

République Algérienne Démocratique et  
Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur et la  
Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة



THESE

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat Es-Sciences

En Sciences Vétérinaires

Thème :

**Etude de l'activité lutéale chez la vache et  
son impact sur les maladies vénériennes**

Présentée par :

BESBACI. Mohamed

Soutenue le 09/07/2019

Les membres du jury :

AIT-LOUDHIA. K	Présidente	Professeur	ENSV Alger
KHELEF. D	Examineur	Professeur	ENSV Alger
LAFRI. M	Examineur	Professeur	ISV Blida
KHIATI. B	Examineur	M.C.A	ISV Tiaret
KAIDI. R	Promoteur	Professeur	ISV Blida

Année universitaire : 2018/2019



République Algérienne Démocratique et  
Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur et la  
Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة



THESE

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat Es-Sciences

En Sciences Vétérinaires

Thème :

**Etude de l'activité lutéale chez la vache et  
son impact sur les maladies vénériennes**

Présentée par :

BESBACI. Mohamed

Soutenue le 09/07/2019

Les membres du jury :

AIT-LOUDHIA. K	Présidente	Professeur	ENSV Alger
KHELEF. D	Examineur	Professeur	ENSV Alger
LAFRI. M	Examineur	Professeur	ISV Blida
KHIATI. B	Examineur	M.C.A	ISV Tiaret
KAIDI. R	Promoteur	Professeur	ISV Blida

Année universitaire : 2018/2019

## ***Remerciements***

Au Professeur AIT-LOUDIA. K

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.

Hommage respectueux.

Au Professeur KHELEF.D

Qui nous a fait l'honneur de juger ce travail.

Sincères remerciements.

Au Professeur KHIATI. B

Qui a accepté d'être l'assesseur de cette thèse.

Remerciements respectueux.

Au Professeur LAFRI. M

Qui a accepté d'être l'assesseur de cette thèse.

Remerciements respectueux.

A mon promoteur Pr. KAIDI.R.

Qui a accepté d'encadrer ce travail avec son sourire rassurant et pour la confiance dont il a fait preuve à mon égard.

Qu'il trouve ici l'expression de ma fronde reconnaissance.

Sincères remerciements à mon ami Dr. ABDELLI A et Dr. RABOISSON Didier pour leurs efforts et leurs aides

Sincères remerciements à Mme ABDELAZIZ. A et Mr KHELILI.R qui ont contribué à la réalisation de cette thèse

Sincères remerciements mes deux amis BELABDI. I et MEDROUH. B pour leurs aides dans la rédaction de cette thèse

## DEDICACES

### *A ma Maman,*

*Si tu étais un astre, tu serais l'étoile polaire : unique, reconnaissable entre toutes, infailliable point de repère, toujours là pour éclairer nos chemins quels qu'ils soient. heureusement, tu es là, tout près, pour veiller sur nous chaque jour, et nous apprendre à voler de nos propres ailes, m'as toujours indispensable à notre équilibre. avec toute mon admiration et tout mon amour, merci.*

### *A mon père*

*Avec toute ma tendresse un grand merci, pour ton soutien.*

### *A ma nièce*

*Cylia je t'aime énormément*

### *A mes deux sœurs*

*Zuiana et Farida .Je n'ai pas toujours su vous dire très adroitement comme vous m'êtes indispensables et comme je vous aime..... et pourtant..... Parce que l'union fait la force, et quelle FORCE !!!!*

### *A mes cher cousins*

*M'hamed, Yassine, Khalil, Assia Redouane et Riade.*

### *A tous mes amis*

*Ibrahim, Amine, Omar, Rahel, Sofiene, Bachir, Madjid et Ismail  
merci d'être là.  
Pour tous les bon moments qu'on a passé ensemble.*

*A mes collègues de l'ISV de Blida particulièrement à Dr. Yahimi. A*

## ***A tous ceux qui ont contribué à mon savoir et mon bonheur ...***

*A l'issue de la rédaction de cette recherche, je suis convaincue que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de ma recherche m'ont permis de progresser*

*Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.*

## Table des matières

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>ملخص</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>8</b>
<b>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>10</b>
<b>I. ACTIVITE LUTEALE, FONCTIONNEMENT ET REGRESSION DU CORPS JAUNE</b> .....	<b>11</b>
<b>A. Activité lutéale Formation et fonction du corps jaune</b> .....	<b>11</b>
1. Cellules du corps jaune .....	11
2. Mécanisme de la lutéinisation.....	12
3. Angiologie du corps jaune .....	12
4. Action de la LH sur le corps jaune.....	13
5. Rôle des facteurs de croissance sur le corps jaune .....	13
6. Action de la progestérone sur le corps jaune.....	16
7. Relation entre le récepteur de la progestérone et le corps jaune .....	18
<b>B. Régression du corps jaune</b> .....	<b>19</b>
<b>C. Relation entre la reconnaissance maternelle de la gestation et le corps jaune</b> .....	<b>24</b>
<b>II. UTILISATION DE L'HCG ET LA GNRH POUR AUGMENTER LA PROGESTERONEMIE ET PREVENIR LA MORTALITE EMBRYONNAIRE.</b> .....	<b>29</b>
<b>A. Différences entre la GnRH (GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE) et la hCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN)</b> .....	<b>29</b>
<b>B. Utilisation de la GnRH (GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE)</b> .....	<b>30</b>
1. Action sur le follicule.....	30
2. Action sur le corps jaune.....	31
<b>C. Utilisation de la hCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN)</b> .....	<b>33</b>
1. Action sur le follicule.....	33
2. Action sur le corps jaune.....	35
<b>D. Quel est l'intérêt d'augmenter la progestéronémie</b> .....	<b>37</b>
<b>ETUDE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>39</b>
<b>I. EFFETS DE LA GNRH ET DE L'HCG AU JOUR 11 APRES INSEMINATION ARTIFICIELLE SUR L'ACTIVITE LUTEALE CHEZ LES VACHES</b> .....	<b>40</b>
<b>A. Objectif</b> .....	<b>40</b>
<b>B. Matériel et méthodes</b> .....	<b>40</b>
1. Choix des animaux.....	40
2. Synchronisation des chaleurs et chronologie du protocole expérimental.....	42
<b>C. Analyses statistiques</b> .....	<b>45</b>
<b>D. Résultats</b> .....	<b>45</b>
1. Statut ovarien des vaches à J 11 après l'IA .....	45
2. Structures lutéales (CJ principal et accessoire) .....	46

3.	Concentration plasmatique de progestérone .....	49
4.	Fertilité après traitement .....	53
<b>E.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>54</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>57</b>
<b>II.</b>	<b>UTILISATION DE LA GNRH ET L'HCG AU COURS DE LA FACE LUTEALE APRES L'IA ET LEUR IMPACT SUR LES TAUX DE GESTATION CHEZ LA VACHE : META-ANALYSE ET META-REGRESSION.....</b>	<b>58</b>
<b>A.</b>	<b>Objectif.....</b>	<b>58</b>
<b>B.</b>	<b>Matériel et méthodes .....</b>	<b>59</b>
1.	Recherche des publications .....	59
2.	Critères d'inclusion et d'exclusion des publications .....	59
3.	Analyse des données extraites et modélisation des études .....	63
a)	Type de traitement .....	63
b)	Jour du traitement .....	63
c)	Dose du traitement.....	63
d)	Molécule utilisée de la GnRH.....	64
e)	Parité.....	64
f)	Synchronisation de l'œstrus.....	64
g)	Fertilité des vaches témoins (Yan et al., 2016).....	65
<b>C.</b>	<b>Analyse statistique.....</b>	<b>67</b>
<b>D.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>69</b>
1.	Analyse de sous-groupe (Méta-analyse) .....	69
a)	Effet du traitement (Modèle#.A) .....	72
b)	Effet de la fertilité (Modèle#.B) .....	75
c)	Effet de la parité (Modèle#.C) .....	77
d)	Effet de la dose de Buserelin (Modèle#.D).....	78
e)	Effet de la molécule de GnRH utilisée (Modèle#.E) .....	79
f)	Effet du jour sur l'efficacité de la GnRH (Modèle#.F).....	80
g)	Effet de la dose d'hCG (Modèle#.G).....	81
h)	Effet du jour du traitement par l'hCG (Modèle#.H) .....	82
i)	Effet de la synchronisation des chaleurs (Modèle#.I).....	83
2.	Meta-régression et analyse univariée .....	85
a)	Effet du traitement (Modèle#.1 et Modèle#.2) .....	86
b)	Effet de la fertilité (Modèle#.3).....	88
c)	Effet de la parité (Modèle#.4).....	90
d)	Effet de la dose de Buserelin (Modèle#.5) .....	91
e)	Effet du jour de traitement à la GnRH (Modèle#.6) .....	91
f)	Effet de la molécule à la GnRH (Modèle#.7) .....	93
g)	Effet de la dose d'hCG (Modèle#.8).....	94
h)	Effet du jour du traitement par l'hCG (Modèle#.9) .....	94
i)	Effet de la synchronisation des chaleurs (Modèle#.10).....	94
3.	Meta-régression et analyse bivariée .....	95
a)	Effet de l'interaction fertilité $\chi$ parité (Modèle# 2.1).....	96
b)	Effet de l'interaction fertilité $\chi$ molécule de GnRH (Model# 2.2).....	97
c)	Effet de l'interaction fertilité $\chi$ jour de traitement par la GnRH (Model# 2.3).....	98
d)	Effet de l'interaction dose $\chi$ jour de traitement à la GnRH (Model# 2.4).....	100
4.	Analyse de sensibilité .....	100
<b>E.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>102</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>107</b>

<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>109</b>
<b>RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>113</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>114</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>139</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes qui conduisent à la destruction du CJ et au retour ultérieur de la vache à l'œstrus (DuBay, 2010)	23
Figure 2 : Moyenne ( $\pm$ SEM) des concentrations de P4 chez les vaches Holstein repeat-breeding traitées avec la GnRH après insémination dans des conditions de stress thermique (Velázquez et al., 2009).	31
Figure 3 : a) image échographique d'un CJ sur l'ovaire d'une vache traitée au sérum physiologique le jour 13 ; b) image échographique de deux CJ côte à côte sur l'ovaire d'une vache traitée à la GnRH au jour 13 (Howard et al., 2006).	32
Figure 4 : Concentrations de progestérone après une IA et en réponse au traitement par gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ou sérum physiologique (SAL) le jour 7 après AI (Stevenson and Pulley, 2012).	34
Figure 5 : la croissance du corps jaune original (■) et induit (□) chez les génisses traitées à l'hCG (A) et le corps jaune original dans le groupe témoin (▲) (B) (Diaz et al., 1998).	36
Figure 6 : Diagramme des activités et des schémas thérapeutiques du groupe témoin (Saline) jour 11; Groupe GnRH (gonadoréline 100 $\mu$ g) jour 11 ; Groupe hCG (hCG, 1500 UI) jour 11.	44
Figure 7 : Moyenne ( $\pm$ SEM) de la superficie totale des structures lutéales (CJ accessoire + CJ principal).	47
Figure 8 : Moyenne ( $\pm$ SEM) de la superficie du CJ principal.	48
Figure 9 : Moyenne ( $\pm$ SEM) de la superficie du CJ accessoire.	48
Figure 10 : Moyenne ( $\pm$ SEM) de la concentration de progestérone (ng / mL) chez toutes vaches.	49
Figure 11 : Moyenne ( $\pm$ SEM) de la concentration de progestérone (ng / mL) plasmatique chez les vaches gestantes.	50
Figure 12 : Moyenne ( $\pm$ SEM) de la concentration de progestérone (ng / mL) chez les vaches non gestantes.	50
Figure 13 : Moyenne ( $\pm$ SEM) de la concentration de progestérone (ng / mL) chez les vaches qui n'ont pas formé un CJ accessoire.	51
Figure 14 : Moyenne ( $\pm$ SEM) de la concentration de progestérone plasmatique (ng / mL) chez les vaches qui ont formé CJ accessoire.	52
Figure 15 : Corrélation entre la concentration de progestérone et la surface du tissu lutéale totale. Les CJ principaux et accessoires ont été pris en compte.	53
Figure 16 : PRISMA organigramme de l'étude selon le processus de sélection des manuscrits.	60
Figure 17 : Funnel plot de la méta-analyse du modèle global (sans modérateurs). Diagrammes en entonnoir de l'ampleur de l'effet du taux de gestation (affiché sur l'axe horizontal) pour les vaches traitées avec GnRH et hCG après IA.	69
Figure 18 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet du traitement sur les taux de gestation.	73
Figure 19 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet du type du traitement (GnRH ou hCG) sur les taux de gestation.	74
Figure 20 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet de la fertilité des vaches témoins sur les taux de gestation.	76
Figure 21 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet de la parité sur les taux de gestation.	77
Figure 22 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet de la dose de Buserelin sur les taux de gestation.	78
Figure 23 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet de la molécule de GnRH.	79
Figure 24 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet du jour du traitement par la sur les taux de gestation.	80
Figure 25 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet de la dose d'hCG avec sur les taux de gestation.	81
Figure 26 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet du jour du traitement par l'hCG sur les taux de gestation.	82
Figure 27: Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet des protocoles sur les taux de gestation.	84

Figure 28 : Funnel graphe de la taille de l'effet et du taux résiduel de gestation (affichés sur l'axe horizontal) du Modèle#2.	86
Figure 29 : Forest graphe du Modèle#2. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet traitement après l'IA sur les taux de gestation.	87
Figure 30: Forest graphe du Modèle#3. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet fertilité sur les taux de gestation.	89
Figure 31: Forest graphe du Modèle#4. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet parité sur les taux de gestation.	90
Figure 32: Forest graphe du Modèle#5. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet jour du traitement à la GnRH après l'IA sur les taux de gestation.	92
Figure 33: Forest graphe du Modèle#7. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet molécule de GnRH sur les taux de gestation.	93
Figure 34 : Forest graphe du Modèle#2.1. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet interaction fertilité $\chi$ parité sur les taux de gestation.	96
Figure 35: Forest graphe du Modèle#2.2. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet interaction fertilité $\chi$ molécule de GnRH sur les taux de gestation.	97
Figure 36: Forest graphe du Modèle#2.3. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet interaction fertilité $\chi$ jour (GnRH) sur les taux de gestation.	99
Figure 37: Forest graphe du Modèle#2.4. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet interaction dose (Buserelin) $\chi$ jour sur les taux de gestation.	100
Figure 38 : Analyse de sensibilité montrant les valeurs aberrantes dans le Modèle#2.1(A), Modèles#2.2 (B) et Modèles#2.3 (C).	101

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Diamètre moyen du follicule dominant $\pm$ S.E.M (mm) à J 11 poste IA.....	46
Tableau 2 : fertilité des vache après traitement.....	53
Tableau 3 : liste des articles utilisés dans la méta-analyse. ....	61
Tableau 4 : Définition des modérateurs utilisés dans les modèles multivariés décrits dans la littérature, la méta-analyse et les méta-régressions.....	66
Tableau 5: Résultats de la méta-analyse sur l'association entre le traitement à la GnRH ou à la hCG et les taux de gestation en sous-groupe (traitement vs témoin). Chaque ligne représente une méta-analyse différente appliquée à un sous-groupe définis dans chaque modèle. ....	70
Tableau 6 : Effets du traitement (inter-groupe) selon les modèles univariés sur les taux de gestation par IA via la méta-régression.....	85
Tableau 7 : Effets du traitement (inter-groupe) selon les modèles bivariés sur les taux de gestation par IA via la méta-régression.....	95

