

Propriétés physiologiques de la gonadolibérine (GnRH) (*)

CH. HANZEN

*Service d'Obstétrique et des Troubles de la Reproduction
Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Liège,
Rue des Vétérinaires 45
B-1070 Bruxelles (Belgique)*

RESUME

La GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) encore appelée gonadolibérine est un décapeptide synthétisé dans l'hypothalamus. De nombreux analogues agonistes et antagonistes ont été élaborés. Des récepteurs à la GnRH ont été mis en évidence au niveau de l'hypophyse, de l'ovaire et du testicule. La GnRH agit essentiellement sur les cellules hypophysaires responsables de la synthèse et de la libération des hormones LH (Luteotropic Hormone) et FSH (Follicle Stimulating Hormone). La réponse hypophysaire dépend davantage de la nature de l'imprégnation hormonale (progestérone vs œstrogènes), de la dose et de la forme sous laquelle la GnRH est injectée que de la voie d'administration. Chez les rongeurs et dans l'espèce humaine à la différence de l'espèce bovine, des injections répétées de GnRH induisent une modification des concentrations plasmatiques de la progestérone. Il est possible que dans ces espèces, la GnRH soit impliquée dans la lutéolyse et donc la régulation du cycle sexuel.

MOTS-CLES : GnRH, analogues de la GnRH, hypothalamus, hypophyse.

(*) Travail réalisé dans le cadre d'une étude épidémiologique de l'infécondité bovine. Recherche subsidiée par l'I.R.S.I.A. (Institut pour l'encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et dans l'Agriculture).

Manuscrit déposé le 05/10/1987.

INTRODUCTION

L'infertilité constitue un facteur d'en-trave majeur à la rentabilité des exploita-tions bovines.

Les connaissances relatives à la physio-pathologie de la reproduction bovine se sont considérablement élargies ces der-nières années. Il en a résulté la mise au point de nouvelles thérapeutiques sus-ceptibles de résoudre des problèmes spé-cifiques de reproduction.

A cet égard, la gonadolibérine offre de réelles perspectives. Il nous est apparu opportun d'en rappeler les caractéristi-ques et potentialités thérapeutiques es-sentielles, condition préalable indispen-sable à son utilisation optimale.

1. Synthèse et structure de la GnRH

La GnRH ou Gonadotrophin releasing hormone encore appelée Gonadolibérine ou Gonadoréline ou LH-RH ou LH-

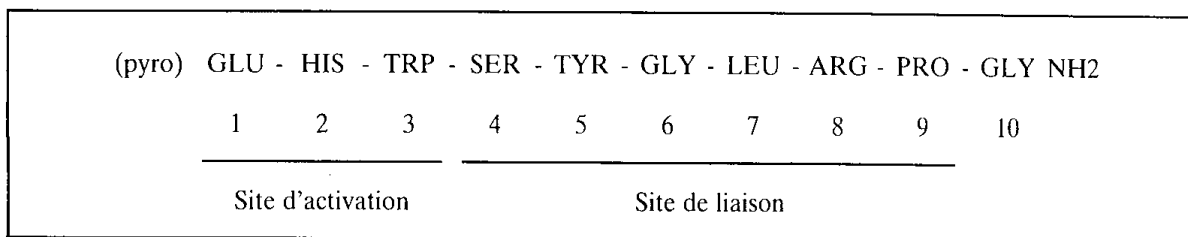
FSH/RH est une neuro-hormone de na-ture peptidique (Burgus et coll. 1971, Schally et coll. 1971), synthétisée au ni-veau de la zone antérieure de l'hypotha-lamus (Setalo et coll. 1976, Kawano et Daikoku 1981).

La nature pulsatile de la sécrétion de la GnRH a été démontrée par Clarke et Cummins (1982) chez la brebis et par Knobil (1980) et par Wildt et coll. (1981) chez le singe. Un pic apparaît toutes les heures environ. La libération de la GnRH est notamment contrôlée par les hormones stéroïdiennes d'origine gona-dique. Ces hormones influencent l'action des neurotransmetteurs au niveau des neurones hypothalamiques (Kalra et Kalra 1983).

La demi-vie de la GnRH est de quel-ques minutes (Schally 1978, Tixier-Vidal et Gourdjji 1981).

Comportant 10 acides aminés, la struc-ture de la GnRH (Fig. 1) est commune à toutes les espèces de mammifères étu-diées (King et Millar 1980).

Figure 1 : Structure chimique de la GnRH



La relative simplicité de sa structure en a rendu facile non seulement la synthèse mais également la mise au point de plus de 300 analogues agonistes et antagonis-tes dont les applications pratiques s'élar-gissent chaque jour davantage (Fraser 1982, Lecamte 1984).

C'est surtout la substitution de l'acide aminé en position 6 et/ou la suppression de l'acide aminé en position 10 et son remplacement par des molécules telles l'éthylamide, la propylamide et la cyclo-propylamide qui donnent naissance de façon cumulative à des COMPOSÉS

1980). Le rôle exact de ces récepteurs gonadiques reste à démontrer (Sandow 1983). Il est difficile en effet de concilier la présence de très faibles concentrations de GnRH dans le sang périphérique et ses effets gonadiques.

Le nombre de récepteurs hypophysaires de la GnRH dépend de la GnRH elle-même (phénomène d'auto-régulation observé également au niveau gonadique pour les hormones hypophysaires) mais aussi des stéroïdes sexuels tels l'œstradiol et la progestérone qui manifestent cet effet par une action sur la synthèse de la GnRH (Sandow 1983). Au cours du proœstrus, une corrélation positive étroite entre les concentrations d'œstradiol circulant et le nombre de récepteurs hypophysaires a été observée (Ferland et coll. 1981). Par la suite et par un mécanisme non encore précisé mais dans lequel interviendrait probablement le nombre de récepteurs occupés (Smith-White et Ojeda 1982) ou l'accélération du processus d'internalisation (Clayton et Catt 1981), le nombre de récepteurs hypophysaires de la GnRH diminue lorsque la

concentration d'œstradiol augmente sous l'effet de la FSH.

