 13 mois (selon Abdel Malak et Thibier 1982, 1985 et Abdel Malak 1983 ; thèse Doc ès Sc Univ P M Curie, Paris).

de ceci peuvent être multiples : augmentation de la sensibilité au feed-back négatif des œstrogènes, interaction des corticoïdes (voir supra) dont la sécrétion est éventuellement accrue lors de manifestations pathologiques autres que celles se rapportant à la reproduction (insuffisance alimentaire, souffrance, etc.), défaut de sensibilité au feed-back positif, ou encore interaction au niveau hypothalamique des facteurs inhibiteurs de la sécrétion de GnRH.

2.3.1. Induction très précoce d'une activité cyclique après le part

2.3.1.1. Injection d'une dose unique de GnRH

Les premiers travaux de Britt (1975) rapportaient que sur dix vaches laitières en anœstrus vrai (non cyclées) et traitées à J14 par 100 µg de GnRH, neuf d'entre elles ovulaient le lendemain tandis que huit femelles témoins ovulaient en moyenne huit jours plus tard. Ce résultat extrêmement favorable ne fut jamais confirmé par la suite avec cette ampleur. Les expériences qui s'ensuivirent chez la vache laitière, montrèrent clairement qu'une seule injection de GnRH dans les trois à quatre premières semaines après le vêlage n'entraîne une ovulation dans les 24-48 heures plus tard que s'il existe au moment de cette administration, des follicules au stade préovulatoire : taille supérieure à 10 mm de diamètre, et sécrétion d'œstradiol 17 β caractéristique d'un début de phase folliculaire (Kesler *et al* 1978, Carter *et al* 1980, Garverick *et al* 1980, Zaied *et al* 1980).

En outre, la majorité des phases lutéales succédant à ces ovulations induites, tant chez la vache laitière que chez la vache allaitante, sont anormales et caractérisées par une régression spontanée du corps jaune, sept jours environ après l'ovulation, soit un raccourcissement de plus de moitié, de la durée physiologique de cette phase (Kesler *et al* 1981). Selon ces auteurs, le corps jaune ainsi induit pèse moins lourd et ne répond plus 7 jours après une ovulation, à l'incubation *in vitro* en présence d'hormone lutéotrope LH. Webb *et al* (1977) démontrent que pour induire dans ces conditions une cyclicité normale, il est nécessaire de renouveler l'injection à 10 jours d'intervalle, l'efficacité de la GnRH est alors atteinte lorsqu'elle est administrée après une élévation transitoire de progestérone.

2.3.1.2. Injections intermittentes ou pulsatiles

Les observations suivant l'injection unique de GnRH, soit : 1) seules les vaches en début de phase folliculaire ovulent, 2) la première phase lutéale induite est anormalement courte, ne militent pas en faveur d'un tel traitement unique. Compte tenu de l'existence de sécrétions pulsatiles de LH, toutes les deux heures environ avant la première ovulation, il était logique d'étudier les conséquences de traitements mimant cette pulsativité, en général

Tableau 1. — Taux de conception à l'œstrus suivant le traitement des femelles : " Repeat Breeders " à J12 du cycle, à l'aide de GnRH (a) (Données rassemblées selon Humblot et Thibier, 1981a et 1981b).

	Témoins	GnRH seul	GnRH et PGF2 alpha (b)
<i>Troupeaux de taille moyenne</i>			
Nombre de vaches	161	153	—
Taux de conception	47 %	63 %	—
<i>Grands troupeaux</i>			
Nombre de vaches	31	55	42
Taux de conception	41 %	53 %	59 %

a : Données cumulées issues de traitements de GnRH-decapeptide (Fertagyl ND, Intervet, 0,5 ou 1 mg) ou d'analogue nonapeptide (Busereline/Receptal ND, Roussel-Uclaf, 20 µg)

b : analogue (cloprostenol/Estrumate ND, Coopers, 500 µg).

par des injections de doses faibles (0,5 à 5 µg) toutes les deux heures pendant 48 à 96 heures.

Les résultats se sont cependant avérés irréguliers et par conséquent assez décevants tant chez les vaches laitières (Peters *et al* 1985, Vorstermans et Walton 1985) que chez les vaches allaitantes (Riley *et al* 1982, Walter *et al* 1982b, Spicer *et al* 1986a). Peters (1984) a suggéré, chez la vache laitière, que la raison de ces échecs reposait sur l'absence de feed-back positif des œstrogènes, précocément après le part. Cet argument semble correct car au niveau gonadique, Spicer *et al* (1986b) ont observé, après de tels traitements, des modifications importantes au niveau folliculaire, en particulier une plus grande concentration d'œstradiol folliculaire, associée à une plus grande capacité de liaison de FSH sur les cellules de la granulosa.

Il apparaît donc que le traitement intermittent ou pulsatile de GnRH n'est pas encore suffisamment efficace, malgré ses effets sur le recrutement des follicules, pour entraîner un cycle régulier, soit chez la vache laitière tôt après le vêlage, avant qu'il ne se produise spontanément, soit quelques deux ou trois semaines plus tard, chez la vache allaitante non séparée de son veau.

Ainsi s'est-on orienté vers un traitement combiné de progestogènes (sous forme de spirale vaginale ou d'implants) pendant huit à dix jours et une injection unique de GnRH 24 à 72 heures après l'arrêt de celui-ci.

Les essais rapportés par Smith MF *et al* (1983), Troxel et Kesler (1984) et Smith VG *et al* (1987), chez les vaches allaitantes à la fin du premier mois après vêlage, s'avèrent favorables à ce type de traitement : par comparaison aux témoins, les vaches traitées ont ovulé en plus grande proportion, voire parfois dans leur totalité et les cycles ainsi induits avaient une durée physiologique en grande majorité.

La GnRH peut donc être utilisée à des doses comprises entre 100 et 500 µg pour induire précocement la cyclicité. Néanmoins, pour améliorer le recrutement folliculaire, favoriser le feed-back positif des œstrogènes sur le décharge préovulatoire de LH et FSH et ainsi obtenir non seulement une ovulation mais aussi une régularité de l'activité cyclique c'est-à-dire avec une phase lutéale d'une durée physiologique, il est nécessaire de recourir, préalablement à l'injection unique de GnRH à l'administration de progestérone ou progestogènes pendant 5 à 8 jours. Cette dernière mime un cycle court qui s'observe fréquemment (50 % environ) lors de la reprise spontanée de l'activité cyclique.

Toutefois, de nouveaux procédés de libération lente et soutenue pourraient modifier encore le mode de traitement. Vincent *et al* (1984) ont montré chez la brebis en anœstrus saisonnier que l'administration de GnRH sous forme de capsules de gélatine augmentait la proportion d'induction d'ovulations et de phases lutéales normales. Semblablement, les expériences récentes de Peters *et al* (1986) et Jagger *et al* (1987) tendent à montrer que l'infusion constante de GnRH peut remplacer l'administration pulsatile mais alors faudrait-il sans doute que cette infusion (1,25 à 5 ng) dépasse cinq jours.