## *Liste des abréviations*

ADN : Acide désoxyribonucléique.	J : Jour.
AMPc : adénosine monophosphate cyclique.	LH : luteinizing hormone.
Ang : angiotensine.	LHR : récepteur LH.
ANPT : angiopoïétines.	Log: logarithme.
ARN : Acide ribonucléique.	M : mauvaise.
B : bonne.	MHZ : mégahertz.
bFGF : facteur de croissance fibroblastique basique.	Mix : plusieurs protocoles dans la même étude.
CDK : kinases dépendantes de la cycline.	Mol : molécule.
CJ : corps jaune.	Multi : multipare.
CKI : kinases dépendantes inhibitrices.	n : nombre des études.
DGAT2 : diacylglycérol O—acyltransférase.	Nul : nullipare.
EC : état corporel.	OR: odds ratio.
eCG : équine Chorionique Gonadotrophine.	P4: progestérone.
ECM : modification de la matrice extracellulaire.	PART : parité.
EDN : endothéline.	PG : prostaglandine.
ER : récepteur d'œstrogène.	PGHS: prostaglandine G/H Synthase.
ERK : extracellulaire signal-regulated kinases.	PL : phospholipase.
ES : erreur standard.	Prim : primipare.
ES : œstrus spontanée.	Prog : progestagène.
FERT : fertilité.	PS: prélèvement sanguin.
FSH : follicle stimulating hormone.	RP : récepteur nucléaire de la progestérone.
GH : growth hormone.	SAL: saline.
GHR : hormone de croissance.	SAS: société américaine de statistique.
GnPG : association GnRH/PGF2 $\alpha$ .	SEM: erreur moyenne standard.
GnRH : godoleberine realising hormone.	STbr : somatotropine bovine recombinante exogène.
hCG : human chorionic gonadotropin.	Synchro : synchronisation.
I <sup>2</sup> : hétérogénéité.	TB : très bonne.
IA : insémination artificielle.	TM : très mauvaise.
IC : Intervalle de confiance.	TNF : facteur de nécrose tumorale alpha.
IFN- $\tau$ : interféron tau ou trophoblastine.	TRT : traitement.
IGF-1 : insulin-like growth hormone.	UI: unité internationale.
IGFBP : Insulin-like growth factor-binding protein.	US: ultrasonographie.
IL : interleukine.	VEGF : facteur de croissance endothéliale vasculaire.
ITEB: Institut Technique de l'Elevage Bovin.	VLHP : vache laitière haute productrice.
	Bhsd : Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase.

## Résumé

Plusieurs techniques visent à améliorer les taux de gestation après insémination artificielle (IA). L'insuffisance lutéale est l'un des principaux facteurs à l'origine de la perte embryonnaire. Ce manuscrit rapporte les résultats de deux analyses distinctes qui ont évalué l'effet du traitement par la GnRH et l'hCG après une IA sur la progestéronémie et l'amélioration des taux de gestation. La première étude a eu comme objectif d'optimiser la fonction lutéale par l'injection de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ou de gonadolibérine (GnRH) au jour 11 après IA. Cela pour induire l'ovulation du follicule dominant de la seconde vague afin d'obtenir un corps jaune (CJ) accessoire. 33 vaches laitières de race Holstein synchronisées par le protocole Ovsynch et divisées en 3 groupes égaux en fonction du type de traitement utilisé au jour 11 après IA : groupe 1) hCG (1500IU, n = 11) ; groupe 2) GnRH (100 µg, n = 11) ; et groupe 3) contrôle (2 ml de solution saline, n = 11). Le dosage de la progestérone par la méthode RIA a nécessité des prélèvements sanguins réalisés chaque 3 jours du jour 5 au jour 23 post-IA. Les examens échographiques ont contribué pour mesurer la surface lutéale au moment du prélèvement des échantillons de sang. Un CJ accessoire s'est formé chez 63,63 % des vaches traitées avec la GnRH et avec l'hCG, entraînant une augmentation de la surface totale du tissu lutéal sur les ovaires par rapport aux témoins. Ainsi, le volume du CJ principal a augmenté par l'hCG, mais demeure similaire à celui de la GnRH versus témoins. De plus, par rapport au groupe témoin, les vaches traitées à la hCG et à la GnRH ont présenté des concentrations accrues de progestérone ( $p < 0,0001$ ). Parmi les vaches traitées à l'hCG, leur concentration en progestérone a augmenté par rapport aux vaches traitées à la GnRH. Cependant, le traitement par hCG au jour 11 après la survenue de l'IA a prouvé son efficacité pour augmenter la progestérone lors de la comparaison de la GnRH administrée chez des vaches qui n'ont pas formé un CJ accessoire.

La seconde étude est une méta-analyse et une méta-régression pour combiner les résultats de 109 études publiées dans 52 articles qui ont utilisé le traitement par la GnRH et l'hCG entre 4 et 15 jours après IA. L'étude a porté sur un total de 37 340 vaches composées de 18 526 traitées avec la GnRH ou l'hCG et 18 814 témoins non traités. Dans l'ensemble, le traitement par GnRH et hCG a augmenté les taux de gestation de 11 % (OR=1.11,  $P = 0,0004$ ) (de 42,66 % à 44,87 %). Cependant, le traitement par l'hCG n'a pas révélé d'effet significatif (OR=1.08,  $P = 0,11$ ) (de 40,17 % à 42,43 %) reste que l'hCG a amélioré les taux de gestation de 8 %. La méta-régression n'a révélé aucune différence statistiquement significative sur les deux types de traitement. Les vaches traitées avec une faible fertilité des témoins ont entraîné une augmentation significative des taux de gestation (très mauvaise fertilité < 30 % : OR = 1,12,  $P=0.001$  ; mauvaise fertilité 30 à 45 % : OR=1.1,  $P=0.002$ ).

Cependant, le traitement des vaches traitées avec des témoins de fertilité bonne (bonne fertilité >45 % : OR = 1,12 ; P = 0,14) n'a pas entraîné d'amélioration dans les taux de gestation. Les vaches témoins avec une fertilité de 45 à 60 % (très bonne fertilité) ont présenté une diminution significative des taux de gestation (OR = 0,97 ; P = 0,43). Nos résultats ont confirmé que la fertilité est demeurée en vigueur le facteur le plus puissant qui affecte l'efficacité du traitement. Les résultats ont clairement démontré une augmentation constante des chances de gestation chez les vaches avec une faible fertilité.

Mots clés :

Corps jaune/corps jaune accessoire/progestéronémie/mortalité embryonnaire/hCG/GnRH/taux de gestation/méta-analyse/bovin/vache.

## Abstract

Several techniques aim to improve pregnancy rates after IA. Low luteal activity is one of the main factors causing embryonic loss. This manuscript reports the results of two separate analyses that evaluated the effect of GnRH and hCG treatment after AI on progesterone concentration and improved pregnancy rates. The objective the first work was to optimize luteal function by the injection of human chorionic gonadotrophin (hCG) or gonadotrophin releasing hormone (GnRH) on day 11 after artificial insemination (AI) to induce ovulation of the second wave dominant follicle and then to obtain an accessory corpus luteum (CL). The study included 33 Holstein dairy cows. Cows were synchronized by the Ovsynch protocol and divided into 3 groups of 11 cows according to the type of treatment that was used at day 11 after AI as follows: 1) hCG (1500 UI, n=11); 2) GnRH (100 µg, n=11); and 3) control (2 mL of saline, n=11). Blood samples were collected from all animals every 3 days from day 5 to day 23 to determine progesterone concentration by the RIA method. Ultrasound scans were used to monitor the luteal surface structures at the time of blood sample collection. An accessory CL formed in 63.63% of cows treated with GnRH and with hCG, resulting in an increase in the total luteal tissue area on the ovaries compared with the controls. Thus, the volume of the principal luteal structures was increased by hCG but tended to be similar to GnRH compared with the controls. Additionally, compared with the control group, hCG-treated and GnRH-treated cows had increased progesterone concentrations ( $p < 0.0001$ ). Among the hCG-treated cows, their progesterone concentration increased compared with GnRH-treated cows. However, hCG treatment at day 11 after AI was also effective for progesterone when comparing GnRH administered in open cows without the formation of an accessory CL. The second study used a meta-analysis and a meta-regression to combine the results of 109 published studies in 52 articles that used GnRH and hCG treatment between 4 to 15 days after IA. The study involved a total of 37,340 cows composed of 18526 treated with GnRH or hCG and 18814 untreated controls. Overall, treatment with GnRH and hCG increased pregnancy rates by 11% (OR = 1.11, P = 0.0004) (from 42.66% to 44.87%). A significant effect of GnRH treatment on pregnancy rates was observed with a total increase of 11% (from 44.23% to 46.41%). However, no significant effect (OR = 1.08, P = 0.11) after treatment with hCG (from 40.17% to 42.43%) remains that hCG has improved pregnancy rates by 8%. Meta-regression revealed no significant difference in both types of treatment. Cows treated with low control fertility significantly increased pregnancy rates (very poor fertility <30%: OR = 1.12, P = 0.001, poor fertility 30 to 45%: OR = 1.1, P = 0.002). However, treatment of cows treated with good fertility controls (good fertility > 45%: OR = 1.12, P = 0.14) did not result in improvement in pregnancy rates. In control cows with a 45-60% fertility (very

good fertility), there was a negative effect of treatment, in fact a significant decrease in pregnancy rates (OR = 0.97, P = 0.43) has been detected. Our results confirmed that the most powerful factor affecting the effectiveness of treatment is the reproductive performance of cows. However, the results clearly demonstrated a steady increase in the chances of pregnancy in cows with low fertility.

**Keywords:**

corpus luteum / accessory corpus luteum / progesterone / embryo mortality / hCG / GnRH / pregnancy rate /after AI/meta-analysis/ cattle / cow.

تهدف عدة تقنيات لتحسين معدلات الحمل بعد التلقيح الاصطناعي. التصور في افراز البروجسترون هو واحد من العوامل الرئيسية التي تسبب فقدان الجنين عند البقرة. تقدم هذه المخطوطة تقارير عن تحليلين منفصلين يقيمان تأثير المعالجة بحقن GnRH و hCG بعد التلقيح الاصطناعي. لتحسين مستويات البروجسترون وتحسين معدلات الحمل. كان الهدف من الدراسة الأولى هو تحسين وظيفة الجسم الأصفر عن طريق حقن هرمون hCG أو GnRH في اليوم الحادي عشر بعد التلقيح الاصطناعي للبحث على الإباضة للجريب المهيمن للموجة الثانية للحصول على جسم أصفر ملحق. وشملت الدراسة 33 بقرة حلوب من فصيلة الهولشتاين. تمت مزامنة الأبقار بواسطة بروتوكول الاؤفسنك وقسمت إلى 3 مجموعات من 11 بقرة تبعاً لنوع المعالجة المستخدمة في اليوم 11 بعد التلقيح الاصطناعي: المجموعة 1 ( 1500 hCG وحردة دولية/11بقرة)، المجموعة 2 (GnRH 100 ميكروغرام ،11بقرة )؛ ومجموعة 3 (الشاهدة 2مل من المحلول الملحي ،11بقرة). تم جمع عينات الدم من جميع الحيوانات كل 3 أيام من يوم 5 إلى يوم 23 بعد التلقيح الاصطناعي لتحديد تركيز البروجسترون بواسطة طريقة المقايسة المناعية (RIA).

تم استخدام سحماز الإيكوغراف لقياس سطح الجسم الأصفر في وقت جمع عينات الدم. تشكل الجسم الأصفر الملحق في 63.63٪ من الأبقار المعالجة بـ GnRH و hCG مما أدى إلى زيادة في المساحة الإجمالية لأنسجة الجسم الأصفر على المبيض مقارنة مع الشهود وهكذا، زاد حجم الجسم الأصفر الأساسي من hCG ولكن يميل إلى أن يكون مشابهاً لحجم GnRH مقارنة مع الشهود. بالإضافة إلى ذلك، بالمقارنة مع مجموعة الشهود، أظهرت الأبقار المعالجة بـ hCG و GnRH زيادة تركيزات البروجسترون ( $p < 0.0001$ ). بين الأبقار التي تم علاجها بـ hCG زاد فيها تركيز البروجسترون مقارنة بالبقرات المعالجة بـ GnRH. ومع ذلك، كان علاج hCG في اليوم الحادي عشر بعد التلقيح الاصطناعي فعالاً أيضاً للهرمون البروجسترون بالمقارنة مع حقنة GnRH في الأبقار التي لم تشكل الجسم الأصفر الملحق.

استخدمت الدراسة الثانية التحليل التلوي و الانحدار التلوي لجمع نتائج 109 دراسة منشورة في 52 مقالة استخدمت فيها GnRH و hCG بين 4 إلى 15 يوماً بعد التلقيح الاصطناعي. اشتملت الدراسة على مجموعه 37340 بقرة مكونة من 18526 تعاملت مع GnRH أو hCG و18814 بقرة غير معالجة. بشكل عام، زاد العلاج باستخدام GnRH و hCG بنسبة 11٪ ( $OR = 1.11$ )، ( $P = 0.0004$ ) (من 42.66٪ إلى 44.87٪). لوحظ تأثير كبير بواسطة العلاج بـ GnRH على معدلات الحمل مع زيادة إجمالية قدرها 11٪ (من 44.23٪ إلى 46.41٪). ومع ذلك، لا يوجد تأثير كبير ( $OR = 1.08$ )، ( $P = 0.11$ ) بعد العلاج بـ hCG (من 40.17٪ إلى 42.43٪) يبقى أن hCG قد حسنت معدلات الحمل بنسبة 8٪. لم تكشف التحوف التلوي أي اختلاف كبير في كلا النوعين من العلاج. الأبقار المعالجة بخصوبة منخفضة زادت معدلات الحمل بشكل كبير) ضعف شديد في الخصوبة ( $OR = 1.12/30$ )،  $P = 0.001$ ، خصوبة ضعيفة 30 إلى 45٪ ( $OR = 1.1$ )،  $P = 0.002$ ). (مع ذلك، فإن معاملة الأبقار المعالجة بضوابط جيدة للخصوبة) الخصوبة الجيدة < ( $OR = 1.12/45$ )،  $P = 0.14$ ) لم تسفر عن تحسن في معدلات الحمل. في الأبقار المسيطرة مع خصوبة 45-60٪ (خصوبة جيدة جدا)، كان هناك تأثير سلبي للعلاج، في الواقع انخفاض كبير في

معدلات الحمل (OR = 0.97) ، (P = 0.43) تم الكشف عنها. ومع ذلك، فإن معاملة الأبقار ذات الخصوبة الجيدة (الخصوبة الجيدة < 45٪ OR : = 1.12 ، (P = 0.14) لم تسفر عن تحسن في معدلات الحمل. في الأبقار ذات الخصوبة من 45 إلى 60٪ (خصوبة جيدة جدا) ، كان هناك تأثير سلبي للعلاج ، في الواقع انخفاض كبير في معدلات الحمل (OR = 0.97) ، (P = 0.43). تم الكشف عنها. أكدت نتائجنا أن العامل الأقوى الذي يؤثر على فعالية العلاج هو الأداء التناسلي للأبقار (الخصوبة). ومع ذلك، أظهرت النتائج بوضوح زيادة مطردة في فرص الحمل في الأبقار ذات الخصوبة المنخفضة.