Le mécanisme d'action de la GnRH comprend tout à la fois des événements membranaires et intra-cellulaires (Tableau 2).

La fixation spécifique de la GnRH à un récepteur membranaire peptidique (Clayton et Catt 1981) constitue la première étape indispensable à son effet hypophysaire. Elle requiert la présence d'au moins 6 acides aminés (4 à 9) (Sandow et coll. 1982) (Fig. 1). Une fois les récepteurs reconnus (1) et occupés (2), ils sont activés (3) et, à condition que les acides aminés 1 à 3 n'aient pas été modifiés (Schally et coll. 1980, Sandow et coll. 1982) (Fig. 1), se rassemblent en agrégats (4) (Gregory et coll. 1982). Une vésicule se forme (5) et la GnRH ou ses analogues se fixent ensuite sur l'appareil de Golgi puis sur les granules sécrétoires et les lysosomes (Duello et coll. 1983). L'élimination dans le milieu extra-cellulaire de gonadotropines (6a) dépend de l'intervention du Ca et de la calmodu-

Tableau 2
Mécanisme d'action hypophysaire de la GnRH

EVENEMENTS MEMBRANAIRES (RECEPTEURS)	1. Reconnaissance du récepteur 2. Occupation du récepteur extracellulaire 3. Couplage GnRH - récepteur et désensibilisation 4. Formation d'agrégats
EVENEMENTS CELLULAIRES	5. Formation de vésicules 6a. Excrétion selon un mode pulsatile 6b. Internalisation et dégradation

Tableau 1
Principaux agonistes du GnRH (PERRIN et coll. 1980, HSEUH et coll. 1983)

COMPOSE	CAPACITE DE LIAISON	ACTIVITE BIOLOGIQUE IN VITRO
GnRH	1	1
(D Trp6) GnRH	10	36
(D Trp6, Pro9-éthylamide) GnRH	15	144-155
(D-Ala6) GnRH	4	3,7
(D Ala6, Pro9-éthylamide) GnRH	8	14
(D Leu6) GnRH	3	3,2
(D Leu6, Pro9-éthylamide) GnRH	12	15
(D Leu6 (N Me) Leu7, Pro9-éthylamide) GnRH	—	12
(D Ser (t But) 6, Pro9-éthylamide) GnRH	—	190

AGONISTES doués d'une plus grande activité biologique et d'une plus grande affinité pour le récepteur (tableau 1) (Monahan et coll. 1973, COY et coll. 1974). Ainsi le (D-Ser (But) 6, Pro9 Ethylamide)-GnRH nonapeptide largement utilisé en médecine vétérinaire a une activité 190 fois supérieure à celle du composé naturel.

Les analogues du GnRH sont actifs par voie intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire, orale, intravaginale, intrarectale et intranasale (Schally et coll. 1978, 1980). Leur pouvoir d'activité dépend néanmoins de l'espèce animale étudiée (Hahn et coll. 1984).

Une ACTIVITE ANTAGONISTE de type compétitif, est obtenue par le remplacement des trois premiers mais surtout du deuxième acide aminé. Ces composés antagonistes possèdent donc la structure nécessaire à leur fixation sur le récepteur mais sont dépourvus de la partie indispensable pour l'induction d'une réponse physiologique (Schally et Kastin 1971).

Les agonistes et antagonistes de la GnRH sont l'objet d'intensives recher-

ches visant notamment en ce qui concerne ces derniers à leur utilisation comme moyens contraceptifs en médecine humaine (SCHALLY 1983). Ils produisent leurs effets anticonceptionnels par des mécanismes aboutissant au dérèglement de la fonction hypophyso-gonadique, à la dépression de la stéroïdogénèse et à l'inhibition des organes cibles tant mâle que femelle.

2. MECANISME D'ACTION DE LA GNRH

A l'image d'autres hormones, la GnRH agit par l'intermédiaire de récepteurs.

Des récepteurs à la GnRH ont été décrits au niveau de l'hypophyse humaine (Clayton et Huhtaniemi 1982), ovine (Wagner et coll. 1979) et bovine (Clayton et coll. 1978) et, mais en concentration plus faible (Clayton et Catt 1981) et variable selon les espèces, au niveau de l'ovaire et du testicule (Clayton et coll. 1980, Paull et coll. 1981, Hsueh et Jones 1981, Pieper et coll. 1981, Reeves et coll. 1982, Sharpe et Fraser

line (Conn et coll. 1981b). L'internalisation (6b), étape non obligatoire à l'activation de la libération des gonadotropines (Conn et coll. 1981a), est le préalable à la dégradation enzymatique de la GnRH au niveau de la membrane cellulaire (Sandow et Clayton 1983).

3. Propriétés de la GnRH

La GnRH interfère avec l'action de la LH et de la FSH au niveau ovarien et testiculaire (Sharpe 1982).

Mais son activité s'exerce essentiellement sur l'ante-hypophyse et plus particulièrement sur les cellules responsables de la synthèse et de la libération de la LH (Luteotrophic Hormone) et de la FSH (Follicle Stimulating Hormone) (Schally 1978). L'existence d'un effet spécifique sur la libération de la FSH a été proposée (Coutifaris et Chappel 1983). Cette action dépend tout à la fois du nombre de récepteurs à la GnRH disponibles (phénomène d'auto-régulation), de l'intensité de sa dégradation cellulaire (Sandow 1983) et de la présence ou non du couplage stimulus-sécrétion (NOTION DE DESENSIBILISATION). La réponse hypophysaire dépend non seulement du caractère pulsatile de la libération de la GnRH mais également de la fréquence et de l'amplitude des pics. Ainsi, une fréquence faible induit davantage une libération de la FSH et une augmentation du rapport FSH/LH tandis qu'une fréquence élevée stimule plus la libération de la LH et donc une diminution du rapport FSH/LH (Wise et coll. 1979, Wildt et coll. 1981).