2.3.2. Induction d'une activité cyclique chez les vaches non cyclées au-delà de 45 jours après le vêlage

Cette approche n'a été jusqu'ici étudiée que chez la vache laitière. Divers essais préliminaires chez la vache allaitante, dans les conditions françaises d'élevage, n'ont pas encore été nettement couronnés de succès.

L'intervention du vétérinaire praticien sur les problèmes de reproduction du troupeau laitier s'inscrit désormais selon le protocole dit du Plan

Tableau 2. — Taux de récupération et qualité des embryons collectés à J11 après traitement de GnRH (a) au cycle précédent à J12 chez des vaches "Repeat Breeders" comparés aux témoins (Selon Thibier *et al* 1985).

	Témoins	Traitées	
Nombre de vaches	52	49	
Taux d'embryons collectés	32 %	65 %	P < 0,005
Pourcentage de bons embryons (b)	57 %	91 %	P < 0,05

(a) Analogue nonapeptide (Busereline/Receptal ND)
 (b) par rapport aux embryons collectés

d'Action Vétérinaire Intégré de Reproduction (PA-VIR) (Thibier *et al* 1982). Celui-ci comporte l'étude clinique systématique des vaches non vues en chaleurs (anœstrus) à 45-60 jours et vise en particulier à caractériser les vaches dénuées d'activité cyclique. Lorsque ceci est observé, le schéma thérapeutique suivi est celui préconisé par Humblot et Thibier (1981a). Après une injection initiale de GnRH, 500 µg ou d'un analogue (D-Ser (TBU) 6 EA10, Busereline/Receptal ND), à la dose de 20 µg :

- 1) si l'animal vient en chaleur, il est inséminé,
- 2) si l'animal n'est pas vu en chaleur et que huit jours plus tard, il n'y a aucune modification ovarienne, on répète l'injection de GnRH.
- 3) enfin si l'animal a ovulé malgré l'absence de chaleurs, on pratique une injection de Prostaglandine F_{2α}, 8 à 10 jours plus tard.

Les résultats obtenus par une telle démarche ont été rapportés par Humblot et Thibier (1980). Ils montrent en particulier un gain de fécondité de 36 jours du lot traité par rapport au lot témoin.

Il est important de noter que l'efficacité de ce traitement est tributaire de l'état général de ces animaux. Ainsi dans un troupeau où sévissaient des problèmes de boiteries aiguës entraînant une souffrance et un amaigrissement, on put constater un échec de l'administration de GnRH sur la majorité de telles femelles, dénuées d'activité cyclique et en mauvais état corporel, par contraste avec ce qui était observé sur leurs contemporaines non affectées de ces troubles locomoteurs (Thibier 1982).

3. Traitement des femelles dites « repeat breeders »

Les conditions cliniques journalières montrent que 15 % environ des inséminations portent sur des vaches soumises pour la troisième fois ou plus à la reproduction avec des intervalles entre chaleurs réguliers. Ces caractéristiques définissent le

« repeat breeding », expression proposée par les Anglo-saxons. Certaines de ces vaches sont l'objet d'infections utérines (Lagneau 1981) et seront traitées à cette fin. D'autres, la majorité d'entre elles, n'expriment aucun symptôme particulier sinon l'échec répété de l'insémination. De nombreuses raisons ont été avancées relatives à des facteurs maternels préovulatoires, ovulatoires ou postovulatoires ou à des facteurs embryonnaires. La durée physiologique du cycle ne milite cependant pas en faveur d'une perturbation de la phase lutéale ni de la phase folliculaire. Nous avons émis l'hypothèse en 1977 (Humblot et Thibier 1977) que cette anomalie pourrait provenir d'un recrutement inadéquat des follicules pour la phase folliculaire suivante conduisant à une anomalie du follicule et/ou de l'ovocyte au moment de l'ovulation. C'est ainsi que nous avons proposé un traitement original consistant à administrer la GnRH (500 µg du décapeptide ou 20 µg de l'analogue nonapeptide, Buserelin/Receptal ND) à mi-phase lutéale (J12-J13 du cycle) soit environ huit à neuf jours avant l'ovulation suivante. Ceci se fondait sur des considérations de physiologie folliculaire (Mauléon et Mariana 1977) suggérant une phase critique à cette période du cycle, de l'intégration de la croissance folliculaire dans le processus cyclique.

Les premiers essais rapportés en 1978 étaient tout à fait favorables indiquant un taux de fertilité supérieur de dix points environ à l'œstrus suivant le traitement, comparé à celui noté chez les témoins contemporains.

L'ensemble des résultats d'expériences à plus grande échelle, conduites soit sur des troupeaux de taille moyenne (40 à 60 vaches) soit sur des troupeaux à grands effectifs est rassemblé au tableau 1. Ils montrent le gain de fertilité de 12 à 18 points de pourcentage chez les femelles traitées par rapport aux témoins.

En cherchant à collecter les embryons 11 jours après un tel traitement par comparaison aux témoins, Thibier *et al* (1985) ont pu démontrer que

l'injection de GnRH entraînait un taux de collecte plus élevé et un pourcentage d'embryons de bonne qualité, supérieur pour le lot traité (tabl 2).

Il apparaît donc tout d'abord que le Repeat Breeding est caractérisé par une moindre fréquence d'embryons présents dans l'utérus à ce stade, que celle observée après traitement. L'effet bénéfique du GnRH pourrait alors, soit conduire à un meilleur synchronisme entre l'ovulation et la capture de l'ovocyte, soit à une « meilleure » descente de l'embryon jusqu'à l'utérus. En outre, ce traitement a conduit à un taux plus élevé d'embryons de bonne qualité. Le Repeat Breeding apparaît être lié à un faible pourcentage d'embryons estimés de bonne qualité (Linares 1981). Le traitement de GnRH semblerait donc affecter cette qualité par l'intermédiaire des événements qu'il induit au cours de la folliculogénèse précédant immédiatement la phase folliculaire.