كلمات البحث:

الجسم الأصفر / الجسم الأصفر الملحق / البروجسترون / وفيات الجنين / GnRH / hCG / معدل الحمل / التحليل التلوي / بقري / البقرة.

## **Introduction :**

L'élevage bovin laitier assure actuellement 40% de la production laitière nationale, le reste étant assuré par les importations de poudre de lait. Selon le ministère de l'Agriculture et du Développement rural. Le cheptel bovin laitier est estimé à 900 000 têtes de races autochtones et étrangères importées (Fleckvieh, Holstein Montbéliard et Brune des Alpes) produisant en moyenne entre 6 et 15 litres de lait par jour. La fertilité des vaches laitières ne cesse de baisser au cours des 50 dernières années (Lucy, 2001). Une corrélation négative entre la production élevée de lait et la performance reproductive est une croyance générale, tant dans la communauté scientifique que dans la communauté laitière commerciale (Bello et al., 2012). Le secteur laitier constitue un domaine stratégique dans le développement économique et social de l'Algérie. L'augmentation de la production de lait est liée à une accélération du métabolisme général et à un catabolisme accru de la progestérone dans le foie, ce qui diminue la concentration de cette hormone dans le sang (Rhinehart et al., 2009). L'insuffisance lutéale est parmi les facteurs importants responsable de la diminution du taux de conception. Cela peut être associé à un développement embryonnaire anormal (Mann et Lamming, 2001). Une concentration élevée en progestérone favorise le développement normal de l'embryon et la sécrétion d'interféron- $\tau$  (Lonergan, 2011). La mortalité embryonnaire précoce est la principale cause du faible taux de gestation (Inskeep et Dailey, 2005). En effet, les pertes embryonnaires et fœtales sont estimées à 50 % chez les vaches laitières et entre 70 et 80 % de ces pertes surviennent au cours des 16 premiers jours après l'IA (Diskin et al., 2012). L'une des causes de la perte embryonnaire est liée au développement tardif de l'embryon, ce qui réduit la signalisation de la reconnaissance maternelle de la gestation (Mann et Lamming, 2001). Cette condition peut être due à une plus faible concentration de progestéronémie chez les vaches laitières (Mann et Lamming, 2001; Wiltbank et al., 2012). La progestérone joue un rôle important dans la régulation des modifications de l'environnement utérin propices au développement de l'embryon et au maintien de la gestation (Geisert et al., 1992).

Plusieurs approches hormonales peuvent augmenter la concentration de progestérone dans le sang afin de réduire la fréquence de la mortalité embryonnaire (Campanile et al., 2007). Différentes études ont administré la progestérone sous forme d'implants ou des dispositifs intra-vaginaux avec des résultats incohérents (Wiltbank et al., 2014). D'autres études ont montré que le traitement à la GnRH ou l'hCG après une IA peut stimuler la fonction du CJ. Ce traitement peut induire une formation d'un CJ accessoire, augmentant la concentration de progestérone et réduisant la production d'œstradiol (Thatcher et al., 2003). L'administration de GnRH, un agoniste de la GnRH ou hCG après IA à des

moments spécifiques, coïncide avec la présence du follicule dominant de la première et/ou seconde vague folliculaire : (i) Stimule la fonction du CJ principal. (ii) Induit la formation d'un CJ accessoire. (iii) Augmente la concentration de progestérone (Schmitt et al., 1996b; Stevenson et al., 2007) (iv) Réduit la production d'œstrogènes avec un effet positif conséquent sur le taux de gestation ou la survie de l'embryon (Thatcher et al., 2003).

La première étude a visé la comparaison sur des effets de l'administration au 11ème jour après l'IA de la GnRH et de la hCG sur le développement du CJ et sa fonction sur la sécrétion de progestérone chez la vache. Après avoir prouvé l'efficacité de ces deux traitements sur le plan biologique, nous avons opté pour une deuxième étude purement statistique très variée et très complexe sur l'effet du traitement par la GnRH et de l'hCG son impact sur les taux de gestation.

Dans la seconde partie, les données collectées des études publiées n'ont pas réussi à dégager un consensus clair sur les bénéfices thérapeutiques de ces traitements. Bien qu'un certain nombre d'études ont montré l'effet positif du traitement par hCG et GnRH après l'IA, d'autres études n'ont montré aucun intérêt parfois même une réduction marquée du taux de gestation.

Cependant, très peu d'études ont tenté de comparer la GnRH et l'hCG injectées après l'IA pour améliorer le taux de gestation chez les bovins. Cette étude a examiné et a rassemblé des documents sur l'utilisation de la GnRH et de l'hCG après IA. Le but de ce travail a été de faire une méta-analyse pour quantifier les effets du traitement sur les taux de gestation chez les bovins pour améliorer la précision des estimations ponctuelles dérivées de données groupées ; répondre aux questions posées dans les études ; faire ressortir les résultats contradictoires dans les études et générer de nouvelles hypothèses.

# **Etude bibliographique**

## ***I. Activité lutéale, fonctionnement et régression du corps jaune***

### ***A. Activité lutéale Formation et fonction du corps jaune***

Le corps jaune (CJ) est une glande endocrine qui se développe à partir du reste du follicule dans l'ovaire du mammifère après l'ovulation. C'est par une transformation morphologique et fonctionnelle (lutéinisation) des cellules de la thèque interne et de la granulosa du follicule ovulant que se constitue le CJ, sous l'influence de l'hormone LH. Cette lutéinisation coïncide avec une augmentation très importante de la sécrétion de progestérone. Il y a colonisation de la cavité folliculaire par des vaisseaux sanguins. Les cellules thécales s'hypertrophient, se divisent et envahissent cette cavité. La synthèse d'oestrogènes diminue progressivement tandis que celle de progestérone augmente jusqu'au milieu du cycle sous l'effet de l'augmentation du nombre de récepteurs à la LH. La bonne formation de cette glande est essentielle à l'établissement et au maintien d'une gestation précoce. La fonction principale du CJ est de synthétiser et de sécréter l'hormone stéroïde progestérone, qui soutient l'embryon en développement et prépare l'utérus à l'installation de la gestation (Mann and Lamming, 2001; Green et al., 2005).

#### **1. Cellules du corps jaune**

Le CJ est composé de cellules transformées des thèques et de granulosa qui ont subi une «lutéinisation». La lutéinisation implique deux grands processus simultanés : un remodelage tissulaire important qui entraîne la formation du CJ et l'acquisition de la fonction lutéale. Les premières étapes du processus de remodelage tissulaire sont la régulation de la prolifération cellulaire et l'hypertrophie. Les cellules thécales du follicule ovulé se lutéinisent et deviennent rapidement de petites cellules lutéales proliférantes (Farin et al., 1986). La prolifération rapide des cellules pendant la formation du CJ se produit également dans d'autres populations de cellules non stéroïdogènes telles que les cellules endothéliales pendant la formation du réseau vasculaire du CJ et d'autres petites cellules comme les fibroblastes et les cellules parenchymateuses (Zheng et al., 1994). Inversement, les cellules granulosa se lutéinisent en grandes cellules lutéales qui cessent de proliférer et subissent une hypertrophie massive (Schams et al., 2003).

## 2. Mécanisme de la lutéinisation

Ceci se produit par l'arrêt de la progression dans le cycle cellulaire. Bien que ce processus ne soit pas bien défini, il existe certaines informations concernant les cyclines, les interactions avec les kinases dépendantes de la cycline (CDK) et l'inhibition de l'activité du complexe cycline--CDK par les inhibiteurs CDK (CKI) (Johnson and Walker, 1999). La déphosphorylation des protéines pendant la lutéinisation peut supprimer l'activité des cyclines D et E, supprimant ainsi le passage des cellules par les phases "G1" et "transition G1 à S" du cycle cellulaire (Johnson and Walker, 1999). Les résultats obtenus chez plusieurs espèces ont montré qu'un bolus ovulatoire de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) induit une augmentation transitoire du CKIp27, ce qui entraîne une baisse marquée de l'activité mitotique (Chaffin et al., 2001). Tous ces régulateurs contribuent probablement à l'arrêt de la prolifération caractéristique des cellules granulosa lutéinisantes. L'hypertrophie des cellules granulosa lutéinisantes est la cause principale de l'augmentation de la masse du CJ par rapport au follicule dont elle est issue (Enders, 1973). La taille cellulaire est augmentée par la modulation de l'expression des composants cytosquelettiques. De multiples études ont montré la capacité des cellules granulosa lutéinisantes à modifier de façon transitoire l'expression de la tubuline et à acquérir la capacité d'exprimer l'actine des muscles lisses, la cytokératine, la vimentine et la desmine (Murdoch, 1996). La formation de la structure du CJ nécessite également la modification de la matrice extracellulaire (ECM) et des interactions cellule-ECM. Luck et Zhao, (1993) ont démontré un changement dans le type de collagène au cours de la formation du CJ.

## 3. Angiologie du corps jaune

Le collagène de type IV présent dans la membrane basale folliculaire est remplacé par du collagène fibrillaire (type I), qui devient le composant principal de l'ECM lutéal. L'expression et les niveaux d'activité des enzymes de dégradation de l'ECM sont élevés pendant le remodelage étendu associé à la lutéinisation. Un certain nombre de protéases ont été indiquées pour jouer un rôle important dans le remodelage lutéal, notamment : le système plasminogène-plasmine, une désintégrine et une métalloprotéinase à motifs thrombospondine, les métalloprotéases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs, les inhibiteurs des tissus de MMP (Young et al., 2004). L'un des processus les plus importants dans la formation du CJ est le développement de la microvasculature. Dans le follicule, une membrane basale se trouve entre la thèque interne et la strate granulosa, empêchant toute pénétration par les capillaires. Lorsque l'ovulation se produit, cette membrane basale se décompose, permettant aux cellules microvasculaires d'envahir les cellules granulosa lutéinisantes. Après la

formation du CJ, chaque cellule lutéale stéroïdogène est adjacente à un élément microvasculaire et dans le CJ mature, 50 % de la population cellulaire totale est constituée de cellules associées à la microvasculature (Christenson and Stouffer, 1996). Les mécanismes précis par lesquels la microvascularisation du CJ se forme ne sont pas bien définis. Au contraire, un certain nombre de facteurs affectant l'angiogenèse au sein du CJ ont été identifiés, ce qui donne une idée générale des mécanismes possibles impliqués. Le facteur de croissance fibroblastique basique (bFGF) et le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) ont été identifiés dans le CJ en développement et sont considérés comme des régulateurs importants de l'angiogenèse dans le tissu lutéal (Berisha et al., 2002). Ces deux facteurs de croissance favorisent la prolifération des cellules endothéliales vasculaires, la migration, la formation de tubes et la perméabilité des vaisseaux (Hazzard and Stouffer, 2000). Des taux élevés de VEGF ont favorisé la déstabilisation des vaisseaux sanguins et la formation de nouveaux réseaux vasculaires, comme on le constate dans le CJ. Il s'agit là d'une preuve supplémentaire du rôle crucial que jouent ces facteurs angiogéniques dans la formation et la fonction du CJ (Yamashita et al., 2008).

#### **4. Action de la LH sur le corps jaune**

D'autres facteurs qui jouent un rôle important dans l'angiogenèse sont les angiopoïétines 1 (ANPT--1) et 2 (ANPT--2). En général, l'ANPT -- 1 favorise la stabilité des vaisseaux, tandis que l'ANPT--2 agit comme agoniste pour favoriser le remodelage du système vasculaire (Yancopoulos et al., 2000). L'équilibre des facteurs angiogéniques semble jouer un rôle crucial dans le développement du système vasculaire du CJ, qui est essentiel à l'acquisition de la fonction des cellules lutéales. La préparation du follicule pour la lutéinisation commence avant l'ovulation, à la suite de la montée préovulatoire de l'hormone lutéinisante (LH). Dans les cellules folliculaires, la chromatine nucléaire se disperse et le noyau se forme en même temps que le nombre de polyribosomes augmente (Enders, 1973). Les jonctions entre les cellules granulosa commencent également à disparaître. La quantité de réticulum endoplasmique lisse dans les cellules granulosa augmente considérablement, les mitochondries deviennent plus arrondies et les cristaes mitochondriales se transforment de la morphologie lamellaire à la morphologie principalement tubulaire (Smith et al., 1994).

#### **5. Rôle des facteurs de croissance sur le corps jaune**

La poussée pré-ovulatoire de LH induit également des changements dans l'activité et les concentrations d'enzymes stéroïdiennes dans les cellules folliculaires pré-ovulatoires, ce qui entraîne la perte de leur capacité à produire des œstrogènes. Les changements qui se produisent dans ces

cellules folliculaires lutéinisantes après la poussée de LH sont à la fois quantitatifs et qualitatifs. L'expression des gènes passe de la synthèse d'œstrogènes à la synthèse de progestérone. Ce changement est également quantitatif car la quantité de progestérone produite par les cellules lutéales est beaucoup plus importante que la quantité d'œstrogène produite par les cellules folliculaires. 15 à 20 heures après la poussée de LH, les concentrations d'ARNm de l'aromatase, l'enzyme clé pour la production d'œstrogènes, diminuent considérablement (Voss and Fortune, 1993a). Par conséquent, ces cellules stéroïdiennes commencent à produire des quantités substantielles de progestérone. Il est intéressant de noter qu'immédiatement après la poussée de LH, il n'y a pas d'augmentation détectable de l'ARNm pour les enzymes impliquées dans la production de progestérone, suggérant que l'augmentation périovulatoire de la production de progestérone est transitoire. Cependant, dans les 72 heures suivant la poussée de LH, l'ARNm des enzymes cytochrome p450 (P450) et  $\beta$ -hydroxysteriod déshydrogénase ( $\beta$ ) augmente significativement, augmentant ainsi la synthèse et la sécrétion de progestérone (Voss and Fortune, 1993b). De nombreux facteurs influent sur la production de progestérone dans le CJ. Le premier facteur est la gonadotrophine LH, agissant par le récepteur LH (LHR). La LH stimule principalement la synthèse et la sécrétion de progestérone par les petites cellules lutéales, car c'est là que se trouvent la plupart des cellules LHR (Niswender et Nett, 1988 cité par Knobil, 2006). Le LHR est un récepteur couplé à sept protéines G du domaine transmembranaire. La LH se lie au LHR, ce qui stimule la formation de l'AMPc, entraînant l'activation de la protéine kinase A et, par conséquent, l'augmentation de la production de progestérone (Schams et al., 2003). Une étude où les génisses ont été traitées avec un antisérum contre la LH a conduit à une réduction des concentrations de progestérone en circulation, démontrant le rôle critique de la LH dans la synthèse de la progestérone. Juengel et al., (1997) ont également découvert qu'un autre rôle de la LH pourrait être de maintenir la concentration de l'ARNm codant pour le récepteur de l'hormone de croissance (GHR) dans les cellules lutéales. Chez les brebis hypophysectomisées, on a observé une diminution de 60 % de la RSM dans le tissu lutéal. Traitement des brebis hypophysectomisées avec LH restauré les concentrations de GHR aux valeurs de l'hypophyse - brebis intactes. Ainsi, LH peut réguler en fin de compte la réactivité du tissu lutéal à l'hormone de croissance (GH) (Juengel et al., 1997). La GH est un autre facteur qui semble jouer un rôle important dans la fonction lutéale. Les somatotrophes situées dans l'adéno-hypophyse sécrètent cette hormone polypeptidique à chaîne unique. Après synthèse, il est sécrété dans la circulation sanguine et agit sur ses tissus cibles qui comprennent : le foie, le tissu adipeux et les organes reproducteurs. Des récepteurs de l'hormone de croissance ont été identifiés dans le tissu lutéal et ont été localisés dans de grandes cellules lutéales. Il

s'agit d'une observation importante car les grandes cellules lutéales produisent la majorité de la progestérone sécrétée par le CJ (Milvae et al., 1991). Des études ont mis en évidence le rôle de la GH dans la régulation de la fonction du CJ chez plusieurs espèces, dont la vache. Une étude sur les vaches déficientes a démontré que ces animaux présentaient également une carence partielle en progestérone. De plus, l'administration de somatotropine bovine recombinante exogène (STbr) à des bovins laitiers a entraîné une augmentation observée des concentrations plasmatiques de progestérone (Schemm et al., 1990). De plus, le traitement des vaches avec la STbr a entraîné une augmentation du poids du CJ par rapport aux animaux témoins (Lucy et al., 1992). Étant donné que bon nombre des études antérieures sur l'interaction de la GH avec le CJ ont été réalisées sur des cellules lutéales dispersées en culture, les chercheurs étaient sceptiques quant aux effets de la GH sur le CJ in vivo.