L'administration intermittente de petites doses de GnRH stimule de la libéra-

tion des gonadotropines alors que des doses plus fortes désensibilisent l'hypophyse et en réduisent la libération gonadotrope malgré l'injection ultérieure de GnRH (Belchetz et coll. 1978, Sandow et coll. 1978, Heber et Swerdloff 1981). Ce phénomène de désensibilisation peut se définir comme une perte de sensibilité de l'hypophyse au GnRH sans que le nombre de récepteurs s'en trouve nécessairement diminué (Sandow 1983). Cette propriété également présentée par les gonadotropines au niveau ovarien et testiculaire protège en fait la glande d'une hyperstimulation.

4. Implications thérapeutiques

La connaissance du mode d'action et des effets hypophysaires de la GnRH ou de ses analogues permettent de proposer plusieurs champs d'application thérapeutique possible en médecine vétérinaire : l'induction d'une activité ovarienne après le vêlage, le traitement des kystes folliculaires, l'induction de l'ovulation chez les repeat-breeders et leur utilisation conjointe avec des agents pharmacologiques inducteurs de l'œstrus.

L'utilisation de la GnRH ou de ses analogues peut être envisagée selon deux modalités thérapeutiques.

La première fait appel à l'injection unique ou répétée à 10 jours d'intervalle de la GnRH. Il a été démontré que l'injection unique de 100 à 1000 mcg par animal entraîne une libération de la LH endéans les 30 minutes, la réponse étant maximale deux heures environ après l'injection de la GnRH et persiste pendant 4 à 5 heures (Kaltenbach et coll. 1974, Schams et coll. 1974, Seguin et coll. 1976, Peterson et Nett 1976, Jackson et Furr

1983, Jensen et coll. 1983) soit 1 à 2 heures de moins que le pic pré-ovulatoire normalement observé de la LH (Schams et Karg 1969, Chenault et coll. 1975, Dobson 1978, Rahe et coll. 1980). Ni l'aspect ni l'amplitude de la libération des hormones LH et FSH ne sont affectés par la voie d'administration (IV, IM) de la GnRH (Peterson et Nett 1976).

La réponse hypophysaire dépend de plusieurs facteurs.

- La progestérone inhibant à l'inverse des œstrogènes la libération de l'hormone LH, la réponse hypophysaire à l'injection de la GnRH sera plus faible en phase diœstrale qu'œstrale (Kaltenbach et coll. 1974, Schams et coll. 1974).
- L'amplitude du pic observé est en corrélation positive, au-delà d'un certain seuil minimal, avec la dose de GnRH injectée (Echterkamp 1978, Jackson et Furr 1983, Jensen et coll. 1983). L'absence de différence rapportée par certains auteurs (Fonseca et coll. 1980, Wetteman et coll. 1982), pourrait être imputée à un dysfonctionnement ovarien tel la présence d'un kyste folliculaire (Madej et coll. 1980, Pedersen 1982).
- La forme sous laquelle la GnRH est injectée exerce également une influence qui n'a cependant pas été unanimement relevée (Wetteman et coll. 1982).
Ainsi, l'administration de la GnRH dissoute dans 2 % de carboxyméthylcellulose (CMC) augmente non seulement l'intervalle entre l'injection et l'obtention du pic mais aussi la durée

de la libération (Troxel et coll. 1980, Kesler et Vincent 1980, Troxel et coll. 1984).

La seconde modalité thérapeutique consiste en l'administration répétée (pendant 2 à 6 jours) et fréquente (toutes les 1 à 4 heures) d'une faible dose de GnRH (0,25 à 5 mcg). Elle tire sa raison d'être dans le mécanisme pulsatile de la libération de la GnRH. Pour des raisons pratiques, ce type d'utilisation en médecine vétérinaire se conçoit à ce jour uniquement dans un cadre expérimental.

Ce protocole d'injection a été utilisé avec succès pour induire la puberté chez le singe (Wildt et coll. 1982, Knobil 1981) ou l'œstrus chez la brebis en anœstrus saisonnier (McLeod et coll. 1982) ou chez la vache après le vêlage (Edwards et coll. 1983, Riley et coll. 1981, Vorstemans et coll. 1981, Walters et coll. 1982). En médecine humaine, ce type d'administration constitue une méthode efficace pour induire l'ovulation chez des patientes infertiles (Sutherland et coll. 1984).

Des injections répétées ou la perfusion continue de GnRH peuvent entraîner un état réfractaire de l'hypophyse (Kinder et coll. 1975, Lokhande et coll. 1981, Lofstedt et coll. 1981). L'injection quotidienne pendant 5 jours de 1 mg de GnRH soit une dose totale de 7 mcg par Kg, ne modifie pas les concentrations plasmatiques de progestérone pendant la durée des injections chez la vache (Lokhande et coll. 1981). Des résultats opposés ont été observés chez les rongeurs à la dose de 1 mg/kg (Hsueh et coll. 1980) et dans l'espèce humaine à la dose de 10 mcg/kg (Lemay et coll. 1979).