4. L'usage du GnRH simultanément à l'insémination

En dehors de toute pathologie infectieuse, la conception suivant l'insémination n'est réalisée en moyenne que dans 70 à 80 % des cas lorsqu'on se réfère au diagnostic précoce de gestation (Humblot 1984. La mortalité embryonnaire chez les bovins. Fréquence et importance respective des facteurs d'apparition. In Mortalité embryonnaire et avortement précoce, Coll Ass Étude Reprod Anim, ENV Toulouse, 41-70). Les « pertes » déjà enregistrées dès ces toutes premières semaines résultent de la non-fécondation et surtout de la mortalité embryonnaire. Les raisons précises de ces échecs sont encore du domaine spéculatif bien qu'il semble que l'on puisse exclure dans la majorité des cas, des anomalies génétiques du produit de conception (Humblot 1985). Parmi les éléments physio-pathologiques généralement avancés (Roberts 1971, Lagneau 1981), il est fait tout particulièrement mention de l'asynchronie des événements physiologiques intervenant lors de l'œstrus entraînant soit le retard de l'ovulation par rapport à l'œstrus, soit une anomalie de celle-ci, soit encore l'absence même de cette ovulation. Cette dernière cause apparaît peu fréquente (Humblot 1985) mais l'ovulation différée peut atteindre par exemple 18 % des vaches à problèmes étudiées par Leidl *et al* (1979). Ce décalage par rapport à la norme (Schams et Butz 1972) entraîne alors une insémination décalée par rapport aux durées de survie des gamètes, l'ovulation survenant trop tôt ou trop tard par rapport au dépôt des spermatozoïdes.

On sait que les trois composantes de la fonction sexuelle ont une interrelation synchrone précise (œstrus, ovulation, pic des gonadotropines) (Thibier 1976, 1981a) qui conditionne l'efficacité de la

fécondation et que la rupture folliculaire est directement tributaire de cette décharge brutale et massive des hormones gonadotropes.

On voit dans ce contexte, le bénéfice thérapeutique que l'on peut tenter de tirer en mimant la décharge des hormones gonadotropes au cours de l'œstrus, par l'administration thérapeutique de GnRH. On comprend aussi que l'effet de cette administration va également dépendre des autres composantes sur lesquelles elle va agir. A la limite s'il n'y a pas du tout de croissance folliculaire harmonieusement contrôlée, la décharge des hormones gonadotropes induite par la GnRH ou ses analogues ne peut pas entraîner une ovulation. Ces données expliquent la confusion qui a présidé jusqu'à ces dernières années dans les effets qu'on pouvait attendre de tels traitements, à savoir l'administration de GnRH ou analogues, simultanément à l'insémination artificielle.

4.1. Effets de l'injection de GnRH et analogues, à l'insémination chez des femelles ne présentant aucune pathologie caractérisée avant mise à la reproduction

L'ensemble des résultats initialement d'origine Allemande et Néozélandaise (Gunzler *et al* 1974 1976, Bentele et Humke 1976, Grunert 1976, Schels et Mostafawi 1978, Holtemoller 1981, Moller et Fielden 1981, Fielden et Moller 1983) montre surtout une très grande inconstance du bénéfice éventuel qu'on peut retirer de tels traitements. Les résultats plus récents de Nakao *et al* (1983) portant sur le recours à un analogue du GnRH (Acetate de Fertirelin/Conceral, Takeda, Japon) confirment tout à fait cette grande variabilité, laissant présumer, dans les essais, un mélange hétérogène d'animaux sans problème de fécondité ou au contraire subféconds.

Le travail de Lucy et Stevenson (1986) illustre, à titre d'exemple, la difficulté d'observer dans ces conditions un effet de l'injection de GnRH (100 µg, Cystoreline ND, Ceva). Sur 18 femelles recevant ce traitement au début de l'œstrus, préalablement induit (donc survenant à un moment prévu) par l'injection de PGF2 alpha, 10 ont eu leur décharge préovulatoire de LH avant l'injection de GnRH, 2 simultanément à l'injection. Seulement 6 de ces femelles ont eu la décharge d'hormones gonadotropes induite par GnRH.

On peut donc d'ores et déjà noter que l'administration systématique de GnRH ou de ses analogues lors de l'insémination sans diagnostic préalable ne peut être préconisée.

4.2. Effets de l'injection de GnRH et analogues, à l'insémination, chez des femelles présentant des troubles cliniques de subfertilité

La synthèse de plusieurs publications et rapports non publiés ayant trait à l'administration à l'œstrus de GnRH-décapeptide (Cystoreline ND, Ceva, Sanofi Santé animale), ou analogue nonapeptide (Busereline/Receptal ND, Hoechst-Roussel. Uclaf ou Acétate de Fertireline ND, Takeda) porte sur plus de deux mille femelles traitées et autant de témoins (Leidl *et al* 1979, Lee *et al* 1983, Nakao *et al* 1983, Stevenson *et al* 1984). Ceci met en évidence de nouveau une grande hétérogénéité mais il apparaît que des gains de fertilité peuvent être acquis de l'ordre de sept à dix points de pourcentage lorsque les femelles ont déjà été l'objet d'inséminations préalables sans succès. Cela indiquerait alors a posteriori la « sélection » de ces femelles chez lesquelles le traitement serait efficace, comme étant préalablement dans une situation pathologique. Le mécanisme d'action demande cependant à être précisé. En particulier, rien ne prouve encore qu'il a pu y avoir une meilleure synchronisation de l'ovulation par rapport à la manifestation de l'œstrus donc par rapport à l'insémination, bien que certains essais tendent à le suggérer (Roche 1975, Kazmer *et al* 1981).

5. Le syndrome kystique ovarien

La confusion et l'ambiguïté de la bibliographie vétérinaire sur ce sujet n'ont d'égal que son abondance.

Les progrès importants de nos connaissances dans les années 1970 tout particulièrement, nous permettent de définir avec précision, au moins au plan expérimental, ce qu'est un syndrome kystique. C'est à partir de l'accord des observations expérimentales avec ces définitions que l'on peut, avec raison, évaluer la valeur de telle ou telle thérapeutique.

Le syndrome kystique doit répondre à trois conditions :

- La présence sur l'ovaire d'une structure de type folliculaire d'une taille supérieure à celle d'un follicule pré-ovulatoire (supérieure à 25 mm de diamètre)
- Son maintien pendant une durée au moins supérieure à celle d'une phase folliculaire (au-delà de 5 jours)
- L'existence concomitante d'un trouble clinique de reproduction (irrégularité cyclique, échec des tentatives de fécondation).

Les travaux de Kittok *et al* (1973), de Cantley *et al* (1975), Garverick *et al* (1976), Seguin *et al* (1976) ont bien illustré avec des doses variables du décapeptide (25 à 250 µg), les réponses hormonales de LH et de progestérone à ces injections. Ils montrent clairement la capacité des animaux présentant des kystes folliculaires, un anœstrus et des concentra-

tions faibles de progestérone lors du traitement (absence de structures lutéales), à libérer massivement la LH hypophysaire ainsi qu'en témoignent les élévations des concentrations périphériques. Ces données montrent aussi l'évolution de la progestéronémie qui s'élève dans les deux à quatre jours suivant le traitement et qui peut demeurer élevée pendant une vingtaine de jours, mimant ainsi une phase lutéale. Ces profils de progestérone sont en tout point comparables à ce qui fut rapporté par Saumande *et al* (1978b) après traitement de ces femelles kystiques avec hCG (Human Chorionic Gonadotropin). Ces données évoquent l'obtention de la lutéinisation de ces structures kystiques et laissent présager d'un retour en chaleurs, sans autre traitement lutéolytique additionnel, dans les vingt jours suivant l'injection ainsi qu'en témoignent les délais de retours en chaleurs, rapportés par Kittok *et al* (1973). L'ensemble des rapports confirme enfin qu'il est possible de considérer une réponse positive au traitement lorsqu'en plus de la régression du kyste observé, on constate une ovulation dans les trente jours suivant le traitement.