Cependant, dans une expérience réalisée par Liebermann et Schams, (1994), L'administration de GH à un CJ bovin microdialysée a entraîné une augmentation significative de la sécrétion de progestérone au cours des phases létéale précoce (jour 5 à 7) et létéale moyenne (jour 8 à 12), validant les résultats des études sur les cellules lutéales en culture. La synthèse de la progestérone a également augmenté dans cette expérience au début du CJ gestationnelle (jour 60--120), ce qui indique que la GH pourrait jouer un rôle dans la production de progestérone pendant cette période (Liebermann and Schams, 1994). Ces résultats ont conduit à la conclusion que la GH affecte la production de progestérone à partir de grandes cellules lutéales. Peu après, Juengel et al., (1997) ont mené une expérience in vivo sur les effets de l'administration de GH sur la progestérone plasmatique, la GHR et les concentrations de facteur de croissance 1 (IGF--1) analogue à l'insuline dans le tissu lutéal des brebis hypophysectomisées. Le traitement par la GH a augmenté les concentrations d'IGF-1 dans le tissu lutéal, ce qui suggère que les effets de la GH peuvent être médiés par les actions de l'IGF-1 dans le CJ (Juengel et al., 1997). IGF-1 est l'un des deux ligands de la superfamille IGF (Spicer et al., 2004). Il est ainsi nommé en raison de sa similarité structurelle avec l'insuline et de ses effets favorables à la croissance (Velázquez et al., 2009). La superfamille IGF comprend également l'IGF-2, deux récepteurs, six protéines de liaison au facteur de croissance (IGFBP) de type insuline de haute affinité et des protéases de liaison aux protéines (Spicer et al., 2004). L'IGFBP joue un rôle central dans la disponibilité de l'IGF-1 pour des actions dans l'ovaire et d'autres tissus reproducteurs (Schams et al., 2003). L'IGFBP peut inhiber les effets de l'IGF-1 en séquestrant l'IGF-1 extracellulaire et en limitant sa disponibilité pour la liaison aux récepteurs de surface cellulaire. Inversement, l'IGFBP peut aussi potentialiser les actions de l'IGF-1 en le protégeant de la dégradation, en agissant comme un réservoir pour soutenir la livraison contrôlée aux cellules cibles et en facilitant le transport de la circulation

périphérique aux tissus cibles (Firth and Baxter, 2002). Parmi les IGFBP, IGF-1 est principalement lié à IGFBP3. La complexité du système IGF est illustrée par la production de protéases IGFBP, qui modifient la biodisponibilité de l'IGF-1 par dégradation de sa protéine de liaison (Velázquez et al., 2009).

Le rôle de l'IGF-1 dans la fonction lutéale a fait l'objet de nombreuses études, en particulier ses effets sur la régulation de la stéroïdogénèse. Les premières études ont démontré la présence d'une cascade fonctionnelle de récepteurs de l'IGF-1 tyrosine kinase dans les cellules lutéales bovines et ont établi la relation entre l'exposition à l'IGF-1 et la production accrue de progestérone. De plus, les récepteurs de l'IGF-1 sont présents dans le CJ à tous les stades du cycle œstral. Si le tissu lutéal est exposé à l'IGF-1 à n'importe quel moment du cycle, la production de progestérone est stimulée. La plus grande stimulation par l'IGF-1 se produit à la fin de la phase lutéale, le pic de libération de progestérone étant directement lié à la perfusion de peptides (Sauerwein et al., 1992). Le mécanisme par lequel l'IGF-1 lutéal provoque la libération de progestérone a également été étudié. Denner et al., (2010) ont découvert que l'IGF-1 semble activer la voie ERK, ce qui entraîne l'activation du facteur de transcription Sp1, qui augmente l'expression du cytochrome P450<sub>scc</sub>, une enzyme stéroïdogène critique. Toutefois, il est évident que cette voie est également sous le contrôle d'autres facteurs. L'administration de l'hormone lutéolytique prostaglandine  $\alpha$  (PGF) entraîne également une augmentation de la signalisation ERK, mais n'augmente pas la production de progestérone. Au lieu de cela, la PGF diminue la capacité de l'IGF-1 à stimuler les régulateurs de Sp1 (Arvisais et al., 2010). Bien que le mécanisme d'action de l'IGF-1 ne soit pas encore complètement élucidé, son importance dans la fonction lutéale a été bien établie.

## **6. Action de la progestérone sur le corps jaune**

Pendant toute la durée de vie du CJ, la fonction principale de ce tissu est de sécréter de la progestérone. Le rôle clé de la progestérone dans l'établissement et le maintien de la grossesse a été démontré dans de nombreuses études (Mann and Lamming, 2001; Green et al., 2005). L'augmentation de la progestérone est également associée à une augmentation du taux de survie des embryons (Starbuck, 1999). Cependant, les mécanismes par lesquels la progestérone agit pour établir et maintenir la gestation sont mal compris. Un certain nombre d'études plus récentes ont démontré les effets de la progestérone sur l'expression génétique dans l'utérus. Les résultats ont indiqué qu'une grande partie des effets bénéfiques de la progestérone sur la grossesse sont probablement médiés en aval des changements induits par la progestérone dans l'expression génétique (Gray et al., 2006). Forde et al.,

(2009) ont utilisé un microréseau d'ADNc pour identifier les gènes régulés différemment en début de la gestation par la progestérone entre les groupes de bovins à forte teneur en progestérone et ceux produisant normalement de la progestérone. Un certain nombre de gènes exprimés de façon différentielle à différentes étapes en début de gestation, dont beaucoup sont impliqués dans le métabolisme des protéines et le transport, ont été identifiés. Il convient de noter en particulier l'augmentation d'expression du diacylglycérol O--acyltransférase-2 (DGAT2), une enzyme qui catalyse l'étape finale de la formation des triglycérides en acylcoenzyme A. Les triglycérides sont une source d'énergie potentielle pour le conceptus en développement jusqu'à le stade de blastocyste chez le bétail. Cette régulation des gènes associés à l'énergie indique un mécanisme par lequel la progestérone soutient la production de l'établissement et le maintien de la gestation (Forde et al., 2009). La progestérone agit également de manière paracrine/autocrine. Récemment, des récepteurs de progestérone ont été identifiés dans les noyaux de cellules lutéales grandes et petites, ainsi que dans les cellules endothéliales vasculaires (Sakumoto et al., 2010). Au sein du CJ, la progestérone semble jouer un rôle largement lutéotrope. Au milieu du cycle du CJ, le traitement des cellules lutéales par un antagoniste de la progestérone a inhibé l'oxytocine et stimulé la sécrétion de PGF, ce qui indique que la progestérone inhibe la sécrétion de PGF au milieu du cycle (Okuda et al., 2002). La progestérone peut également stimuler la synthèse des récepteurs LH dans les cellules lutéales et réprimer l'apparition de l'apoptose par un mécanisme dépendant du récepteur de la progestérone au sein du CJ bovin, démontrant ainsi le rôle luteotrope de la progestérone (Rueda et al., 2000). Comme indiqué précédemment, la fonction principale du CJ est de produire de la progestérone. La synthèse et la sécrétion de progestérone par le CJ est un processus complexe impliquant de nombreuses enzymes. La première étape est l'acquisition du cholestérol, qui peut être dérivé du régime alimentaire ou synthétisé *de novo* (Rekawiecki and Kotwica, 2006). Le cholestérol est transporté vers les ovaires par les lipoprotéines (lipoprotéines de haute densité et lipoprotéines de basse densité) et absorbé dans les cellules par endocytose. Les esters de cholestérol sont convertis en cholestérol libre par hydrolyse dans le cytoplasme (Niswender et al., 2000). Le cholestérol est transporté à travers la membrane mitochondriale double par la protéine stéroïdogène régulatrice aiguë (StAR) et ce processus est l'étape limitant la vitesse de synthèse de la progestérone (Rekawiecki et al., 2008). Une fois que le cholestérol a été déplacé vers la membrane mitochondriale interne, l'enzyme p450<sub>scc</sub> catalyse la conversion du cholestérol en pregnenolone (Diaz et al., 2002). La prégnénolone possède deux résidus hydrophiles qui lui permettent de diffuser hors des mitochondries et de se déplacer vers le réticulum endoplasmique lisse. Dans le réticulum endoplasmique lisse, l'enzyme  $\beta$ HSD convertit le

pregnenolone en progestérone (Niswender, 2002). La progestérone se diffuse alors hors de la cellule et dans la circulation sanguine pour être transportée vers les tissus cibles. La progestérone exerce son action sur les cellules cibles par l'intermédiaire des récepteurs de progestérone. Le récepteur nucléaire de la progestérone (RP) appartient à une superfamille de récepteurs nucléaires ayant une structure de base similaire. Ces récepteurs se composent d'un domaine de liaison du ligand C-terminal, d'un domaine de liaison de l'ADN hautement conservé près du centre du récepteur et d'un domaine N-terminal qui varie en longueur (Stormshak and Bishop, 2008). Dans les domaines du récepteur de la progestérone se trouvent deux sous-domaines d'activation de la transcription, AF--1 et AF--2. AF--1 est situé dans le domaine N-terminal, et AF--2 est dans le domaine de liaison des ligands (Edwards, 2005). Les récepteurs de la progestérone sont activés lorsqu'ils se dissocient de leurs molécules chaperon, dimérisent et que le complexe récepteur se lie à un élément de réponse de la progestérone dans la région promoteur d'un gène (Kumar and Thompson, 2003). Des co-activateurs ou des co-répresseurs sont également recrutés dans l'un ou les deux sous-domaines d'activation de la transcription du complexe progestérone-récepteur pour modifier la transcription des gènes. L'association résultante de coactivateurs ou de co-répresseurs avec le récepteur lié au ligand facilite l'assemblage du complexe ARN polymérase II qui favorise ensuite la transcription des gènes (Stormshak et Bishop, 2008).

## 7. **Relation entre le récepteur de la progestérone et le corps jaune**

Dans l'utérus, les concentrations de récepteurs de progestérone sont les plus élevées entre le 4<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour de la gestation, tant dans les glandes endométriales que dans le stroma sous-épithélial (Robinson et al., 2001). Les études portant sur les changements dans l'expression des RP dans le CJ au cours du cycle œstral ont donné des résultats contradictoires. Berisha et al., (2002) n'ont constaté aucun changement dans les concentrations de RP ; tandis qu'une étude plus récente de Sakumoto et al., (2010) a révélé que la quantité de récepteurs de progestérone était plus élevée au début (jour 2-4 après l'ovulation) et diminuait régulièrement par la suite. Les différences dans ces deux études peuvent être dues à une variété de facteurs tels que des différences dans les méthodes de classification du CJ ou des séquences différentes d'amorces et de sondes. Quoi qu'il en soit, il a été prouvé que les RP sont à des niveaux détectables dans le CJ bovine à tous les stades du cycle œstral. Les œstrogènes affectent également la fonction lutéale par l'intermédiaire de ses récepteurs ; récepteur d'œstrogène alpha ( $ER\alpha$ ) et récepteur d'œstrogène beta ( $ER\beta$ ). Plusieurs études ont décrit les modes d'expression de l'ARNm et des protéines de  $ER\alpha$  et  $ER\beta$  pendant le cycle œstral et la gestation chez le CJ bovin (Shibaya et al., 2007). La plus grande expression de  $ER\alpha$  est dans la phase lutéale précoce (Jour 1-5), avec une diminution significative de l'expression au milieu (Jour 8-12) et à la fin (Jour 13-

16) des phases lutéales. En revanche, l'ARNm est relativement élevé au début de la phase lutéale, diminue au milieu de la phase lutéale et augmente à nouveau de façon significative à la fin de la phase lutéale et après la régression lutéale (Berisha et al., 2002). Ces résultats suggèrent que les actions perpétuées par ER $\alpha$  peuvent être importantes pour l'établissement et la régulation de la fonction du CJ précoce, tandis que les œstrogènes peuvent jouer un rôle différent via ER $\beta$  pendant et après la régression du CJ. Cette hypothèse est soutenue par Shibaya et al., (2007), qui ont étudié le modèle d'expression de la protéine ER $\alpha$  et ER $\beta$  dans le CJ bovin. Shibaya et al., (2007) ont démontré que la protéine ER $\alpha$  était la plus élevée aux premiers stades lutéaux et diminuait tout au long du cycle œstral. Cependant, la protéine ER $\beta$  a augmenté du début jusqu'au milieu de sa croissance, puis a diminué par la suite. Il est intéressant de noter que le ratio de ER $\beta$  à ER $\alpha$  était beaucoup plus élevé dans le CJ régressé que dans les autres étapes, ce qui indique encore une fois un rôle probable pour ER $\beta$  dans la régression du CJ. De plus, l'administration de PGF à des cellules lutéales cultivées a entraîné une diminution dose-dépendante de ER $\beta$  et ER $\alpha$  de l'ARNm (Shibaya et al., 2007). Une injection d'œstrogène pendant la phase lutéale tardive du cycle œstral peut induire une lutéolyse (Salfen et al., 1999). Par conséquent, il est possible qu'à la fin de la phase lutéale, les œstrogènes puissent agir en collaboration avec la FDP pour induire une régression lutéale.