BIBLIOGRAPHIE

- BELCHETZ P.E., PLANT T.M., NAKAI Y., KEOGH E.J., KNOBIL E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*, 1978, **202**, 631-632.
- BURGUS R., BUTCHER M., LING N., MONAHAN M., RIVER J., FELLOWS M., AMOSS M., BLACKWELL R., VALE W., GUILLEMIN R. Structure moléculaire du facteur hypothalamique (LRF) d'origine ovine contrôlant la sécrétion de l'hormone gonadotrope hypophysaire de luteinisation (LH). *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1971, **273**, 1611-1615.
- CHENAULT J.R., THATCHER W.W., KALRA P.S., ABRAMS R.M., WILCOX C.J. Transitory changes in plasma progestins, estradiol and luteinizing hormone approaching ovulation in the bovine. *J. Dairy Sci.*, 1975, **58**, 709.
- CLARKE I.J., CUMMINS J.T. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology*, 1982, **111**, 1737-1741.
- CLAYTON R.N., SHAKESPEAR R.A., MARSHALL J.C. LHRH binding to purified pituitary plasma membrane: absence of adenylate cyclase activation. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1978, **11**, 63-69.
- CLAYTON R.N., KATIKINEMI M., CHAN V., DUFAU M.I., CATT K.J. Direct inhibition of testicular function by gonadotropin-releasing hormone: mediation by specific gonadotropin-releasing hormone receptors in interstitial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 4459-4463.
- CLAYTON R.N., CATT K.J. Gonadotropin-releasing hormone receptors. Characterization, physiological regulation and relationship to reproductive function. *Endocr. Rev.*, 1981, **2**, 186-209.
- CLAYTON R.N., HUHTANIEMI I.T. Absence of gonadotropin-releasing hormone receptors in human gonadal tissue. *Nature*, 1982, **299**, 56-59.
- CONN P.M., SMITH Q.G., ROGERS D.C. Stimulation of pituitary gonadotropin release does not require internalisation of gonadotropin-releasing hormone. *J. Biol. Chem.*, 1981, **256**, 1098-1100.
- CONN P.M., CHAFOULEAS J.G., ROGERS D., MEANS A.R. Gonadotropin releasing hormone stimulates calmodulin redistribution in rat pituitary. *Nature*, 1981, **292**, 264-265.
- COUTIFARIS C., CHAPPEL S.C. Involvement of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone in the regulation of the estrous follicle-stimulating hormone surge in the female golden hamster. *Endocrinology*, 1983, **113**, 563-568.
- COY D.H., COY E.J., SCHALLY A.V., VICHEZ-MARTINEZ J.A., DEBELJUK L., CARTER W.H., ARIMURA A. Stimulatory and inhibitory analogs of luteinizing hormone releasing hormone. *Biochemistry*, 1974, **13**, 323-326.
- DOBSON H. Plasma gonadotrophins and œstradiol during œstrus in the cow. *J. Reprod. Sci.*, 1978, **52**, 51-53.
- DUELLO T.M., NETT T.M., FARQUHAR M.G. Fate of gonadotropin releasing hormone agonist internalized by rat pituitary gonadotrophs. *Endocrinology*, 1983, **112**, 1-9.
- ECHTERKAMP S.E. Stimulation of estrogen and luteinizing hormone secretion in postpartum beef cows. *J. Anim. Sci.*, 1978, **47**, 521-531.
- EDWARDS S., ROCHE J.F., NISWENDER G.D. Response of suckling beef cows to multiple low dose injections of GnRH with or without progesterone pretreatment. *J. Reprod. Fert.*, 1983, **69**, 65-72.
- FERLAND L., MARCHETTI B., SEGUIN C., LEFEBVRE F.A., REEVES J.J., LABRIE. Dissociated charges of pituitary luteinizing hormone releasing-hormone (LHRH) receptors and responsiveness to the neurohormone induced by 17 β Estradiol and LHRH in vivo in the rat. *Endocrinology*, 1981, **109**, 87-93.
- FONSECA F.A., BRITT J.H., KOSUGIYAMA M., RITCHIE H.D., DILLARD E.U. Ovulation, ovarian function and reproductive performance after treatments with GnRH in postpartum suckled cows. *Theriogenology*, 1980, **13**, 171-181.
- FRASER H.M. Antifertility effects of GNRH. *J. Reprod. Fert.*, 1982, **64**, 503.
- GREGORY H., TAYLOR C.L., HOPKINS C.R. Luteinizing hormone release from dissociated pituitary cells by dimerization of occupied LHRH receptors. *Nature*, 1982, **300**, 269-271.
- HAHN D.W., PHILLIPS A., LAI M.T., KLIMEK S., MC GUIRE J.L. Potency and activity variation of LHRH analogs in different models and species. *Endocrine Research*, 1984, **10**, 123-138.
- HEBER D., SWERDLOFF R.S. Down regulation of pituitary gonadotropin secretion in postmenopausal females by continuous gonadotropin-releasing hormone administration. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1981, **52**, 171-172.