Les données cliniques rassemblées par Saumande *et al* (1978a) montrent qu'un tel traitement de GnRH chez ces animaux induit en effet un œstrus environ vingt jours plus tard et que la fréquence de ces succès est de l'ordre de 80 %. Ces résultats ont été ultérieurement confirmés, notamment par Kesler *et al* (1978).

L'injection de GnRH ou de ses analogues entraîne donc par la décharge des hormones gonadotropes LH et FSH, une lutéinisation des cellules des kystes folliculaires, dénués ou tout au moins avec un faible nombre de cellules lutéales. Un tel traitement autorise ainsi la levée du dysfonctionnement ovarien responsable de l'anœstrus concomitant du kyste et permet le retour d'un cycle sexuel fonctionnel chez l'individu traité. Au plan de l'économie du troupeau, cet avantage est déterminant car d'une part il évite une réforme des vaches à haute production et d'autre part il permet une fécondation sans délais excessivement allongés.

6. Traitements de superovulation

L'efficacité zootechnique du transfert embryonnaire est principalement tributaire de la réussite du traitement de superovulation des femelles donneuses. Ce dernier consiste généralement en l'administration en milieu de phase lutéale (J12 du cycle environ) soit d'une injection unique de 2 500 UI de PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin encore appelée eCG, equine Chorionic Gonadotropin) soit d'injections répétées de FSH-P (préparation partiellement purifiée de FSH d'origine hypo-

physaire) 4 jours consécutifs à doses décroissantes (dose totale 32 mg). L'initiation précoce d'une phase folliculaire est assurée par l'administration de prostaglandine F2 alpha, 48 heures après l'injection de PMSG ou de la première injection de FSH. Ces traitements aboutissent à une réponse moyenne de douze ovulations environ et à 6-7 embryons de bonne qualité dits transférables. Ces résultats moyens, mais certainement très limitatifs de la diffusion génétique, sont en outre pénalisés par une forte variabilité (20 % de réponses insuffisantes : moins de quatre ovulations) non prévisible sur un individu donné. Ces données témoignent aussi d'un rendement médiocre du nombre de « bons » embryons par rapport à ceux collectés. De tels traitements sûrement très frustes pour modifier la régulation de la phase finale de la croissance folliculaire, aboutissent à un étalement dans le temps (plus de 24 heures) des ovulations. Le recours à l'insémination répétée à trois reprises toutes les douze heures, ne semble pas compenser de façon satisfaisante ce handicap. Une des hypothèses expliquant ce médiocre rendement est donc ce trop large étalement des ovulations et la GnRH a été un des candidats testés pour tenter de réduire ce trop grand écart de temps entre les ovulations induites.

L'ensemble des rapports ne concorde pas tous dans leurs conclusions et présentent mêmes certaines contradictions apparentes entre eux (Guay et Bedoya 1981, Prado Delgado *et al* 1984, Voss *et al* 1986). Cela résulte de la grande variabilité d'une part du matériel animal utilisé pour ces investigations (vaches ou génisses, ayant subi ou non divers traitements au préalable) et d'autre part, surtout des protocoles d'injection (nature du traitement, délai, doses, combinaison, mode d'administration, etc.). Parmi les résultats relatant un effet positif de la GnRH (ou analogue) sur la réponse au traitement de superovulation, il en est deux qui ont été effectués dans des conditions voisines (Guay et Bedoya 1981, Takahashi et Kanagawa 1984). Dans les deux cas et par comparaison aux témoins sans GnRH, le nombre d'ovulations s'est accru significativement de près du double et le nombre d'embryons de bonne qualité, dits « transférables » observés au septième jour a été lui aussi augmenté, sans que le taux de ces bons embryons ne soit modifié ($4,8 \pm 0,7$; n : 22 femelles traitées vs $2,6 \pm 0,5$; n : 19 témoins, dans l'étude japonaise). L'analyse des concentrations hormonales effectuée par Guay et Bedoya (1981) montre que s'il n'y a pas de différence dans les concentrations circulantes d'œstrogènes au cours de cette étude, la double injection de GnRH provoque un pic de LH secondaire à la décharge endogène, maintenant ensuite un niveau de base élevé pendant sept heures environ. Cet effet tend à être bénéfique sur le nombre d'ovulations et sans conséquence négative sur le taux de

bons embryons. Ceci est en outre confirmé par les concentrations de progestérone observées trois et quatre jours après les chaleurs témoignant d'un plus grand nombre de structures lutéales. Tout se passe ainsi comme si cette deuxième décharge de LH récupérait les structures folliculaires non rompues au moment de l'injection de GnRH et conduisait ainsi à un plus grand nombre d'ovulations rapprochées dans le temps par rapport à celles s'étant produites après le pic endogène de LH.

Wubishet *et al* (1986) ont renouvelé ce type d'expérience en utilisant une forme retard de la GnRH (carboxyméthyl-cellulose). L'injection de cette forme retard ne modifie pas significativement le nombre d'ovulations mais a en revanche accru le taux d'embryons dits fécondés (92 % vs 76 % chez les témoins) et a donc conduit à l'obtention d'un nombre d'embryons « transférables » plus élevé chez les femelles traitées au GnRH (9,3; n : 12 femelles) que chez les témoins (6,2; n : 13 femelles). L'absence de données sur l'évaluation de la concentration de LH empêche toute interprétation hormonale de l'étude. On observe en tout cas une contradiction manifeste entre ces résultats et ceux rapportés plus haut.

Savage *et al* (1987) plus récemment ont eu recours à un traitement classique FSH et PG F2 α suivi après 96 heures d'une dose unique de GnRH (250 μ g). Cette injection n'a pas modifié l'évolution moyenne de la LH sérique ni celle des œstrogènes. En revanche, le traitement à la GnRH a augmenté le nombre d'ovulations (estimé par le nombre de corps jaunes comptés à l'abattoir), le nombre d'embryons collectés, le nombre d'embryons fécondés et transférables. Le traitement n'a pas modifié les taux de collecte, de fécondation ou de transférabilité.

L'effet de la GnRH sur le nombre d'embryons fécondés ne se manifesterait que sur les individus aptes à une superovulation importante mais qui présenteraient un délai important entre les premières et dernières ovulations. Le mécanisme par lequel l'effet s'exercerait, reste obscur. Rien ne démontre, en particulier, que les niveaux de LH modifiés par l'injection de GnRH, interviennent. On ne peut totalement exclure un effet direct de la GnRH comme l'indique l'absence de modification des concentrations d'œstradiol.