## B. *Régression du corps jaune*

Chez les bovins en absence d'embryon, le CJ commence à régresser par un processus appelé lutéolyse, entre les jours 17 à 19 du cycle œstral (McCracken et al., 1999). La lutéolyse se caractérise à la fois par l'arrêt de la production de progestérone par le CJ, ou régression fonctionnelle, et par l'élimination du tissu lutéal, appelée régression structurelle. La préparation de l'utérus pour la lutéolyse commence avant la libération du signal lutéolytique PGF. L'amorçage à la progestérone de l'utérus est nécessaire pour que cet organe réagisse à l'œstradiol et à l'ocytocine, deux hormones importantes dans la cascade protéolytique (Okuda et al., 2002). L'exposition de l'utérus à de fortes concentrations d'œstradiol provoque une augmentation de la régulation des récepteurs de l'ocytocine dans l'endomètre. De plus, des concentrations élevées d'œstradiol stimulent la libération d'ocytocine par l'hypophyse postérieure (McCracken et al., 1996). L'ocytocine se lie à son récepteur dans l'utérus, activant la voie de la protéine kinase C, ce qui entraîne une régulation à la hausse des gènes impliqués dans la synthèse de la PGF, dont la phospholipase A2 (PLA2) (Okuda et al., 2002). Lors de son activation, le PLA2 libère l'acide arachidonique des phospholipides membranaires. La conversion de l'acide arachidonique en composés

intermédiaires PGG<sub>2</sub> puis PGH<sub>2</sub> est catalysée par les enzymes Prostaglandine G/H Synthase 1 (PGHS1) et Prostaglandine G/H Synthase 2 (PGHS2), également connues sous les noms de COX-1 et COX-2, en raison de leur activité cyclooxygénase (Wlodawer et al., 1976). PGH<sub>2</sub> est converti en PGF par l'enzyme PGF synthase. Alternativement, PGH<sub>2</sub> peut être converti en prostaglandine E<sub>2</sub> et ensuite converti en PGF par l'enzyme PGE<sub>2</sub>-9-céto réductase (Okuda et al., 2002). Une fois synthétisé, le PGF est immédiatement libéré dans la circulation sanguine. La FDP participe à un mécanisme d'échange à contre-courant entre la veine utérine et l'artère ovarienne pour atteindre sa cible, du CJ (Niswender et al., 2000). Au sein du CJ, la FDP module l'expression d'un certain nombre de facteurs pour favoriser la régression fonctionnelle et structurelle. La PGF inhibe le transport du cholestérol de la membrane mitochondriale externe à la membrane interne en diminuant l'ARNm StAR et les protéines. Dans les études menées sur le bétail, l'administration de PGF a rapidement entraîné une diminution significative de l'ARNm StAR dans les cellules lutéales, suivie de près par un déclin de la production de StAR (Pescador et al., 1996). À l'appui de ces résultats, des études sur les effets du PGF sur les enzymes P450<sub>scc</sub> et 3β-HSD et le récepteur du LH ont montré qu'il est peu probable que le PGF agisse comme médiateur de la lutéolyse par ces facteurs (Niswender et al., 2000). Par conséquent, la PGF provoque l'arrêt de la synthèse de la progestérone principalement par la régulation à la baisse de l'ARNm StAR et de la protéine. La FDP stimule également la production de prostaglandines lutéales. Des études ont suggéré que la PGF endométriale stimule la production de PGF intraludique pour compléter le processus lutéolytique (Hayashi et al., 2003). Ceci est soutenu par Arosh et al., (2004), car l'expression de la prostaglandine F synthase est en hausse - régulée par le CJ pendant la régression lutéale. Il a également été suggéré que la FGP produite localement pourrait établir une boucle de rétroaction positive avec les facteurs lutéolytiques endothéline-1 et l'angiotensine II, car il a été démontré que chacun d'eux stimule la libération des autres.

L'endothéline-1 (EDN1) et l'angiotensine II (Ang II), deux vasoconstricteurs puissants, sont régulés à la hausse dans la CJ sous l'influence du PGF (Miyamoto et al., 2009). Ceci a été démontré en utilisant des cellules lutéales cultivées, ainsi que du CJ microdialysée in vivo et in vitro. Une injection intraludique d'EDN1 ou d'Ang II à la suite d'une dose sous-lutéolytique de PGF entraîne une réduction des concentrations plasmatiques de progestérone et le retour ultérieur de l'animal dans l'œstrus (Miyamoto et al., 2005). EDN1 agit pour inhiber la sécrétion de progestérone par l'intermédiaire de sites sélectifs de liaison à EDN1 appelés EBNA (Girsh et al., 1996). Toutefois, l'implication de ces facteurs dans la régression fonctionnelle semble être minime. La régulation à la hausse de l'EDN1 et de l'Ang II se produit principalement pendant la partie structurelle de la régression lutéale et favorise

la migration des leucocytes et stimule les macrophages pour libérer des cytokines (Skarzynski et al., 2008). Les cellules immunitaires et les cytokines sont également importantes dans la lutéolyse structurelle. Penny et al., (1999) ont montré qu'au cours de la régression du CJ, les leucocytes, les lymphocytes T $\alpha$  et les macrophages augmentent de façon significative. Pendant la lutéolyse, un rôle majeur des macrophages semble être la dégénérescence de la matrice extracellulaire et la phagocytose des cellules lutéales dégénérantes (Niswender et al., 2000). La sécrétion d'un certain nombre de cytokines, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF), l'interleukine- $\beta$  (IL-1) et l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), est un rôle supplémentaire et critique des cellules immunitaires qui infiltrent du CJ pendant la régression. Pendant la lutéolyse, les lymphocytes T sécrètent l'IFN- $\gamma$  et les macrophages produisent le TNF (Fairchild and Pate, 1989). Le TNF intralutéal augmente de façon significative dans le CJ *in vivo* microdialysée *in vivo*, tant dans la lutéolyse spontanée que dans la lutéolyse induite. La sécrétion du TNF bioactif commence après la perte de la synthèse de progestérone dans le CJ bovin, ce qui suggère que le rôle de ce peptide est complémentaire de l'activité lutéolytique du PGF (Shaw and Britt, 1995). Il est probable que le TNF stimule la synthèse du PGF lutéal. Skarzynski et al., (2003) a montré *in vivo* que des doses plus faibles de TNF augmentaient la production de PGF dans le CJ bovin et augmentaient les métabolites nitrate/nitrite stables de l'oxyde nitrique (NO). Fait intéressant, l'étude a également montré que des doses élevées de TNF augmentent la production de progestérone et de prostaglandine E2 (PGE2), ce qui entraîne une prolongation de la phase lutéale de l'infection au le cycle œstral (Skarzynski et al., 2003). Il est également prouvé que le TNF doit agir en association avec d'autres facteurs, comme l'IFN- $\gamma$ , pour induire la lutéolyse (Korzekwa et al., 2006). Des données récentes suggèrent que l'association du TNF et de l'IFN- $\gamma$  est hautement cytotoxique. Cytotoxic (Taniguchi et al., 2002). Taniguchi et al., (2002) ont montré que dans les cellules lutéales bovines, l'IFN- $\gamma$  augmentait l'expression de Fas mRNA, un ligand induisant l'apoptose par les récepteurs Fas, et la présence du TNF augmente cet effet stimulant. De plus, des corps apoptotiques ont été observés dans des cellules lutéales traitées au ligand de Fas en présence d'IFN- $\gamma$  et de TNF, démontrant le rôle critique de ces cytokines dans la mort des cellules lutéales à médiation Fas L--Fas-médiée par Fas (Taniguchi et al., 2002). Les composés oxygénés réactifs sont également liés de façon critique à l'apoptose des cellules lutéales bovines pendant la lutéolyse. Les principaux composés réactifs présents dans les cellules lutéales stéroïdogènes sont les radicaux anioniques superoxyde, les radicaux hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène. Au cours de la fonction lutéale normale, les actions nocives de ces composés sont atténuées par les antioxydants, tels que les enzymes catalase et superoxyde dismutase (Niswender et al., 2000). Cependant, pendant la régression structurelle du CJ

bovin, l'expression de l'ARNm codant pour ces deux enzymes est significativement réduite (Rueda et al., 1995). Cette réglementation descendante semble être essentielle pour promouvoir la lutéolyse structurelle au sein du CJ bovin. Les mécanismes qui conduisent à la destruction du CJ et au retour ultérieur de la vache à l'œstrus dont il est question dans ce chapitre sont résumés dans la figure 1.

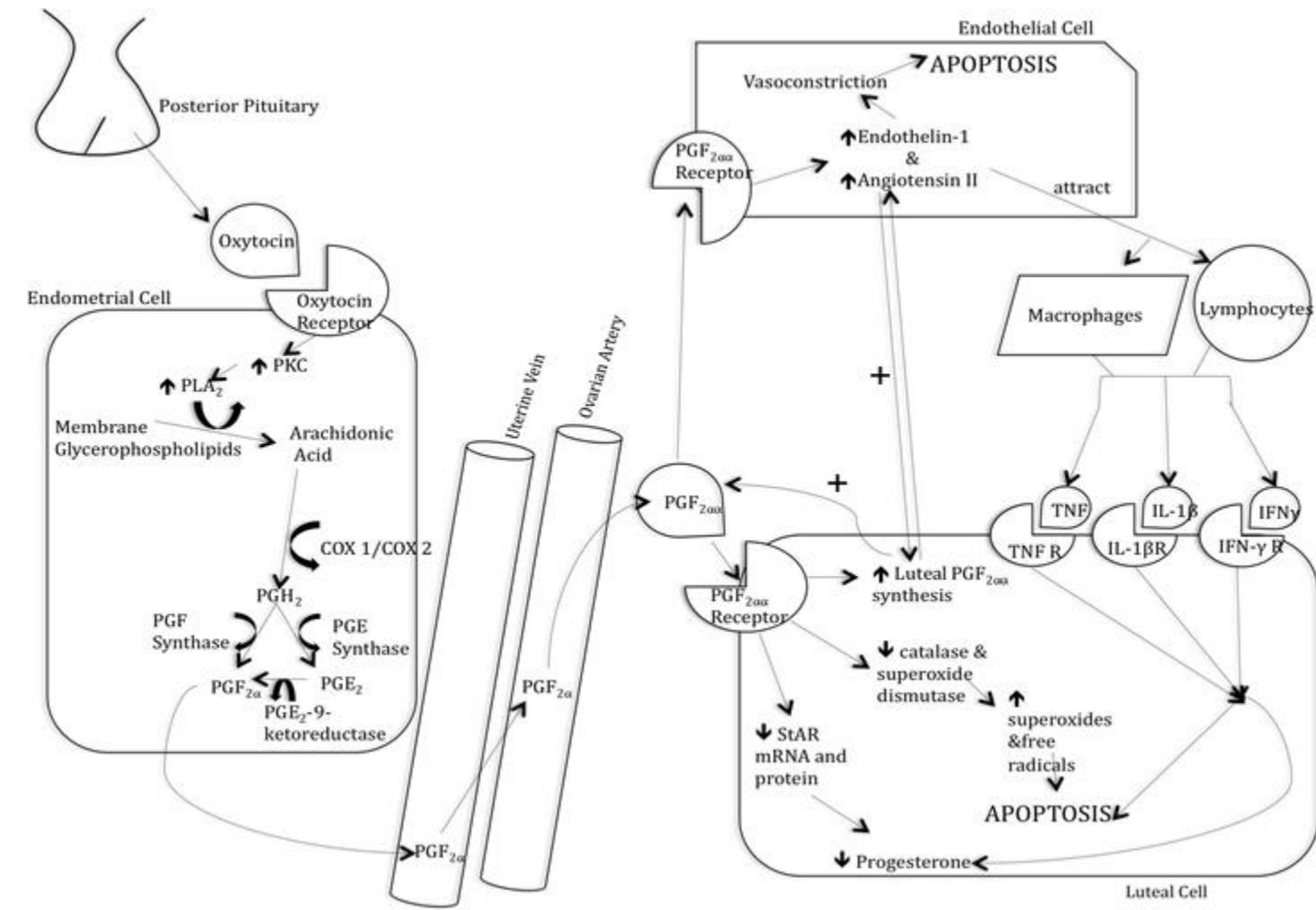


Figure 1 : Mécanismes qui conduisent à la destruction du CJ et au retour ultérieur de la vache à l'œstrus (DuBay, 2010)

### C. *Relation entre la reconnaissance maternelle de la gestation et le corps jaune*

L'embryon en développement a besoin du soutien de la progestérogène pour l'établissement et le maintien de la gestation. La signalisation du conceptus au système maternel entraînant l'inhibition de la cascade lutéolytique et la prolongation de la durée de vie du CJ est connue sous le nom de reconnaissance maternelle de la gestation. Chez les bovins, le signal de reconnaissance de la gestation est l'interféron de type I, interféron--tau (IFN-- $\tau$ ) (Roberts et al., 1992). La synthèse de l'IFN-- $\tau$  est sous le contrôle d'un certain nombre de facteurs. Le facteur de transcription Ets--2 est un élément clé pour la production de l'IFN-- $\tau$ . Ezashi et ses collaborateurs (1998) ont identifié un site de liaison Ets2 dans la région promotrice du gène IFN-- $\tau$ . Cette découverte a rapidement été étendue pour inclure le gène IFN-- $\tau$  du bovin (Ezashi et al., 1998). Au moins deux autres facteurs de transcription trophoctodermique sont impliqués dans la régulation de la production de l'IFN-- $\tau$ . Il a été démontré que l'homéobox 2 de type caudal (Cdx2) stimule l'activité du promoteur IFN-- $\tau$  en présence à la fois d'Ets-2 et de la protéine activatrice-1 (AP1) (Imakawa et al., 2006). Le deuxième facteur est distal-moins 3 (DLX3), dont l'expression a été montrée dans une lignée cellulaire de trophoctoderme bovin (CT1). DLX3 agit en collaboration avec les Ets2 pour optimiser la transcription IFN-- $\tau$  (Ezashi et al., 2008).

Les sécrétions dans la lumière utérine peuvent également réguler la production d'IFN-- $\tau$ . Le premier facteur utérin découvert pour jouer un rôle possible dans la régulation de l'IFN-- $\tau$  a été le facteur granulocyte--macrophage stimulant le colon (GM--CSF), un produit de l'épithélium endométrial et du stroma (De Moraes et al., 1999).

Michael et al., (2006a) a démontré qu'une supplémentation en cellules CT1 avec du GM--CSF augmente la sécrétion d'IFN-- $\tau$ . Le deuxième facteur utérin affectant la sécrétion d'IFN-- $\tau$  est le facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGF2). Les cellules CT1 et les blastocystes bovins complétés avec du FGF2 bovin recombinant ont augmenté les taux d'IFN-- $\tau$  d'ARNm et augmenté la sécrétion d'IFN-- $\tau$  biologiquement actif (Michael et al., 2006b). Par conséquent, la régulation de la production de l'IFN-- $\tau$  est sous l'influence de facteurs d'origine à la fois embryonnaire et maternelle.

La production de l'IFN-- $\tau$  a lieu au cours d'une période définie de développement embryonnaire chez les bovins. L'ARNm et la protéine IFN-- $\tau$  peuvent être détectés dans l'utérus dès le stade du blastocyste éclos (jour 11). De grandes quantités d'ARNm commencent à être produites aux jours 14 et 15 de la gestation et continuent d'augmenter jusqu'au jour 19 environ, lorsque la production semble ralentir

(Ealy and Yang, 2009). L'augmentation de l'ARNm IFN- $\tau$  coïncide avec l'allongement des blastocystes, ce qui augmente la masse du trophoctoderme, ce qui entraîne une augmentation profonde de l'ARNm IFN- $\tau$  que l'on trouve dans les poussées utérines pendant cette période. Vers le 21<sup>e</sup> jour de la gestation, l'ARNm de l'IFN- $\tau$  diminue fortement, en même temps que l'attachement du trophoctoderme à la paroi utérine, jusqu'à ce qu'il ne soit plus détectable au 25<sup>e</sup> jour (Ealy and Yang, 2009).