- HSUEH A.J.W., WANG C., ERICKSON G.F. Direct inhibitory effect of gonadotropin-releasing hormone upon follicle stimulating hormone induction of luteinizing hormone receptor and aromatase activity in rat granulosa cells. *Endocrinology*, 1980, **106**, 1697-1705.
- HSUEH A.J.W., JONES P.B.C. Extrapituitary actions of GnRH. *Endocr. Rev.*, 1981, **2**, 437-461.
- HSUEH A.J.W., ADASHI E.Y., TUCKER A., VALK C., LING N.C. Relative potencies of gonadotropin releasing hormone agonist and antagonist on ovarian and pituitary functions. *Endocrinology*, 1983, **112**, 689-697.
- JACKSON P.S., FURR B.J.A. Ovulation control in heifers with prostaglandin and luteinizing hormone releasing hormone analogue under different conditions of management. *Res. Vet. Sci.*, 1983, **34**, 182-187.
- JENSEN A.M., PEDERSEN K.M., AGGER J.F., MADEJ A. Plasma luteinizing hormone response to increasing doses of synthetic gonadotrophin-releasing hormone in heifers. *Acta Vet. Scand.*, 1983, **24**, 211-224.
- KALRA S.P., KALRA P.S. Neural regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. *Endocrine Reviews*, 1983, **4**, 311-351.
- KALTENBACH C.C., DUNN T.E., KISER L.R., CORAH L.R., AKBAR A.M., NISWENDER G.D. Release of FSH and LH in beef heifers by synthetic gonadotropin releasing hormone. *J. Anim. Sci.*, 1974, **38**, 357-362.
- KAWANO H., DAIKOKU S. Immunohistochemical demonstration of LHRH neurons and their pathways in the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 1981, **32**, 179-186.
- KESLER D.J., VINCENT D.L. Effect of carrier and administration on luteinizing hormone release by gonadotropin releasing hormone. *J. Dairy Sci.*, 1980, **63**, 2121-2125.
- KINDER J.E., ADAMS T.E., CHAKRABORTY P.K., TARNAVSKY C.K., REEVES J.J. Serum LH concentration of ovarian activity in cows with repetitive administration of LHRH/FSHRH. *J. Anim. Sci.*, 1975, **41**, 1650-1652.
- KING J.A., MILLAR R.P. Comparative aspects of luteinizing hormone-releasing hormone structure and function in vertebrate phylogeny. *Endocrinology*, 1980, **106**, 707-717.
- KNOBIL E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent. Prog. Horm. Res.*, 1980, **36**, 53-88.
- KNOBIL E. Patterns of hypophysiotropic signals and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Biol. Reprod.*, 1981, **24**, 44-49.
- LECOMTE P. Les analogues du GnRH. Aspects théoriques. Applications pratiques. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1984, **13**, 363-373.
- LEMAY A., LABRIE F., FERLAND L., RAYNAUD L. Possible luteolytic effects of luteinizing hormone releasing hormone in normal women. *Fert. Steril.*, 1979, **31**, 29-34.
- LOFSTEDT R.M., MANNS J.G., MURPHY B.D., HUMPHREY W.D., MAPLETOFT R.J. Influence of GnRH infusion on endocrine parameters and duration of postpartum anestrus in beef cows. *Theriogenology*, 1981, **15**, 359-377.
- LOKHANDE S., MASSENOT C., HUMBLLOT P., THIBIER M. Lack of luteolytic effect of gonadotropin releasing hormone (GnRh) with therapeutic and repeated doses in dairy cows. *Rech. Vet.*, 1981, **12**, 353-362.
- MC LEOD B.J., HARESIGN W., LAMMING G.E. The induction of ovulation and luteal function in seasonally anæstrous ewes treated with small-dose multiple injections of GnRH. *J. Reprod. Fert.*, 1982, **65**, 215-221.
- MADEJ A., BARCIKOWSKI B., STUPNICKI R., KULA E., BINIENDA Z. Luteinizing hormone response to injection of synthetic gonadotrophin releasing hormone or infusion of œstradiol 17 beta in heifers. *Anim. Reprod. Sci.*, 1980, **3**, 17-21.
- MONAHAN M.W., AMOSS M.H., ANDERSON H.A., VALE W. Synthetic analogs of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor with increased agonist or antagonist properties. *Biochemistry*, 1973, **12**, 4616-4620.
- PAULL W.K., TURKELSON C.M., THOMAS C.R., ARIMURA A. Immunohistochemical demonstration of a testicular substance related to luteinizing hormone-releasing hormone. *Science*, 1981, **213**, 1263-1264.
- PEDERSEN K.M. Treatment of cystic ovarian disease in the dairy cow with 50, 100 or 250 mcg of gonadotropin-releasing hormone (GnRH, LHRH). *Nord. Vet.-Med.*, 1983, **35**, 18-27.
- PERRIN M.H., RIVIER J.E., VALE W.W. Radioligand assay for gonadotropin-releasing hormone: relative potencies of agonists and antagonists. *Endocrinology*, 1980, **106**, 1289-1296.
- PETERSON J.E., NETT T.M. Clearance of gonadotropin-releasing hormone in beef heifers after intramuscular or intravenous administration. *J. Anim. Sci.*, 1976, **43**, 1264-1269.
- PIEPER D.R., RICHARDS J.S., MARSHALL J.C. Ovarian gonadotropin releasing-hormone (GnRH) receptors: characterization, distribution and induction by GnRH. *Endocrinology*, 1981, **108**, 1148-1155.