Conclusions

L'étude pharmacologique de la GnRH sur la libération des hormones gonadotropes apparaîtrait donc univoque. L'effet clinique de GnRH semble également indiscutable dans certaines situations pathologiques lors de son administration en phase lutéale chez les « Repeat Breeders » ou au cours de

syndromes kystiques folliculaires correctement diagnostiqués. L'induction précoce de la cyclicité par GnRH chez les vaches allaitantes et tétées, exige la présence préalable, d'une concentration de progestérone artificiellement créée. Quant à l'effet éventuel de GnRH en phase folliculaire au cours de l'œstrus, son efficacité reste ambiguë, même, l'effet additionnel de GnRH dans les traitements de superovulation demeure équivoque. On ne peut donc qu'être frappé par le décalage entre les conséquences hormonales sur l'axe hypo-physo-gonadique clairement établies et les nombreuses interrogations qui subsistent quant au mode d'action thérapeutique. Il n'est pas douteux que la GnRH a d'autres actions pharmacologiques

indirectes ou directes non encore reconnues. Il est non moins certain que le mode d'administration très brutal et peu « physiologique » de ce décapeptide ou de ses analogues ne constitue peut-être pas le mode idéal d'injection.

Il apparaît donc indispensable que se poursuivent activement, des recherches physiologiques pour mieux appréhender tous les tissus cibles de l'administration exogène de GnRH, que ceux-ci soient atteints directement ou par « effet de cascade », ainsi que des recherches pharmacologiques ou galéniques visant à mieux maîtriser l'administration de cette hormone hypothalamique douée certainement de nombreuses propriétés encore inconnues.

Résumé

L'auteur présente une revue de l'action pharmacologique et thérapeutique de la gonadolibérine (GnRH) ou de ses analogues chez les bovins, espèce chez laquelle les indications apparaissent à la fois le plus clairement précisées et diverses. L'injection unique d'une dose de gonadolibérine (GnRH) comprise entre 10 et 1 500 µg entraîne une libération simultanée et accrue de lutropine (LH) et de follitropine (FSH) proportionnelle au log de la dose de celle-ci. L'évolution de la GnRH dans le plasma périphérique après son injection par voie intramusculaire est parallèle à la cinétique de la libération de LH et de FSH. Les valeurs maximales sont atteintes entre 15 et 30 minutes puis retrouvent leurs niveaux de base six heures plus tard environ. Cette libération des hormones gonadotropes entraîne la sécrétion des stéroïdes gonadiques. L'ampleur de la sécrétion des gonadotropines en réponse à la GnRH est tributaire des stéroïdes gonadiques et surrénaliens. Ces propriétés sont mises à profit chez la femelle pour traiter les animaux, 1) dénués d'activité cyclique après le part, 2) dits « Repeat Breeders », 3) dits subfertiles, 4) présentant un syndrome kystique ovarien et 5) pour améliorer les résultats de superovulation. Le problème le plus complexe reste celui de la tentative d'induction de cyclicité chez les vaches allaitant leur veau. Divers essais d'administration répétée voire pulsatile ou d'infusion ont été tentés. Les résultats dans ce cas sont encore irréguliers. Un des effets les plus spectaculaires est celui observé chez les « Repeat Breeders ». Administrée en milieu de phase lutéale, la GnRH entraîne lors de l'insémination effectuée à l'œstrus suivant ce traitement, une amélioration très significative du taux de fertilité. Ceci s'est avéré être lié à une meilleure qualité des embryons expérimentalement collectés onze jours après la fécondation. Malgré de nombreux résultats encourageants, plusieurs points relatifs à l'action thérapeutique de la GnRH demeurent ou controversés ou obscurs. Il est donc nécessaire de poursuivre encore les recherches sur cet agent hormonal pour en mieux préciser le potentiel thérapeutique en testant en particulier de nouvelles formes lentes d'administration.

Références

- Abdel Malak G, Thibier M, 1982. Plasma LH and testosterone responses to synthetic GnRH or dexamethasone - GnRH combined treatment and their relationship to semen output in bulls. *J Reprod Fert* 64:107-113
- Abdel Malak G, Thibier M, 1985. Individual variations in FSH release after a GnRH challenge and relationship with semen output in young bulls. *J Reprod Fert* 75:345-350
- Azzazi F, Krause GF, Garverick HA, 1983. Alteration of the GnRH induced LH release by steroids in *post-partum* dairy cattle. *J Anim Sci* 57:1251-1259
- Benmrad M, Stevenson JS, 1986. Gonadotropin-Releasing-Hormone and PGF2 alpha for *post-partum* dairy cows : estrous ovulation and fertility traits. *J Dairy Sci* 69:800-811
- Bentlele W, Humke R, 1976. Versuch zur Behandlung des verzögerten Folliklesprungs beim Rind mit dem synthetischen LH-FSH/RH. *Tieraerztl Umsch* 31:218-230
- Braun U, Schams D, Leidl W, 1986. Oestradiol-17β stimulates the release of LH and FSH from bovine anterior pituitary cell cultures. *J Vet Med Ser A* 33:13-20
- Britt JH, 1975. Ovulation and endocrine response after LHRH in domestic animals. *Ann Biol Anim Bioch Biophys* 15:221-231