Par conséquent, la reconnaissance maternelle de la période de gestation chez les bovins est associée aux jours 14 à 25 de la gestation. Le mécanisme par lequel l'IFN- $\tau$  agit sur l'utérus pour perturber le processus lutéolytique a été beaucoup débattu, mais une théorie acceptée a été développée. L'IFN- $\tau$  se lie au récepteur d'interféron de type I (IFNAR), situé à la limite apicale de l'épithélium endométrial luminal et glandulaire (Han et al., 1997). Le récepteur d'interféron est composé de deux sous-unités : IFNAR1 et IFNAR2. IFNAR2 est la sous-unité de liaison au ligand du récepteur. La liaison IFN- $\tau$  mène au recrutement de la sous-unité de transduction de signal, IFNAR1, ce qui entraîne une régulation sélective des gènes par activation des tyrosines kinases JAK et des transducteurs de signal et activateurs des facteurs de transcription (STAT) (Thatcher et al., 2001). Le principal moyen par lequel l'IFN- $\tau$  arrête la cascade lutéolytique est la prévention de la régulation ascendante du récepteur d'ocytocine (OTR), qui doit être lié par l'ocytocine pour la synthèse des impulsions lutéolytiques de la PGF, et la suppression de la régulation descendante du récepteur d'oestrogène, ER $\alpha$  (Robinson et al., 1999). L'IFN recombinante- $\tau$  inhibe l'expression de l'OTR in vivo et in vitro (Spencer et al., 1998). Cependant, il n'est pas clair si l'IFN- $\tau$  agit directement sur le gène OTR ou par suppression du gène ER $\alpha$  pour prévenir la transcription de l'OTR. Certaines données indiquent que la suppression de l'OTR est très probablement le résultat d'une réglementation à la baisse de ER $\alpha$  (Fleming et al., 2006). Cependant, l'action directe de l'IFN- $\tau$  sur l'OTR est soutenue par des éléments de réponse à l'interféron situés dans la région du promoteur de l'OTR (Telgmann et al., 2003). Chez les femelles gestantes, la régulation à la baisse de l'OTR survient avant tout changement dans l'abondance de ER $\alpha$ , ce qui suggère un rôle possible pour l'IFN- $\tau$  dans la régulation de l'expression et de l'activité de ER $\alpha$  dans l'endomètre des bovins (Robinson et al., 1999).

Bien que ce mécanisme semble être l'action principale de l'IFN- $\tau$  dans l'établissement de la gestation, ce signal semble également moduler un certain nombre d'autres facteurs dans l'utérus. Un système particulièrement intéressant est celui de la famille IGF. Au début de la gestation, l'IGF-1 et l'IGF-2 ont un ARNm plus élevé que celui des animaux non gestantes (Bilby et al., 2006). De plus, l'IGF-1

dérivé de l'endomètre, combiné à l'IGF-2 dérivé de l'embryon, stimule la production de l'IFN- $\tau$  (Robinson et al., 2008). Ces observations rendent probable que le conceptus régule à la hausse l'expression des IGF-1 et IGF-2 dans l'endomètre pendant la reconnaissance maternelle de la gestation. Les gènes stimulés par l'interféron (ISG) sont une autre classe de facteurs modulés par l'IFN- $\tau$ . Dans l'endomètre bovin, les STATS-1, 2 et 3, l'IRF-1, l'ISG17, la protéine chimiotactique granulocytaire-2 et l'oligoadénylate synthétase 2'S' ont été identifiés comme modifiés par IFN- $\tau$  (Thatcher et al., 2001). Bien qu'elle n'ait pas été définitivement démontrée, il est logique de supposer que certaines de ces protéines pourraient être impliquées dans la suppression de la synthèse de la PGF. En plus de prévenir la libération pulsatile et lutéolytique de PGF, l'IFN- $\tau$  module davantage l'expression des prostaglandines utérines. L'administration de faibles doses d'IFN- $\tau$  à des cultures d'endomètre bovin entraîne l'inhibition de la production de PGF et de PGE2. Cependant, lorsque de fortes doses d'IFN- $\tau$  ont été administrées, la production de PGF est restée inchangée alors que la synthèse de PGE2 a augmenté de manière significative (Guzeloglu et al., 2004). Le rôle de la PGE2 en tant qu'hormone lutéotrope a conduit à suggérer que l'IFN- $\tau$  modifie la production de prostaglandines dans l'endomètre pour favoriser la PGE2, exerçant ainsi un effet lutéoprotecteur (Arosh et al., 2004b; a). Ce mécanisme est soutenu par Xiao et al., (1998) qui ont démontré une augmentation de la sécrétion de prostaglandines par l'IFN- $\tau$  par une régulation à la hausse de l'ARNm COX-2 dans les cellules stromales endométriales, la principale source de PGE2. De plus, l'IFN- $\tau$  supprime la sécrétion de prostaglandines par la régulation descendante de l'expression de la COX-2 dans les cellules épithéliales de l'endomètre, site principal de la synthèse de PGF.

Les PGE2 d'origine embryonnaire peuvent également jouer un rôle dans le maintien du CJ. Les embryons de bovins produisent des quantités détectables de PGE2 dès le sixième jour de la gestation (Hwang et al., 1988).

Wilson et al., (1992) a également démontré la capacité du conceptus bovin à produire de la PGE2 aux jours 16 et 10, respectivement. Il est probable que les concentrations de PGE2 trouvées dans l'utérus sont le résultat à la fois de PGE2 endométrial induit par IFN- $\tau$  et de PGE2 d'origine embryonnaire. La synthèse des prostaglandines lutéales est également susceptible d'être impliquée dans le maintien du CJ. Au cours du cycle œstral de la vache, une corrélation positive entre la PGE2 lutéale et la progestérone a été démontrée (Kotwica et al., 2003). PGE2 stimule la production de progestérone avec une efficacité comparable à celle de la LH chez les bovins et les ovins sur le CJ (Weems et al., 2002).

Au début de la gestation, la protéine prostaglandine E2 synthase est significativement plus élevée - régulée et le rapport PGE2/PGF dans le tissu lutéal est augmenté (Arosh et al., 2004b). Ces résultats suggèrent un rôle de la PGE2 lutéale dans le maintien du CJ précoce chez la femelle gestante.

Les chercheurs ont commencé à étudier la possibilité d'un effet de la reconnaissance maternelle de la gestation sur la modulation génétique au niveau du CJ pour le maintien lutéal. Cette hypothèse est étayée par une étude menée chez des bovins où l'utérus de chaque animal a reçu de l'IFN-- $\tau$  pour imiter les effets de la reconnaissance maternelle de la gestation. Les corps jaunes des vaches infusées par l'IFN-- $\tau$  infusées avaient une augmentation significative de la prostaglandine E2 synthase et un ratio PGE2/PGF plus élevé que les vaches témoins au 16e jour de gestation (Arosh et al., 2004b).

La production de PGE2 par le conceptus bovin et l'augmentation de la synthèse de PGE2 de l'endomètre à la suite de la libération d'IFN-- $\tau$  a conduit à l'hypothèse que la PGE2 embryonnaire peut voyager de l'utérus vers le CJ par le même mécanisme d'échange à contre-courant que la PGF. Silvia et al., (1984) ont montré une augmentation spectaculaire des concentrations plasmatiques utéro-ovariennes de PGE2 dans le plasma veineux utéro-ovarien aux jours 13 et 14 chez les brebis gravides. Schallenberger et al., (1989) ont démontré la présence de faibles concentrations de PGE2 à l'état d'équilibre dans la veine cave caudale des vaches gestantes. Ces résultats suggèrent que la PGE2 peut voyager de l'utérus au CJ pour avoir un effet direct sur l'allongement de la durée de vie lutéale en modifiant la production de prostaglandines lutéales et les rapports prostaglandines. Plusieurs études chez le mouton ont également suggéré un autre effet direct du conceptus sur le sauvetage du CJ. Oliveira et al., (2008) ont observé une augmentation de la régulation des gènes stimulés par l'interféron, ISG15 et OAS-1, dans le CJ au début de la gestation, et ont émis l'hypothèse que c'était le résultat de la libération d'IFN-- $\tau$  de la veine utérine. Cette hypothèse a été étayée par une étude récente dans laquelle des tests antiviraux ont démontré que l'activité antivirale rapportée par Oliveira et al., (2008) était effectivement causée par l'IFN-- $\tau$  (Bott et al., 2010). Cette étude a également montré que la perfusion d'IFN-- $\tau$  dans la veine utérine prolongeait la durée de vie lutéale et augmentait l'expression d'ISG15 chez la femme enceinte par rapport au CJ chez les non enceintes (Bott et al., 2010). Au début de la gestation chez les bovins, l'ISG15 est également en hausse - réglementé par le CJ (Yang et al., 2010). Cependant, contrairement aux ovins, les cellules lutéales bovines cultivées n'ont pas répondu à l'IFN-- $\tau$ , ce qui implique que la régulation de l'ISG1 dans le CJ dépend d'autre chose que de l'IFN-- $\tau$  dans le sang (Young et al., 2004).

Collectivement, ces études fournissent des preuves convaincantes qu'il peut y avoir une réglementation plus importante au niveau du CJ pendant la reconnaissance maternelle de la gestation qu'on ne le pensait auparavant.

## ***II. Utilisation de l'hCG et la GnRH pour augmenter la progestéronémie et prévenir la mortalité embryonnaire.***

### ***A. Différences entre la GnRH (GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE) et la hCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN)***

La GnRH et l'hCG ont des effets similaires sur l'ovaire (Fricke et al., 1993), induire l'ovulation (Berardinelli et al., 1979) et la formation de corps jaunes accessoires (Rajamahendran and Sianangama, 1992), avec une augmentation significative de la progestérone plasmatique atteintes 7 jours après le traitement (Hanlon et al., 2005). Toutefois, la demi-vie et, par conséquent, la forme LH-like l'effet de la hCG sur les cellules ovariennes peut durer 30 h après le traitement (Schmitt et al., 1996b) ; en revanche, l'administration de 10 mg de buséréline augmente les concentrations de LH dans le sérum pendant environ 5 h (Chenault et al., 1990). De plus, le CJ formée après l'ovulation induite par la GnRH peut ne pas être pleinement fonctionnelle (Santos et al., 2001b). Ainsi, le traitement par hCG augmente habituellement les concentrations de progestérone plus que le traitement par GnRH (Stevenson et al., 2008). La fertilité après l'administration de GnRH ou de hCG a est liée à l'étape de la mise en œuvre de la cycle œstral auquel le traitement a été administré. le type d'animaux (anestrus ou cycliques), et à la saison du traitement. Un taux de gestation similaire pour la GnRH ou la hCG a été rapporté après un protocole de synchronisation chez la vache de boucherie cyclique (Geary, 2005) et la vache laitière (De Rensis et al., 2002). Une tendance pour plus de vaches anestrales à revenir en œstrus après la GnRH comparativement à la hCG a été observée dans certaines études (De Rensis et al., 2002) mais non dans d'autres (Burns et al., 2008) et un meilleur effet sur la fertilité des hCG comparativement à la GnRH pendant la période chaude mais non froide de l'année a été observé. Cette dernière observation suggère que la hCG est capable, dans une certaine mesure, de contrecarrer l'effet négatif sur la fécondité de stress thermique pendant la saison chaude (De Rensis et al., 2008). Enfin les pertes de grossesse n'ont pas été affectées après GnRH ou hCG traitement effectué entre le 26e et le 71e jour de gestation (Stevenson et al., 2008). Comme l'administration de la GnRH nécessite la présence de LH au niveau de l'hypophyse pour être efficace et que l'effet endogène de la LH sur le CJ dure moins longtemps que la hCG, l'utilisation de hCG au lieu de GnRH doit viser des populations de vaches sous-fertiles, comme les vaches laitières à forte production pendant la saison chaude ou celles présentant une perte trop marquée des résultats de leur condition corporelle.

## B. *Utilisation de la GnRH (GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE)*

Gonadotrophine-releasing hormone est une décapeptide produite par l'hypothalamus. La première action de la GnRH est la stimulation de l'hypophyse qui à son tour libère la LH chez les petits mammifères (Schally et al., 1967). Des études ultérieures (Amoss et Guillemin, 1969; Niswender et al., 1969; Reeves et al., 1971) ont révélé la même action chez les ovins. Reeves et al., (1971) montrent la nécessité de comprendre le mécanisme par lequel la GnRH provoque le déclenchement du pic préovulatoire de la LH pour voir les utilisations possibles et pratiques de la GnRH chez les animaux domestiques. Par la suite, plusieurs chercheurs (Kittok et al., 1973; Thompson et al., 1980; Milvae et al., 1984) ont observé que le traitement des vaches par la GnRH ou par un analogue à la GnRH pendant la phase lutéale du cycle œstral augmente le taux de la LH et de la progestérone au niveau sanguin.

### 1. **Action sur le follicule**

Les chercheurs ont également signalé que l'ovulation induite des follicules dominants par la GnRH est avec divers des degrés de succès. MacMillan et al., (1985) ont rapporté qu'aucun cas de CJ accessoire (figure 3) chez des vaches laitières traitées à j12 jusqu'au j 16 du cycle avec 5 µg de Buserelin, un agoniste à la GnRH. Martin et al., (1990) ont également signalé qu'aucune ovulation n'était observée chez les vaches traitées avec 100 µg de GnRH à j2 et j8 post-œstrus. Néanmoins d'autres chercheurs (Thatcher et al., 1989), ont montré que 67% des vaches laitières traitées de j 18 à j 48 avec 8 à 10 µg de Buserelin chaque 3 jours ont eu un CJ accessoire. Schmitt et al., (1996c) ont traité un groupe de génisse (n = 8) avec 8 µg de Buserelin et ils ont eu 8 corps jaune accessoire (100%), en plus il n'y avait aucune différence entre le corps jaune induit et le corps jaune original par une échographie réalisée à j15. le taux de gestation n'était pas affecté par le traitement mais par contre la progestéronémie était significativement ( $P < .005$ ) élevée entre le 11eme et le 16eme jour post insémination (figure 2). Bello et al., (2006) ont rapporté que le traitement par la GnRH 2 jours après une injection de la PGFB2α a induit l'ovulation chez 80% des vaches laitières. Une seule injection de GnRH entre j 4 et j 9 du cycle induit l'ovulation chez 60% des vaches laitières pour former au moins un CJ accessoire (Stevenson et al., 2007). De toute évidence, la formation du CJ accessoire après l'injection de la GnRH dépend de plusieurs facteurs physiologiques.