- RAHE C.H., OWENS R.E., FLEEGER J.L., NEWTON H.J., HARMS P.G. Pattern of plasma luteinizing hormone in the cystic cow. Dependence upon the period of the cycle. *Endocrinology*, 1980, **107**, 498-503.
- REEVES J.J., TARNAVSKY G.K., PLATT T. Pituitary and ovarian luteinizing hormone releasing hormone receptors during the oestrous cycle, pregnancy and lactation in the rat. *Biol. Reprod.*, 1982, **27**, 316-319.
- RILEY G.M., PETERS A.R., LAMMING G.E. Induction of pulsatile LH release, FSH release and ovulation in postpartum acyclic beef cows by repeated small doses of GnRH. *J. Reprod. Fert.*, 1981, **63**, 559-565.
- SANDOW J., VON RECHENBERG W., JERZABEK B., STOLL W. Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone releasing hormone. *Fert. Steril.*, 1978, **30**, 205-209.
- SANDOW J., KUHL H., JERZABEK G., KILLE S., RECHENBERG W.V. The reproductive pharmacology and contraceptive application of LHRH and its analogues. In: *The gonadotropins: basic science and clinical aspects in females*. 1982, Flamigni C., Givens J.R. (Eds), 77-91.
- SANDOW J. The regulation of LHRH action at the pituitary and gonadal receptor level: A review. *Psychoneuroendocrinology*, 1983, **8**, 3, 277-297.
- SANDOW J., CLAYTON R.N. The disposition, metabolism, kinetics and receptor binding properties of LHRH and its analogues. In: *Progress in Hormone Biochemistry and Pharmacology*, 1983, Vol. 2, Eden Press, Westmount, Canada.
- SCHALLY A.V., KASTIN A.J. Stimulation and inhibition of fertility through hypothalamic agents. *Drug Ther.*, 1971, **1**, 29-32.
- SCHALLY A.V., ARIMURA A., BABA Y., NAIR R.M., MATSUO N., REDDING T.W., DEBELJUK L. Isolation and properties of the Fsh and LH releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1971, **43**, 393-399.
- SCHALLY A.V., COY D.H., MEYERS C.A. Hypothalamic regulatory hormones. *Ann. Rev. Biochem.*, 1978, **47**, 89-128.
- SCHALLY A.V. Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. *Science*, 1978, **202**, 18-23.
- SCHALLY A.V., ARIMURA A., COY D.H. Recent approaches to fertility control based on derivatives of LHRH. In: *Vitamins and Hormones*. Munson P.L., Diczfalusy J., Glover J., Olson R.E. (Eds). 1980, 257-323. Academic Press.
- SCHALLY A.V. Current status of antagonistic analogs of LH-RH as a contraceptive method in the female. *Research Frontiers in Fertility Regulation*, 1983, **2**, 5, 1-16.
- SCHAMS D., HOFER F., SCHALLENBERGER E., HARTL M., KARG H. Pattern of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in bovine blood plasma after injection of a synthetic gonadotropin releasing hormone (GnRH). *Theriogenology*, 1974, **1**, 137-151.
- SCHAMS D., KARG H. Radioimmunologische LH-Bestimmung im Blutserum vom Rind unter besonderer Berücksichtigung des Brunstzyklus. *Acta Endocr.*, 1969, **61**, 96-103.
- SEGUIN B.E., CONVEY E.M., OXENDER W.D. Effect of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin on cows with ovarian follicular cysts. *Amer. J. Vet. Res.*, 1976, **37**, 153-157.
- SETALO G., VIGH S., SCHALLY A.V., ARIMURA A., FLERKO B. Immunohistochemical study of the origin of LH-RH containing nerve fibres of the rat hypothalamus. *Brain Res.*, 1976, **103**, 597-602.
- SHARPE R.M., FRASER H.M. Leydig cell receptors for hormone-releasing hormone and its agonists and their modulation by administration or deprivation of the releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1980, **95**, 256-262.
- SHARPE R.M. Cellular aspects of the inhibitory actions of LHRH on the ovary and testis. *J. Reprod. Fert.*, 1982, **64**, 517-527.
- SMITH-WHITE S., OJEDA S.R. Pituitary LHRH receptors during puberty in the female rat: is the prooestrous decline in receptor content due to occupancy? *Endocrinology*, 1982, **111**, 353-355.
- SUTHERLAND I.A., WHITE S., CHAMBERS G.R., TOTHWELL D., MASON P.W., TUCKER M., JACOBS H.S. A miniature infuser for the pulsatile administration of LHRH. *J. Biomed. Eng.*, 1984, **6**, 129133.
- TIXIER-VIDAL A., GOURDJI D. Mechanism of action of synthetic hypothalamic peptides on anterior pituitary cells. *Physiol. Rev.*, 1981, **61**, 974-1011.
- TROXEL T.R., KESLER D.J., NOBLE R.C., CARLIN S.E. Ovulation and reproductive hormones following steroid pretreatment, calf removal and GnRH in postpartum beef cows. *J. Anim. Sci.*, 1980, **51**, 652-659.
- TROXEL T.R., CMARIK G.F., OTT R.S., LOCK T.F., KESLER D.J. The effect of method of GnRH administration and short-term calf removal on ovarian function and

- reproductive performance in postpartum suckled beef cows administered PGF_{2a} for estrous synchronisation. *Theriogenology*, 1983, **20**, 417-433.
- VORSTEMANS J.P.M., CLARK, WALTON J.S. Effect of intermittent injections of GnRH in early postpartum on the release of LH and ovulation in dairy cows. *J. Anim. Sci.*, 1981, **53**, Suppl. 1, 372.
- WAGNER T.D.F., ADAMS T.E., NETT T.M. GnRH interaction with anterior pituitary. 1. Determination of the affinity and number of receptors for GnRH in ovine anterior pituitary. *Biol. Reprod.*, 1979, **20**, 140-147.
- WALTERS D.L., SHORT R.E., CONVEY E.M., STAIGMULLER R.B., DUNN T.G., KALTENBACH C.C. Pituitary and ovarian function in postpartum beef cows. 3. Induction of estrus, ovulation and luteal function with intermittent small-dose injections of GnRH. *Biol. Reprod.*, 1982, **26**, 655-662.
- WETTEMANN R.P., BECK T.W., TURMAN E.J., HINTZ R.L. Endocrine response of postpartum anestrous beef cows to GnRH or PMSG. *Theriogenology*, 1982, **18**, 599-613.
- WILDT L., HAUSLER A., MARSHALL G., HUTCHINSON J.S., PLANT T.M., BELCHETZ P.E., KNOBIL E. Frequency and amplitude of Gonadotropin Releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the Rhesus monkey. *Endocrinology*, 1981, **109**, 376-385.
- WILDT L., MARSCHALL G., KNOBIL E. Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey. *Science*, 1981, **207**, 1373-1375.
- WISE P.M., RANCE N., BARR G.D., BARRACLOUGH C.A. Further evidence that luteinizing hormone-releasing hormone also is follicle stimulating hormone-releasing hormone. *Endocrinology*, 1979, **104**, 940-947.