- Cantley TC, Garverick CJ, Bierschwal CJ, Martin CE, Youngquist RS, 1975. Hormonal responses of dairy cows with ovarian cysts to GnRH. *J Anim Sci* 41:1666-1673
- Carter ML, Dierschke DJ, Rutledge JJ, Hauser ER, 1980. Effect of GnRH and calf removal on pituitary-ovarian function and reproductive performance in *post-partum* beef cows. *J. Anim Sci* 51:903-910
- Chantaraprateep P, Thibier M, 1978. Effects of dexamethasone on the responses of LH and testosterone to 2 injections of LHRH in young postpubertal bulls. *J Endocrinol* 77:389-395
- Chantaraprateep P, Thibier M, 1979. Effects of DXM and testosterone propionate on LH response to Gonadoliberin (LRH) in young post pubertal bulls. *Andrologia* 11:25-32
- Convey EM, 1973. Neuroendocrine relationships in farm animals. A review. *J Anim Sci* 37:745-747
- Convey EM, Kesner TS, Padmanabhan V, Carruthers TD, Beck TW, 1981. LHRH-induced release of LH from pituitary explants of cows killed before or after oestradiol treatment. *J Endocrinol* 88:17-25
- Fielden ED, Moller K, 1983. The effect of pre-mating injection of an analogue of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) on pregnancy rates to first insemination in dairy cattle. *NZ Soc Anim Prod* 43:59-61
- Garverick HA, Kesler DJ, Cantley TC, Elmore RG, Youngquist RS, Bierschwal CJ, 1976. Hormone response of dairy cows with ovarian cysts after treatment with hCG or GnRH. *Theriogenology* 6:413-425
- Garverick HA, Elmore RG, Vaillancourt DH, Sharp AJ, 1980. Ovarian response to GnRH in *post-partum* dairy cows. *Am J Vet Res* 41:1582-1585
- Grunert E Von, 1976. Ein Beitrag zur Ätiologie von Ovulations-Strungen beim Rind. *Dtsch Tieraerztl Wochenschr* 83:558-561
- Guay P, Bedoya M, 1981. Effects of GnRH on blood serum hormone concentrations, ovulation rates and embryo production in lactating cows treated with PMSG. *Can J Comp Med* 45:351-356
- Gunzler O, Schatzle M, Schmidt-Lindner A 1974. Studies with LH-RF (GnRH) in cattle. *Theriogenology* 1:129-130
- Gunzler O, Krieger H, Jordan E, 1976. An arose of conception of cattle by intramuscular injection of GnRH. *Berl Muench Tieraerztl Wochenschr* 89:451-453
- Hanzen Ch, 1986. Endocrine regulation of postpartum ovarian activity in cattle : a review. *Reprod Nutr Develop* 26:1219-1239
- Hinshelwood MM, Dierschke DJ, Hauser ER, 1985. Effect of suckling on the hypothalamo-pituitary axis in postpartum beef cows, independent of ovarian secretions. *Biol Reprod* 32:290-300
- Holtemoller B Von, 1981. Investigations on the use of Buserelin administered at the time of the first insemination. *Tieraerztl Umsch* 36:51-56
- Humblot P, 1985. La mortalité embryonnaire chez les bovins. In *Recherches récentes sur l'épidémiologie de la fertilité. Colloque Société Française d'Études sur la Fertilité*, pp 213-242, Masson, Paris
- Humblot P, Thibier M, 1977. Anomalies fonctionnelles de la reproduction chez la vache. In *Physiologie et Pathologie de la Reproduction. Journées ITEB-UNCEIA*, pp 66-88, ITEB, Paris
- Humblot P, Thibier M, 1980. Progesterone monitoring of oestrous dairy cows and subsequent treatment with a prostaglandin F_{2α} analog or GnRH. *Am J Vet Res* 41:1762-1766
- Humblot P, Thibier M, 1981a. Utilisation de schémas thérapeutiques dans un programme de contrôle de l'infécondité dans un troupeau de vaches laitières. *Recl Med Vet* 157:91-104
- Humblot P, Thibier M, 1981b. Effect of GnRH treatment during the midluteal phase in Repeat Breeder cows. A preliminary report. *Theriogenology* 16:375-378
- Irvin MJ, Zaid AA, Day BN, Garverick HA, 1981. GnRH induced LH release in suckled beef cows. The effects of days postpartum and E2-17β concentrations on the release of LH following administration of GnRH. *Theriogenology* 15:443-448
- Jagger JP, Peters AR, Lamming GS, 1987. Hormones responses to low-dose GnRH treatment in postpartum beef cows. *J Reprod Fertil* 80:263-269
- Kaltenbach CC, Dunn TG, Kiser PE, Corah LE, Akbar AM, Niswender GD, 1974. Release of FSH and LH in beef heifers by synthetic gonadotropin-releasing-hormone. *J Anim Sci* 38:357-362
- Kazmer GW, Barnes MA, Hadman RD, Dickey JF, 1981. Endogenous hormone response and fertility in dairy heifers after treatment with Lutalyse and GnRH. *Theriogenology* 16:575-585
- Kesler DJ, Garverick HA, Youngquist RS, Elmore RG, Bierschwal CJ, 1977. Effect of days postpartum and endogenous reproductive hormones on GnRH-induced LH release in dairy cows. *J Anim Sci* 46:797-803
- Kesler DJ, Garverick HA, Youngquist RS, Elmore RG, Bierschwal CJ, 1978a. Ovarian and endocrine responses and reproductive performance following GnRH treatment in early postpartum dairy cows. *Theriogenology* 9:363-369
- Kesler DJ, Garverick HA, Caudle AB, Bierschwal CJ, Elmore RG, Youngquist RS, 1978b. Clinical and endocrine responses of dairy cows with ovarian cysts to GnRH and PGF_{2α}. *J Anim Sci* 46:719-725
- Kesler DJ, Weston PG, Pimentel LA, Troxel TR, Vincent DL, Hixon JE, 1981. Diminution of the *in vitro* response to LH by *corpora lutea* induced by GnRH treatment of postpartum suckled beef cows. *J Anim Sci* 53:749-754
- Kittok RJ, Britt JH, Convey EM, 1973. Endocrine response after GnRH in luteal phase cows and cows with ovarian follicular cysts. *J Anim Sci* 38:985-989
- Lacroix A, Pelletier J, 1979. LH and testosterone release in developing bulls following LH-RH treatment. Effect of gonadectomy and chronic testosterone propionate pretreatment. *Acta Endocrinol* 91:719-729