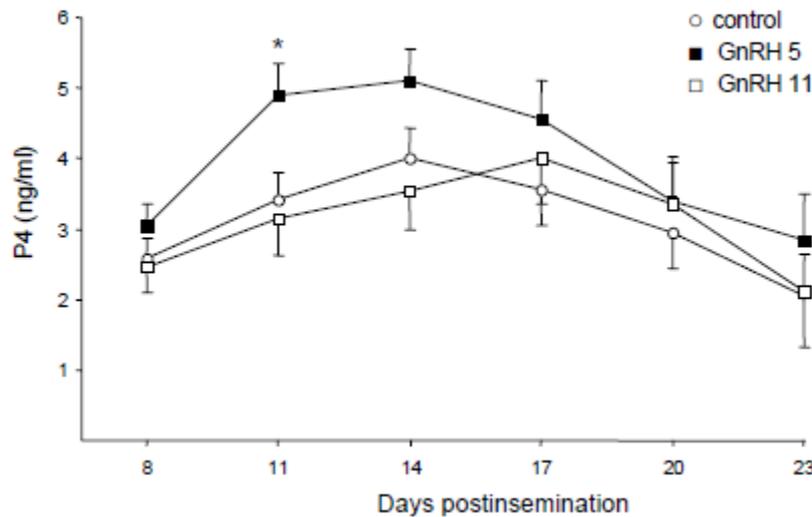


Figure 2 : Moyenne ( $\pm$  SEM) des concentrations de P4 chez les vaches Holstein repeat-breeding traitées avec la GnRH après insémination dans des conditions de stress thermique (Velázquez et al., 2009).

## 2. Action sur le corps jaune

Plusieurs études indiquent que « le pic de LH induit par une injection de GnRH n'est pas suffisant pour augmenter la concentration plasmatique en progestérone en quelques heures » (Rettmer et al., 1992). Ceci est en accord avec une étude ultérieure réalisée par Stevenson et al., (2007) dans laquelle les vaches laitières traitées une fois avec la GnRH de j 4 à j 9 post-insémination n'ont montré aucune augmentation du taux de progestéronémie entre le jour du traitement et 7 jours plus tard. Étonnamment, d'autres auteurs (Ford et Stormshak, 1978; Lokhande et al., 1982; Rodger et Stormshak, 1986) ont montré que le traitement avec la GnRH réduit la concentration en progestérone à long terme. Une étude récente de Yildiz et al., (2009) qui a montré que la LH augmente significativement dans les 2 à 3 h qui suit le traitement des vaches avec la Busereline à J12 du cycle par apport au groupe témoin.

Par contre la progestéronémie dosée chaque deux jours n'était pas vraiment différente entre J12 et J14 chez les vaches gestantes. Par contre elle était significativement faible ( $P < 0.01$ ) à J16 chez les vache non gestantes traitées par apport au groupe témoin.

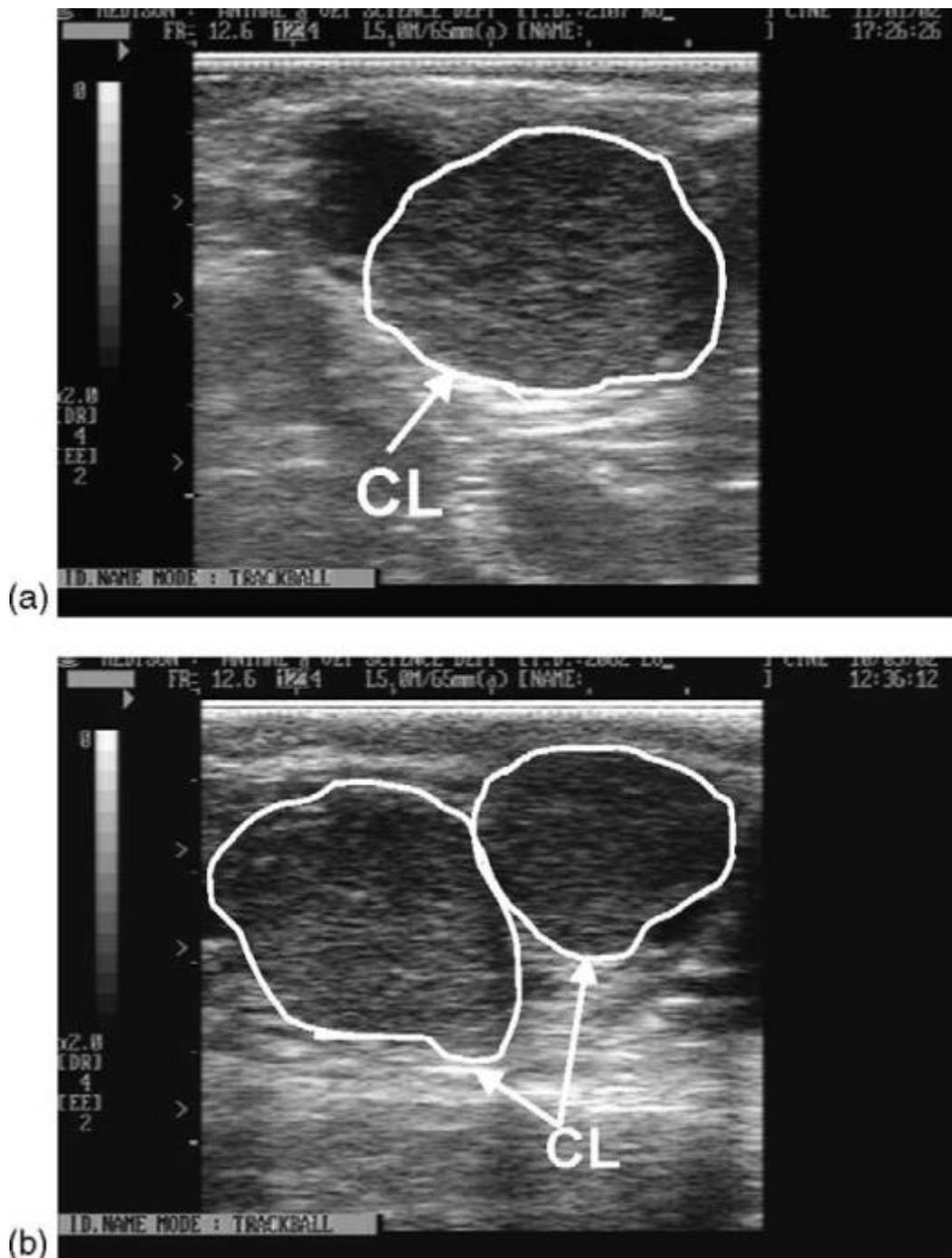


Figure 3 : a) image échographique d'un CJ sur l'ovaire d'une vache traitée au sérum physiologique le jour 13 ; b) image échographique de deux CJ côte à côte sur l'ovaire d'une vache traitée à la GnRH au jour 13 (Howard et al., 2006).

### C. *Utilisation de le l'hCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN)*

C'est une hormone glycoprotéique produite par le trophoblaste de blastocyste, cette hormone peut être détectée chez la femme enceinte dès le 8ème voire 10ème jour de grossesse. Elle maintient le corps jaune gestatif et elle est aussi utilisée comme un moyen pour le diagnostic de la grossesse chez la femme (Jameson and Hollenberg, 1993). Une fois l'hCG se lie au récepteur de la LH et elle dirige le CJ à produire des hormones différentes, y compris la progestérone. Au fil du temps, le CJ devient moins sensible à l'hCG mais des concentrations croissantes de l'hCG maintiens la capacité fonctionnelle du CJ jusqu'à environ 7 semaines de grossesse (Jameson and Hollenberg, 1993).

Cette glycoprotéine est composée de 2 chaînes polypeptidiques avec des glucides attachés à chaque chaîne. Ces chaînes ont été désignées comme sous unités alpha et bêta. La sous unité alpha partage la fonction entre les hormones glycoprotéiques LH, FSH, TSH, et CG mais par contre sous unités bêta est différente. Cette distinction de la sous unité bêta est responsable de la spécificité biologique des hormones. Par exemple, hCG se lie au récepteur LH dans les cellules lutéales agis 50 fois plus lentement que la LH (Niswender et al., 1985).

La demi-vie de l'hCG comparée à celle de la LH résultats à partir de 4 sites de liaisons de glycosylation qui explique en grande partie le fait que hCG est plus lentement glycosylée que la LH. L'extension glycosylée a probablement un rôle important, soit pour la biosynthèse des hormones ou la fonction hormonale (Jameson et Hollenberg, 1993).

#### 1. **Action sur le follicule**

Tout comme la GnRH, les chercheurs ont signalé beaucoup de variation dans la capacité d'hCG pour induire l'ovulation. Wiltbank et al., (1961) ont signalé que 18 des 27 (67%) des génisses ont formé un CJ accessoires lorsqu'ils ont été traités avec 1.000 UI d' hCG quotidienne de 15 à 35 jour après les chaleurs. Une étude ultérieure (de los Santos-Valadez et al., 1982) a signalé que 29 des 114 (25%) génisses ont ovulé en réponse à 5.000 UI d' hCG à j15 post-oestrus. presque les mêmes résultats (26%) ont été observées lorsque les vaches laitières ont été traitées avec 3,300 IU le 15ème jour du cycle (McDermott et al., 1986). Price et Webb, (1989) ont observé une grande variation du nombre de génisses avec CJ accessoire traitées avec 1550 UI d'hCG à partir J 0 à J 16 après les chaleurs. Une dose de 5000 UI d'hCG a donné un pourcentage de 80% d'ovulation (Howard et Britt, 1990) alors que 10 000 UI a donné 100% d'ovulation (Howard et al., 1990) lorsque les génisse étaient traitées à j 10 du cycle. Schmitt et al (1996) ont traité un groupe de génisse (n = 4) avec 3000 UI d'hCG (1000UI i.v et 2000UI i.m) et ils ont eu 4 corps jaune accessoire (100%), en plus il n'y avait aucune différence entre le corps jaune induit et le corps

jaune original par une échographie réalisée à j15. le taux de gestation n'était pas affecté par le traitement mais par contre la progestéronémie était très significativement élevée ( $P < .001$ ) entre le 8eme et le 16eme jour post insémination. Le traitement a la GnRH augmente à son tour le taux de la progestéronémie (figure 4).

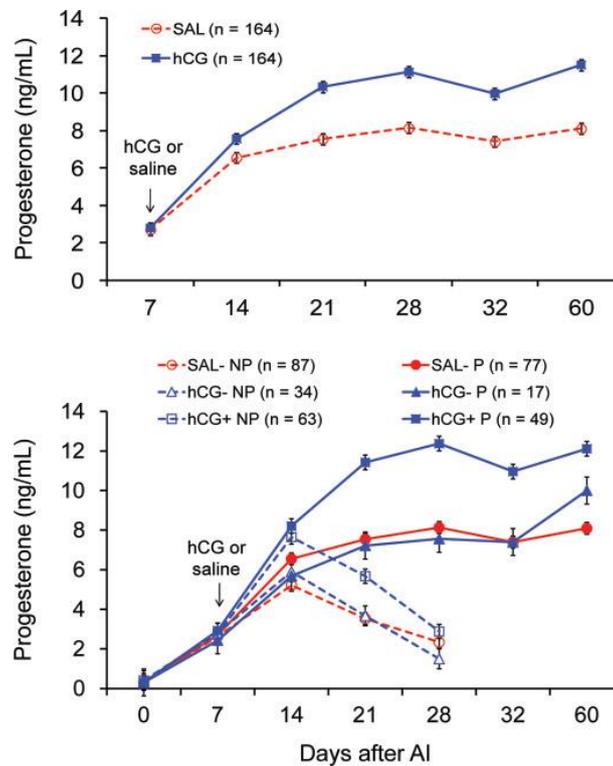


Figure 4 : Concentrations de progestérone après une IA et en réponse au traitement par gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ou sérum physiologique (SAL) le jour 7 après AI (Stevenson and Pulley, 2012).

Stevenson et al., (2007) ont comparé l'hCG à la GnRH sur leur capacité d'induire l'ovulation et de former un corps jaune accessoire ils ont eu 77.5% pour les vaches traitées à l'hCG et 60.0% à celles traitées à la GnRH entre j 4 et j 9 du cycle. Le meilleur taux de progestéronémie était obtenu par le traitement à l'hCG (Binelli et al., 2001; Beltran and Vasconcelos, 2008).

La plupart des follicules bovins se développent sous forme de vague deux à trois vagues par cycle (Pierson and Ginther, 1984). Dans les conditions normales le follicule dominant de la dernière vague ovule en repense à la décharge ovulatoire de la LH. Par contre le follicule dominant des vagues folliculaires précédentes ne peut pas ovuler quand la concentration plasmatique en progestérone est élevée (dioestrus) alors sa destinée est l'atrésie. Des sources exogènes en LH ou d'autre agoniste à la LH peuvent induire l'ovulation de ces follicules lorsqu'ils sont administrés à certains stades du développement folliculaire. C'est ce qui explique la grande variation observée dans l'incidence ovulation à des jours différents du cycle oestral. Les doses de l'hCG utilisées dans des expériences chez l'espèce bovine sont très variables.

## **2. Action sur le corps jaune**

De nombreux anciens chercheurs (Donaldson et Hansel, 1965; Hansel et Seifart, 1967; Moody et Hansel, 1971; Diaz et al., 1998) ont rapporté que l'administration de hCG au cours de la phase lutéale du cycle a augmenté la taille du CJ déjà existant (figure 5) ainsi que les concentrations sériques en progestérone.

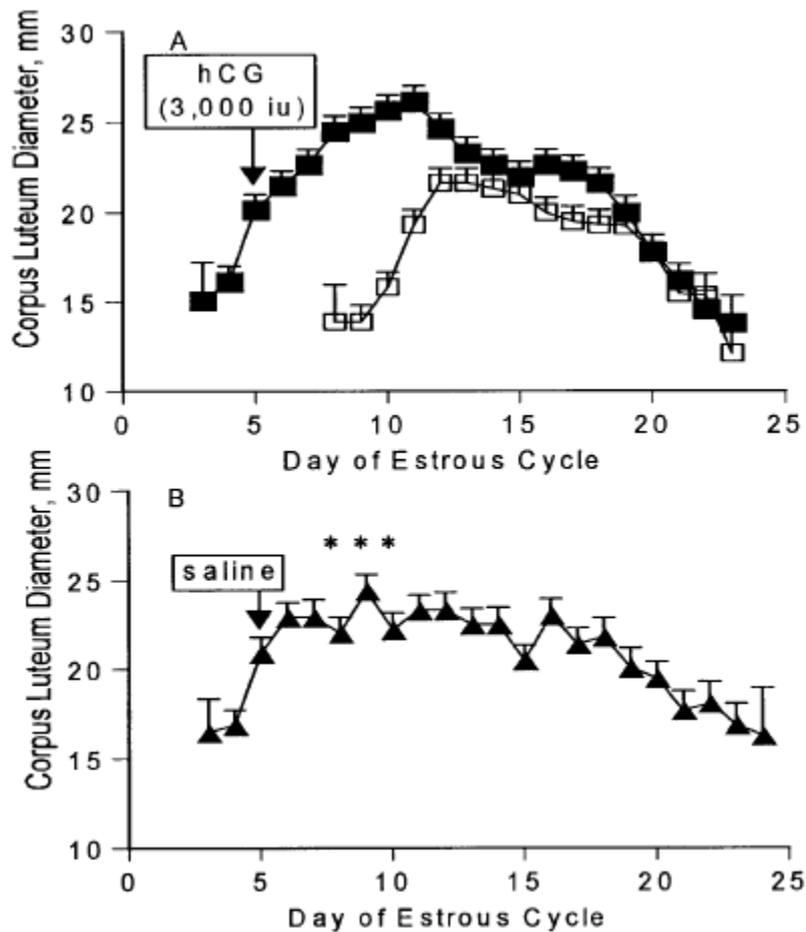


Figure 5 : la croissance du corps jaune original (■) et induit (□) chez les génisses traitées à l'hCG (A) et le corps jaune original dans le groupe témoin (▲) (B) (Diaz et al., 1998).