SUMMARY

Physiological properties of the gonadoliberin (GnRH)

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) also termed gonadoliberin, is a decapeptide synthesized in the hypothalamus. Many analogues, agonists and antagonists, have been synthesized. GnRH receptors have been described in the pituitary and in the ovary and testis. GnRH acts essentially on pituitary cells which are responsible for the synthesis and release of LH (Luteotropic hormone) and FSH (Follicle Stimulating Hormone). The pituitary response is affected by the nature of the hormonal priming (progesterone vs oestrogens), by the dose and the form of GnRH injected but not by the mode of administration. In rodents and human but not in cattle, repeated injections affects the plasma progesterone concentration. It is possible that in these species GnRH can be implicated in the luteolysis and the regulation of oestrous cycle.

KEYWORDS : GnRH, GnRH analogues, hypothalamus, hypophysis.

BIBLIOGRAPHIE

- BELCHETZ P.E., PLANT T.M., NAKAI Y., KEOGH E.J., KNOBIL E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*, 1978, **202**, 631-632.
- BURGUS R., BUTCHER M., LING N., MONAHAN M., RIVER J., FELLOWS M., AMOSS M., BLACKWELL R., VALE W., GUILLEMIN R. Structure moléculaire du facteur hypothalamique (LRF) d'origine ovine contrôlant la sécrétion de l'hormone gonadotrope hypophysaire de luteinisation (LH). *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1971, **273**, 1611-1615.
- CHENAULT J.R., THATCHER W.W., KALRA P.S., ABRAMS R.M., WILCOX C.J. Transitory changes in plasma progestins, estradiol and luteinizing hormone approaching ovulation in the bovine. *J. Dairy Sci.*, 1975, **58**, 709.
- CLARKE I.J., CUMMINS J.T. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology*, 1982, **111**, 1737-1741.
- CLAYTON R.N., SHAKESPEAR R.A., MARSHALL J.C. LHRH binding to purified pituitary plasma membrane: absence of adenylate cyclase activation. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1978, **11**, 63-69.
- CLAYTON R.N., KATIKINEMI M., CHAN V., DUFAU M.I., CATT K.J. Direct inhibition of testicular function by gonadotropin-releasing hormone: mediation by specific gonadotropin-releasing hormone receptors in interstitial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 4459-4463.
- CLAYTON R.N., CATT K.J. Gonadotropin-releasing hormone receptors. Characterization, physiological regulation and relationship to reproductive function. *Endocr. Rev.*, 1981, **2**, 186-209.
- CLAYTON R.N., HUHTANIEMI I.T. Absence of gonadotropin-releasing hormone receptors in human gonadal tissue. *Nature*, 1982, **299**, 56-59.
- CONN P.M., SMITH Q.G., ROGERS D.C. Stimulation of pituitary gonadotropin release does not require internalisation of gonadotropin-releasing hormone. *J. Biol. Chem.*, 1981, **256**, 1098-1100.
- CONN P.M., CHAFOULEAS J.G., ROGERS D., MEANS A.R. Gonadotropin releasing hormone stimulates calmodulin redistribution in rat pituitary. *Nature*, 1981, **292**, 264-265.
- COUTIFARIS C., CHAPPEL S.C. Involvement of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone in the regulation of the estrous follicle-stimulating hormone surge in the female golden hamster. *Endocrinology*, 1983, **113**, 563-568.
- COY D.H., COY E.J., SCHALLY A.V., VICHEZ-MARTINEZ J.A., DEBELJUK L., CARTER W.H., ARIMURA A. Stimulatory and inhibitory analogs of luteinizing hormone releasing hormone. *Biochemistry*, 1974, **13**, 323-326.
- DOBSON H. Plasma gonadotrophins and œstradiol during œstrus in the cow. *J. Reprod. Sci.*, 1978, **52**, 51-53.
- DUELLO T.M., NETT T.M., FARQUHAR M.G. Fate of gonadotropin releasing hormone agonist internalized by rat pituitary gonadotrophs. *Endocrinology*, 1983, **112**, 1-9.
- ECHTERKAMP S.E. Stimulation of estrogen and luteinizing hormone secretion in postpartum beef cows. *J. Anim. Sci.*, 1978, **47**, 521-531.
- EDWARDS S., ROCHE J.F., NISWENDER G.D. Response of suckling beef cows to multiple low dose injections of GnRH with or without progesterone pretreatment. *J. Reprod. Fert.*, 1983, **69**, 65-72.
- FERLAND L., MARCHETTI B., SEGUIN C., LEFEBVRE F.A., REEVES J.J., LABRIE. Dissociated charges of pituitary luteinizing hormone releasing-hormone (LHRH) receptors and responsiveness to the neurohormone induced by 17 β Estradiol and LHRH in vivo in the rat. *Endocrinology*, 1981, **109**, 87-93.
- FONSECA F.A., BRITT J.H., KOSUGIYAMA M., RITCHIE H.D., DILLARD E.U. Ovulation, ovarian function and reproductive performance after treatments with GnRH in postpartum suckled cows. *Theriogenology*, 1980, **13**, 171-181.
- FRASER H.M. Antifertility effects of GNRH. *J. Reprod. Fert.*, 1982, **64**, 503.
- GREGORY H., TAYLOR C.L., HOPKINS C.R. Luteinizing hormone release from dissociated pituitary celles by dimerization of occupied LHRH receptors. *Nature*, 1982, **300**, 269-271.
- HAHN D.W., PHILLIPS A., LAI M.T., KLIMEK S., MC GUIRE J.L. Potency and activity variation of LHRH analogs in different models and species. *Endocrine Research*, 1984, **10**, 123-138.
- HEBER D., SWERDLOFF R.S. Down regulation of pituitary gonadotropin secretion in postmenopausal females by continuous gonadotropin-releasing hormone administration. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1981, **52**, 171-172.