- Lagneau F, 1981. Infertilité des vaches à chaleurs normales. *Recl Med Vet* 157:117-131
- Lamming GE, Wathes DC, Peters AR, 1981. Endocrine patterns of the postpartum cow. *J Reprod Fertil (suppl 30)*:155-170
- Lee CN, Maurice E, Ax RL, Pennington JA, Hoffman WF, Brown MD, 1983. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone administered at the time of artificial insemination of heifers and postpartum and repeat breeder dairy cows. *Am J Vet Res* 44:2160-2163
- Leidl W, Bostedt H, Lamprecht W, Prinzen R, Wendt V, 1979. The influence of GnRH and HCG on the time of ovulation in cows artificially inseminated. *Tieraerztl Umsch* 34:546-555
- Leung K, Padmanabhan V, Spicer LJ, Tucker HA, Short RE, Convey EM, 1986. Relationship between pituitary GnRH binding sites and pituitary release of gonadotropins in postpartum beef cows. *J Reprod Fertil* 76:53-63
- Li PS, Wagner WC, 1983. *In vivo* and *in vitro* studies on the effect of adrenocorticotrophic hormone or cortisol on the pituitary response to GnRH. *Biol Reprod* 29:29-37
- Lokhande S, Massenet C, Humblot P, Thibier M, 1981. Lack of luteolytic effect of GnRH with therapeutic and repeated doses in dairy cows. *Ann Rech Vet* 12:353-362
- Lucy MC, Stevenson JS, 1986. GnRH at estrus : LH, Estradiol and progesterone during the periestrual and postinsemination periods in dairy cattle. *Biol Reprod* 35:300-311
- Malven PV, 1984. Pathophysiology of the puerperium : Definition of the problem. In 10th Int Congr Anim Reprod and AI, Vol 4, p III.1
- Malven PV, Parfet JR, Gregg DW, Allrich RD, Moss GE, 1986. Relationships among concentrations of four opioid neuropeptides and luteinizing hormone in neural tissues of beef cows following early weaning. *J Anim Sci* 62:723-733
- Mauleon P, Mariana JC, 1977. Oogenesis and folliculogenesis. In Cole and Cupps (Eds) Reproduction in domestic animals, pp 175-202. Academic Press, New York
- Milvae RA, Murphy BD, Hansel W, 1984. Prolongation of the bovine estrous cycle with a GnRH analog. *Biol Reprod* 31:664-670
- Moller K, Fielden ED, 1981. Pre-mating injection of an analogue of gonadotropin releasing hormone (GnRH) and pregnancy rates to first insemination. *NZ Vet J* 29:214-215
- Nakao T, Narita S, Tanaka K, Hara H, Shirakawa J, Noshiro H, Saga N, Tsunoda N, Kawata K, 1983. Improvement of first service pregnancy rate in cows with GnRH analog. *Theriogenology* 20:111-119
- Nawito M, Schallenberger E, Schams D, 1977. Release of lutropin (LH) and follitropin (FSH) in cattle after administration of a new gonadoliberin (GnRH) analogue in comparison with the gonadoliberin decapeptide. *Theriogenology* 7:277-287
- Parfet JR, Marvin CA, Allrich RD, Diekman MA, Moss GE, 1986. Anterior pituitary concentrations of gonadotropins, GnRH receptors and ovarian characteristics following early weaning in beef cows. *J Anim Sci* 62:717-722
- Peters AR, 1985. Studies of hormone patterns during the œstrus cycle of beef cows. *Reprod Nutr Develop* 25:919-927
- Peters AR, Lamming GE, 1984. Reproductive activity of the cow in the postpartum period. 2. Endocrine patterns and induction of ovulation. *Br Vet J* 140:269-280
- Peters AR, Pimentel MG, Lamming GE, 1985. Hormone responses to exogenous GnRH pulses in postpartum dairy cows. *J Reprod Fertil* 75:557-565
- Peters AR, Jagger JP, Lamming GE, 1986. Effects of GnRH administration in the prepubertal heifer and postpartum cow. In Proc XIVth World Buiatrics Congress (Dublin, 1986). 2:877-881
- Peterson JE, Nett TM, 1976. Clearance of Gonadotropin-Releasing hormone in beef heifers after intramuscular or intravenous administration. *J Anim Sci* 43:1261-1269
- Petit M, Chupin D, Pelot J, 1977. Analyse de l'activité ovarienne des femelles bovines. In Physiologie et Pathologie de la Reproduction. Journées ITEB-UNCEIA, 22-28, ITEB, Paris
- Prado Delgado AR, Elsden RP, Seidel GE, 1984. Effects of GnRH on response to superovulation in cattle. *Theriogenology* 21:254 (Abstr)
- Rechenberg WV, Sandow J, Klatt P, 1986. Effect of long-term infusion of an LH-RH agonist on testicular function in bulls. *J Endocrinol* 109:R9-R11
- Riley GM, Peters AR, Lamming GE, 1981. Induction of pulsatile LH release, FSH release and ovulation in postpartum acyclic beef cows by repeated small doses of GnRH. *J Reprod Fertil* 63:559-563
- Roberts SJ, 1971. Veterinary obstetrics and genital diseases. Vol 1, 2th Ed, New York
- Roche JF, 1975. Control of time of ovulation in heifers treated with progesterone and gonadotrophin-releasing hormone. *J Reprod Fertil* 43:471-477
- Rodger LD, Stormshak F, 1986. GnRH-induced alteration of bovine *corpus luteum* function. *Biol Reprod* 35:149-156
- Saumande J, Humblot P, Thibier M, 1978a. Pathologie du kyste ovarien chez la femelle domestique. Symptomatologie et diagnostic. *Bull Soc Vet Prat Fr* 62:681-699
- Saumande J, Humblot P, Thibier M, 1978b. Traitements. État actuel et perspective. *Bull Soc Vet Prat Fr* 62:719-743
- Savage NC, Howell W, Mapletoft RJ, 1987. Superovulation in the cow using estradiol-17 β or GnRH in conjunction with FSH-P. *Theriogenology* 27:383-394