- HSUEH A.J.W., WANG C., ERICKSON G.F. Direct inhibitory effect of gonadotropin-releasing hormone upon follicle stimulating hormone induction of luteinizing hormone receptor and aromatase activity in rat granulosa cells. *Endocrinology*, 1980, **106**, 1697-1705.
- HSUEH A.J.W., JONES P.B.C. Extrapituitary actions of GnRH. *Endocr. Rev.*, 1981, **2**, 437-461.
- HSUEH A.J.W., ADASHI E.Y., TUCKER A., VALK C., LING N.C. Relative potencies of gonadotropin releasing hormone agonist and antagonist on ovarian and pituitary functions. *Endocrinology*, 1983, **112**, 689-697.
- JACKSON P.S., FURR B.J.A. Ovulation control in heifers with prostaglandin and luteinizing hormone releasing hormone analogue under different conditions of management. *Res. Vet. Sci.*, 1983, **34**, 182-187.
- JENSEN A.M., PEDERSEN K.M., AGGER J.F., MADEJ A. Plasma luteinizing hormone response to increasing doses of synthetic gonadotrophin-releasing hormone in heifers. *Acta Vet. Scand.*, 1983, **24**, 211-224.
- KALRA S.P., KALRA P.S. Neural regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. *Endocrine Reviews*, 1983, **4**, 311-351.
- KALTENBACH C.C., DUNN T.E., KISER L.R., CORAH L.R., AKBAR A.M., NISWENDER G.D. Release of FSH and LH in beef heifers by synthetic gonadotropin releasing hormone. *J. Anim. Sci.*, 1974, **38**, 357-362.
- KAWANO H., DAIKOKU S. Immunohistochemical demonstration of LHRH neurons and their pathways in the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 1981, **32**, 179-186.
- KESLER D.J., VINCENT D.L. Effect of carrier and administration on luteinizing hormone release by gonadotropin releasing hormone. *J. Dairy Sci.*, 1980, **63**, 2121-2125.
- KINDER J.E., ADAMS T.E., CHAKRABORTY P.K., TARNAVSKY C.K., REEVES J.J. Serum LH concentration of ovarian activity in cows with repetitive administration of LHRH/FSHRH. *J. Anim. Sci.*, 1975, **41**, 1650-1652.
- KING J.A., MILLAR R.P. Comparative aspects of luteinizing hormone-releasing hormone structure and function in vertebrate phylogeny. *Endocrinology*, 1980, **106**, 707-717.
- KNOBIL E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent. Prog. Horm. Res.*, 1980, **36**, 53-88.
- KNOBIL E. Patterns of hypophysiotropic signals and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Biol. Reprod.*, 1981, **24**, 44-49.
- LECOMTE P. Les analogues du GnRH. Aspects théoriques. Applications pratiques. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1984, **13**, 363-373.
- LEMAY A., LABRIE F., FERLAND L., RAYNAUD L. Possible luteolytic effects of luteinizing hormone releasing hormone in normal women. *Fert. Steril.*, 1979, **31**, 29-34.
- LOFSTEDT R.M., MANNS J.G., MURPHY B.D., HUMPHREY W.D., MAPLETOFT R.J. Influence of GnRH infusion on endocrine parameters and duration of postpartum anestrus in beef cows. *Theriogenology*, 1981, **15**, 359-377.
- LOKHANDE S., MASSENOT C., HUMBLLOT P., THIBIER M. Lack of luteolytic effect of gonadotropin releasing hormone (GnRh) with therapeutic and repeated doses in dairy cows. *Rech. Vet.*, 1981, **12**, 353-362.
- MC LEOD B.J., HARESIGN W., LAMMING G.E. The induction of ovulation and luteal function in seasonally anestrus ewes treated with small-dose multiple injections of GnRH. *J. Reprod. Fert.*, 1982, **65**, 215-221.
- MADEJ A., BARCIKOWSKI B., STUPNICKI R., KULA E., BINIENDA Z. Luteinizing hormone response to injection of synthetic gonadotrophin releasing hormone or infusion of oestradiol 17 beta in heifers. *Anim. Reprod. Sci.*, 1980, **3**, 17-21.
- MONAHAN M.W., AMOSS M.H., ANDERSON H.A., VALE W. Synthetic analogs of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor with increased agonist or antagonist properties. *Biochemistry*, 1973, **12**, 4616-4620.
- PAULL W.K., TURKELSON C.M., THOMAS C.R., ARIMURA A. Immunohistochemical demonstration of a testicular substance related to luteinizing hormone-releasing hormone. *Science*, 1981, **213**, 1263-1264.
- PEDERSEN K.M. Treatment of cystic ovarian disease in the dairy cow with 50, 100 or 250 mcg of gonadotropin-releasing hormone (GnRH, LHRH). *Nord. Vet.-Med.*, 1983, **35**, 18-27.
- PERRIN M.H., RIVIER J.E., VALE W.W. Radioligand assay for gonadotropin-releasing hormone: relative potencies of agonists and antagonists. *Endocrinology*, 1980, **106**, 1289-1296.
- PETERSON J.E., NETT T.M. Clearance of gonadotropin-releasing hormone in beef heifers after intramuscular or intravenous administration. *J. Anim. Sci.*, 1976, **43**, 1264-1269.
- PIEPER D.R., RICHARDS J.S., MARSHALL J.C. Ovarian gonadotropin releasing-hormone (GnRH) receptors: characterization, distribution and induction by GnRH. *Endocrinology*, 1981, **108**, 1148-1155.