- Schallenger E, 1985. Gonadotropins and ovarian steroids in cattle. 3. Pulsatile changes of gonadotropin concentrations in the jugular vein postpartum. *Acta Endocrinol* 109:37-43
- Schams D, Butz HD, 1972. Zeitliche Beziehungen zwischen Bruntsymptomen elektrischen, Widerstandsveränderungen des Vaginalsekrets, proovulatorischer Ausschüttung des Luteinisierung-Hormons und Ovulation beim Rind. *Zuchthygiene* 7:49-56
- Schams D, Hofer F, Schallenger E, Hartl M, Karg H, 1974. Pattern of LH and FSH in bovine blood plasma after a synthetic GnRH. *Theriogenology* 1:137-154
- Schels HF, Mostafawi D, 1978. The effect of GnRH on the pregnancy rate of artificially inseminated cows. *Vet Rec* 103:31-32
- Sequin BE, Convey EM, Oxender WD, 1976. Effect of GnRH and hCG in cows with ovarian follicular cysts. *Am J Vet Res* 37:153-157
- Sequin BE, Oxender WD, Britt JH, 1977. Effect of hCG and GnRH on *corpus luteum* function and estrous cycle duration in dairy heifers. *Am J Vet Res* 38:1153-1156
- Smith JF, Payne E, Tervit HR, McGowan LT, Fairclough R, Goold PG, 1981. The effect of suckling upon the endocrine changes associated with anoestrus in identical twin dairy cows. *J Reprod Fertil (Suppl 30):241-249*
- Smith MF, Lishman AW, Lewis GS, Harms PG, Eilersiek MR, Inskeep EK, Wiltbank JN, Amoss MS, 1983. Pituitary and ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone, calf removal and progestagen in anoestrous beef cows. *J Anim Sci* 57:418-424
- Smith VG, Chenault JR, McAllister JF, Lauderdale JW, 1987. Response of postpartum beef cows to exogenous progestogens and gonadotropin releasing hormone. *J Anim Sci* 64:540-551
- Spicer LJ, Convey EM, Tucker HA, Echternkamp SE, 1986a. Effects of intermittent injections of LHRH on secretory patterns of LH and FSH and ovarian follicular growth during postpartum anovulation in suckled beef cows. *J Anim Sci* 62:1317-1323
- Spicer LJ, Convey EM, Tucker HA, Echternkamp SE, 1986b. Effects of intermittent injections of LHRH on specific binding of ¹²⁵I-labeled gonadotropins to granulosa and theca, and concentrations of steroids in serum and ovarian follicles during postpartum anovulation in suckled beef cows. *J Anim Sci* 62:1324-1331
- Stevenson JP, Call EP, 1983. Influence of early estrus, ovulation and insemination on fertility in postpartum Holstein cows. *Theriogenology* 19:367-375
- Stevenson JS, Schmidt MK, Call EP, 1984. Gonadotropin-Releasing hormone and conception of Holsteins. *J Dairy Sci* 67:140-145
- Takahashi Y, Kanagawa H, 1984. Effects of LHRH analogue on the ovulation rate and embryo quality in heifers superovulated with PMSG and PGF₂ alpha. *Jpn J Vet Res* 32:183-189
- Tannen KJ, Convey EM, 1977. GnRH-induced change in serum LH, testosterone and androstenedione in bulls, steers and heifers given testosterone. *J Anim Sci* 44:1080-1087
- Thibier M, 1976. Le cycle sexuel des mammifères domestiques. *Econ Med Anim* 17:117-134
- Thibier M, 1978. Influence of Dexamethasone on LH and testosterone concentrations following gonadolibérin (LH-RH) treatment in young post pubertal bulls. In Fabbrini A, Steinberger E, (eds), *Recent progress in Andrology*. Vol. 14, pp 331-335, Academic Press, New York
- Thibier M, 1981a. Anatomie de l'appareil génital et physiologie de l'activité sexuelle chez la femelle de mammifères domestiques. *Techniques Agricoles – Reproduction* (3142):11 pages
- Thibier M, 1981b. Hormonologie de la reproduction. Un nouveau concept : la régulation endocrine par modulation de fréquence. *Recl Med Vet* 157:15-28
- Thibier M, 1982. La gonadolibérine (GnRH) et son utilisation pour l'induction de la reprise de cyclicité postpartum chez la vache. In *La reproduction des bovins*. Journées ITEB-UNCEIA Paris, 35-51, ITEB, Paris
- Thibier M, Rolland O, 1976. The effect of Dexamethasone (DXM) on circulating testosterone (T) and luteinizing hormone (LH) in young postpubertal bulls. *Theriogenology* 5:53-60
- Thibier M, Goffaux M, 1986. Fécondité et fertilité dans l'espèce bovine : Démarche épidémiologique. In *Recherches récentes sur l'épidémiologie de la fertilité*. Société Française d'Étude de la Fertilité, 101-127, Masson, Paris
- Thibier M, Steffan J, 1985. Les métrites dans la pathologie du postpartum chez la vache laitière. Épidémiologie et cyclicité. In *Journées de la Société Française de Buïatrie, Mieux connaître, comprendre et maîtriser la fécondité bovine*, Vol 1, 157-183, Société Française de Buïatrie, Maisons-Alfort.
- Thibier M, Craplet C, Parez M, 1973. Les progestogènes naturels chez la vache. *Recl Med Vet* 149:1181-1203
- Thibier M, Mialot JP, Chaffaux S, 1977a. L'infécondité individuelle chez la vache. 1 Protocole d'examen et établissement d'un diagnostic étiologique. *Recl Med Vet* 153:887-898
- Thibier M, Petit M, Humblot P, 1977b. Use of progesterone concentrations in peripheral plasma or milk in cattle herd management. In Sreenan JM (ed) *Control of Reproduction in the cow*. EEC Seminar, 576-595. Martinus Nijhof, La Haye
- Thibier M, Attonat JM, Ghozlane F, 1982. Le programme d'action vétérinaire intégré de reproduction (PAVIR). *J Soc Stat Paris* 123:175-184
- Thibier M, Gouffe D, Jean O, Valognes J, Daunizeau A, Humblot P, 1985. Enhancing the rate of recovery and quality of the embryos in repeat breeding cows by using a GnRH analogue injection at mid-luteal phase prior to breeding. *Theriogenology* 24:725-736

- Troxel TR, Kesler DJ, 1984. The effect of progestin and GnRH treatments on ovarian function and reproductive hormone secretions of anestrous postpartum suckled beef cows. *Theriogenology* 21 :699-711
- Vincent DL, Kinser AR, Kesler DJ, 1984. The effect of method of administration on ovarian responses of seasonally anestrous ewes administered GnRH. *Anim Reprod Sci* 6:267-275
- Vorstermans JPM, Walton JS, 1985. Effect of intermittent injections of GnRH at various frequencies on the release of LH and ovulation in dairy cows. *Anim Reprod Sci* 8:335-347
- Voss HJ, Allen S, Aquadro P, Foote RH, 1986. Incorporation of a GnRH analog into a superovulatory regimen for dry Holstein cows. *Theriogenology* 25:210 (Abstr)
- Walters DL, Schallenberger E, 1984. Pulsatile secretion of gonadotropins, ovarian steroids and ovarian oxytocin during the preovulatory phase of the oestrous cycle in the cow. *J Reprod Fertil* 71:503-512
- Walters DL, Kaltenbach CC, Dunn TG, Short RE, 1982a. Pituitary and ovarian function in postpartum beef cows. 1. Effect of suckling on serum and follicular fluid hormones and follicular gonadotropin receptors. *Biol Reprod* 26:640-646
- Walters DL, Short RE, Convey EM, Staigmiller RB, Dunn TG, Kaltenbach CC, 1982b. Pituitary and ovarian function in postpartum beef cows. 3. Intermittent small-dose injections of GnRH. *Biol Reprod* 26:655-662
- Webb R, Lamming GE, Haynes NB, Hap HD, Mauns JG, 1977. Response of cyclic and postpartum suckled cows to injections of synthetic LH-RH. *J Reprod Fertil* 50:203-210
- Whisnant CS, Kiser TE, Thompson FN, Barb CR, 1986. Opioid inhibition of LH secretion during the postpartum period in suckled beef cows. *J Anim Sci* 63:1445-1448
- Whitmore HL, Tyler WJ, Casida LE, 1974. Effects of early postpartum breeding in dairy cattle. *J Anim Sci* 38:339-346
- Williams GL, Kotwica J, Slinger WD, Ilson DK, Tilton JE, Johnson LJ, 1982. Effect of suckling on pituitary responsiveness to GnRH throughout the early postpartum period of beef cows. *J Anim Sci* 54:594-602
- Williams GL, Talarera F, Peterson BJ, Kirsch JD, Tilton JE, 1983. Coincident secretion of FSH and LH in early postpartum beef cows : Effects of suckling and low level increases of systemic progesterone. *Biol Reprod* 29:362-373
- Wubishet A, Graves CN, Spahr SL, Kesler DJ, Favero RJ, 1986. Effects of GnRH treatment on superovulatory responses of dairy cows. *Theriogenology* 25:423-427
- Zaied AA, Garverick HA, Bierschwal CJ, Elmore RG, Youngquist RS, Sharp AJ, 1980. Effect of ovarian activity and endogenous reproductive hormones on GnRH-induced ovarian cycles in postpartum dairy cows. *J Anim Sci* 50:508-513
- Zolman J, Convey EM, 1973. GnRH : Effect on serum FSH and androgens in bulls. *J Anim Sci* 37:344-345 (Abstr.)
- Zolman J, Convey EM, Britt JH, 1974. Relationships between the LH response to GnRH and endogenous steroids. *J Anim Sci* 39:355-359