Plusieurs études ont révélé que la concentration en progestérone augmentent 24 h après le traitement par hCG et reste élevés au-dessus des témoins jusqu'au début de la lutéolyse (Rettmer et al., 1992). Cela est confirmé par des études ultérieures (Rajamahendran and Sianangama, 1992) qui ont également signalé une augmentation du diamètre total des CJ de 7<sup>eme</sup> jour jusqu'au 42<sup>eme</sup> jour post-insémination chez les vaches traitées à l'hCG. Les concentrations en progestérones aussi étaient significativement plus élevées chez les vaches traitées avec hCG à j7 ou j14 post-AI que dans ceux traités à j 0 ou celles non traitées. Une autre étude (Stevenson et al., 2007), plus de CJ accessoires ont été observées et plus de CJ total ont été détectés chez les vaches traitées avec GnRH ou hCG après l'insémination. Augmentation des concentrations en progestérone, toutefois, ont été observées uniquement chez les vaches traitées à hCG. Cela est peut-être dû à la réaction lutéotrophe de l'hCG sur le corps jaune existant.

Les chercheurs ont rapporté des réactions différentes du CJ à la PGF2 $\alpha$ . chez les bovins traités à hCG. Plusieurs auteurs (Bolt, 1979; McDermott et al., 1986; Shipley et al., 1988) ont signalé une lutéolyse retardée et moins d'animaux manifestent leurs chaleurs lorsqu'ils ont reçu une injection PGF2 $\alpha$  après un traitement par hCG. Shipley et al., (1988) ont également signalé une réduction de la fertilité chez les bovins après le traitement de 2.500 UI de hCG. Bolt, (1979) et McDermott et al., (1986) ont montré que les vaches traitées à l'hCG réponds à PGFB2 $\alpha$  avec une baisse rapide des les concentrations sanguines en progestérone dans les 24 h, mais la progestérone restait encore > 1 ng/ml durant plusieurs jours. Cependant, Howard et Britt, (1990) ont rapporté une diminution du taux de concentration en progestérone chez les génisses qui ont reçu la PGFB2 $\alpha$  2 à 5 jours après 5.000 UI de hCG données le 10 jour du cycle. En plus de la lyse du CJ existant, la PGF2 $\alpha$  a aussi provoqué la lyse du corps jaune accessoire induit par l'hCG.

#### **D. *Quel est l'intérêt d'augmenter la progestéronémie***

Quel est l'intérêt de la supplémentation progestéronique si elle n'améliore pas la fertilité d'après certains chercheurs, mais pour d'autres le contraire, les effets bénéfiques du corps jaunes accessoire et de la supplémentation progestéronique ont été signalés par plusieurs chercheurs (Binelli et al., 2001; Santos et al., 2001a; Stevenson et al., 2007).

Par exemple dans l'expérience de Schmitt et al., (1996a) les taux de gestation des génisses traitées à l'hCG et non traitées étaient similaires 65% contre 63% respectivement. En outre Machado et al., (2006) ont utilisé l'hCG et la GnRH pour induire un corps jaune accessoire chez des receveuses d'embryons au Brésil. Durant la saison chaude le taux de gestation chez les receveuses traitées était supérieur de 10 % par rapport au lot des receveuses non traitées (50 vs. 40.5%, respectivement). Cependant les taux de gestation étaient similaires durant la saison froide (59.6 vs. 60.4% pour le groupe témoin contre le groupe traité).

Résumant une série de données (n = 1984), BO et al. (2007) ont indiqué que dans les protocoles de synchronisation utilisant l'eCG améliore le tau de gestation chez les vaches qui ont un état corporel compris entre 2 et 3, mais l'eCG n'a pas d'effet sur le taux de gestation chez les vaches d'un état corporel de 3,5. On peut dire que la supplémentation progestéronique a beaucoup d'avantages sur la fertilité lorsque la progestéronémie est limitée mais le diagnostic précis de cette dernière demeure imprécis (Binelli et al., 2009).

Un autre aspect important à considérer lors de la planification d'une stratégie de supplémentation progestéronique est le moment idéal de la supplémentation. Dans un bon travail réalisé par Demetrio et al., (2007), les taux de gestation étaient analysés en fonction des concentrations de progestérone mesurée à j7 pour les animaux recevant une insémination artificielle ou un transfert d'embryons. Les taux de conception ont été positivement associés à la concentration de progestérone pour les vaches inséminées. Étonnamment il n'y avait aucune corrélation chez les vaches receveuses d'embryons. En outre, il n'avait pas de corrélation entre les taux de gestation et les concentrations de progestérone mesurée à j 14 pour les vaches inséminées comme pour les vaches receveuses d'embryons. Ceci est en accord avec les données de Mann et al., (2006). Ces auteurs ont observé que la supplémentation progestéronique par les dispositifs intravaginaux stimule la croissance de l'embryon lorsque leur mis en place et entre j 5 et j 9 mais pas entre j 12 et j 16 .

Il est suggéré que la supplémentation progestéronique est mise en place avant l'allongement de l'embryon. Cet auteur a traité des génisses le jour du transfert embryonnaire (j 7) par l'induction d'un corps jaune accessoire avec la GnRH, l'hCG et la LH ou par la supplémentation progestéronique sous forme de dispositifs intravaginaux. En raison du temps nécessaire pour l'ovulation et la lutéinisation en réponse à des injections, l'augmentation de la concentration en progestérone devrait prendre au moins 48 h pour être détectée (Diaz *et al.*, 1998). Malgré tout, la supplémentation progestéronique augmente les taux de gestation par rapport aux témoins (28.6%, 53.5%, 57.0%, 45.4% pour GnRH-, hCG-, LH ou dispositifs intravaginaux, respectivement contre 41.1% pour les témoins). En général, les effets de la supplémentation progestéronique varient selon le stade du développement embryonnaire ainsi que d'autres facteurs qui restent à préciser tels que : la nutrition, la gestion de l'élevage, la race, la parité...etc. (Binelli et al., 2009).

Finalement, il est très important de prendre en considération les différentes manipulations qui augmentent le taux de la progestéronémie. Par exemple, l'utilisation de la LH à j6 pour induire l'ovulation du follicule dominant de la première vague folliculaire accélère l'émergence de la seconde vague et toute les vache présentent 3 vagues folliculaires par cycle (Goissis et al., 2004). Cela a également été signalé chez des génisses recevant l'hCG à j5 (Diaz et al., 1998). Ahmad et al., (1997) ont signalé que les vaches avec 3 vagues folliculaires ont un tau de gestation élevé à ce des vaches qui ont 2 vagues.

En outre, Santos et al., (2008) ont signalé que l'effet de la progestérone sur le mécanisme de la libération des PGF durant la gestation n'a pas été étudié chez les bovins.

# **Etude expérimentale**

## ***I. Effets de la GnRH et de l'hCG au jour 11 après insémination artificielle sur l'activité lutéale chez les vaches***

### ***A. Objectif***

Divers traitements hormonaux ont tenté de réduire les pertes embryonnaires en vue d'améliorer les taux de gestation chez les bovins. Notre travail a axé ses objectifs sur la gonadotrophine releasing hormone (GnRH) et la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) utilisées pour induire un CJ accessoire de manière à augmenter la concentration plasmatique en progestérone. Nous avons effectué dans notre expérimentation des traitements à J 11 post-IA dans le but d'évaluer leur effet sur la formation d'un CJ accessoire et l'augmentation de la concentration plasmatique en progestérone. Notre étude a visé aussi la comparaison entre les deux hormones (GnRH et hCG) sur leur capacité de : i) Induire l'ovulation et la formation d'un corps jaune accessoire. ii) Augmenter le taux de la progestérone plasmatique. iii) Estimer l'effet de ces deux hormones sur la taille des structures lutéales. vi) Améliorer l'efficacité du protocole de synchronisation GPG qui implique une meilleure compréhension des facteurs à l'origine de l'augmentation de la mortalité embryonnaire dont ce protocole s'accompagne. À la fin de ce travail, nous avons essayé de trouver une corrélation mathématique entre la superficie des structures lutéales et la concentration plasmatique en progestérone.

### ***B. Matériel et méthodes***

#### **1. Choix des animaux**

L'expérience a été entreprise dans une ferme laitière commerciale dans la région de Mitija (longitude 36 ° et latitude 3 °), du Janvier à Avril 2017. Aucune modification dans les conditions d'élevage de l'animal (changement de l'alimentation, transport, traitements antiparasitaires ou vaccination) n'a été autorisée au cours de cette étude ; plus particulièrement dans les 10 jours de synchronisation des chaleurs et pendant les 23 jours suivants l'IA. Dans une stabulation semi-entravée, les animaux attachés seulement la nuit et au moment de la traite. Aucune condition particulière requise, l'éleveur a suivi ses pratiques habituelles (régime alimentaire, moment de traite, moment d'entrée et sortie des animaux). Une alimentation à base de concentré (9Kg/J), foin d'avoine (10Kg/J), fourrage vert à volonté et ensilage de maïs (20/Kg/J).

Une note d'état corporel attribuée le jour de l'inclusion à chaque animal, selon la grille de notation ITEB allant de 0 à 5, la note minimale correspond à un animal très maigre, la note maximale correspond à une vache très grasse. Les vaches sélectionnées dans notre étude avec un état corporel stable ou en évolution compris entre 2,5 et 3,5.

Dans le but d'écarter d'éventuelles pathologies anatomiques du tractus génital, un examen approfondi de l'utérus a été effectué. Déterminer la taille des cornes, leur position par rapport au pubis, leur consistance, leur symétrie. Le plus important dans cet examen a été le contrôle de l'involution utérine avant d'entamer les traitements de synchronisation pour les vaches après le part.

L'auteur a examiné les ovaires afin de rechercher par palpation leur taille ; leur mobilité ; leur position et les structures présentes (corps jaune, follicules, kystes ou tumeur). Les vaches en anœstrus vrais qui possèdent des ovaires petits, sans structures palpables à leur surface (après 2 examens à 11 jour d'intervalle) ont été éliminées de l'expérimentation. Dans le cas contraire ; les vaches en activité ovarienne ont été retenues dans l'étude.

L'examen échographique a été réalisé par voie transrectale à l'aide d'un échographe portable CHISON 600 VET équipé d'une sonde linéaire de 5MHZ. La main gantée et bien lubrifiée ; la sonde placée dans le creux de la main ; les échos dirigés vers le bas ; les doigts gardés en cône ; afin d'éviter les traumatismes au moment de l'introduction de la main ou lors que les muscles rectaux se contractent. La sonde a été introduite tout doucement dans le rectum, la vessie est le premier organe à repérer qui apparait anéchogène délimité par une paroi mince. En avançant, le corps utérin apparait en coupe longitudinale, en continuant la progression dans le rectum l'image de l'utérus disparaît à la bifurcation des cornes. À ce niveau, la sonde a été inclinée sur un côté afin de voir la corne utérine en coupe transversale. En suite la sonde glissée sur la corne utérine tout en gardant cette image transversale jusqu'à parvenir à l'ovaire. Une fois l'ovaire repéré, l'opérateur a effectué un balayage sur toute sa surface pour voir ses différents composants (follicules, corps jaune, stroma ovarien). Le deuxième ovaire a été examiné avec la même procédure. En cas de difficulté ; l'ovaire a été pris entre le majeur et l'annulaire et la sonde est plaquée contre. Les différentes structures présentes ont été identifiées selon les critères décrits par Kähn et Volkmann (2004).

Les structures rondes à paroi fine ; anéchogène; avec un diamètre inférieur à 25 mm ont été considérées comme des follicules. Les structures liquidiennes (anéchogène) avec un diamètre supérieur à 25 mm ont été exclues de l'étude. Les structures bien distinctes identifiées sous la forme d'une zone renfermant quelques points échogènes et bien démarqués du stroma ovarien ont

été identifiées comme des CJ. Par fois l'échographie a montré une cavité anéchogène inférieure à 20 mm au sein de ces structures avec une paroi plus de 3mm cette structure a été identifiée comme un CJ cavitare.

## 2. Synchronisation des chaleurs et chronologie du protocole expérimental

Les 33 vaches incluses dans l'étude ont été synchronisées selon le protocole OvSynch qui met en jeu une injection de GnRH (**100 µg de la Cystoreline® ,CEVA, France**), suivie sept jours plus tard, par une injection de 25 mg de PGF2α (**ENZAPROST®, CEVA, France**), précédant elle-même de 48 heures une seconde injection de GnRH (**100 µg de la Cystoreline® France**). Un examen échographique est réalisé au moment de la deuxième injection de la GnRH afin de vérifier la présence d'un follicule préovulatoire, voir l'aspect de l'appareil génital. L'IA a eu lieu systématiquement 16 h après la dernière (deuxième) injection de la GnRH.

La confirmation de l'ovulation a eu lieu 24 h après IA (deux jours après la deuxième injection de la GnRH), les examens échographiques ont permis de contrôler la disparition du follicule préovulatoire étant synonyme d'ovulation après synchronisations. Les vaches qui n'ont pas ovulé ont été éliminées de l'étude.

Après la synchronisation des chaleurs ; l'IA et la confirmation de l'ovulation ; les vaches choisies ont été réparties en 3 groupes selon le type du traitement réalisé le 11eme jour post-IA.

Les prélèvements sanguins à partir la veine coccygienne sur tube sec (VACUETTE®) ; ont été centrifugés sur place immédiatement à 3000 tours pendant 20 minutes. Le sérum a été prélevé au moyen d'une pipette Pasteur et rempli dans des tubes Epindorf pour la congélation. Les prélèvements ont eu lieu chaque 3 jours dès le 5eme jour jusqu'au 23eme jour post-IA (figure 6).

Au jour -10, 0 et 1 après l'IA des examens échographiques ont été réalisés pour confirmer l'ovulation (jour 0 = jour de l'IA). Les vaches ont été considérées comme ayant une ovulation synchronisée après la seconde injection de GnRH de l'*Ovsynch* ; quand un seul follicule de plus de 10 mm a été présent au moment de l'IA et absent lors d'un examen échographique effectué 2 jours plus tard. Les examens échographiques ont été poursuivis tous les 3 jours du jour 5 au jour 23 après l'IA. Lors de chaque examen échographique, le diamètre du plus grand follicule et la surface des structures lutéales (CJ principal et CJ accessoire) ont été mesurés.

Le statut de la gestation a été déterminé au jour 45 après l'IA par échographie transrectale. La visualisation d'un CJ ; d'une corne utérine remplie de liquide et la présence d'un conceptus avec un

rythme cardiaque ont été les indicateurs positifs d'une gestation. Tous les examens échographiques et les mesures ont été effectués par l'auteur.

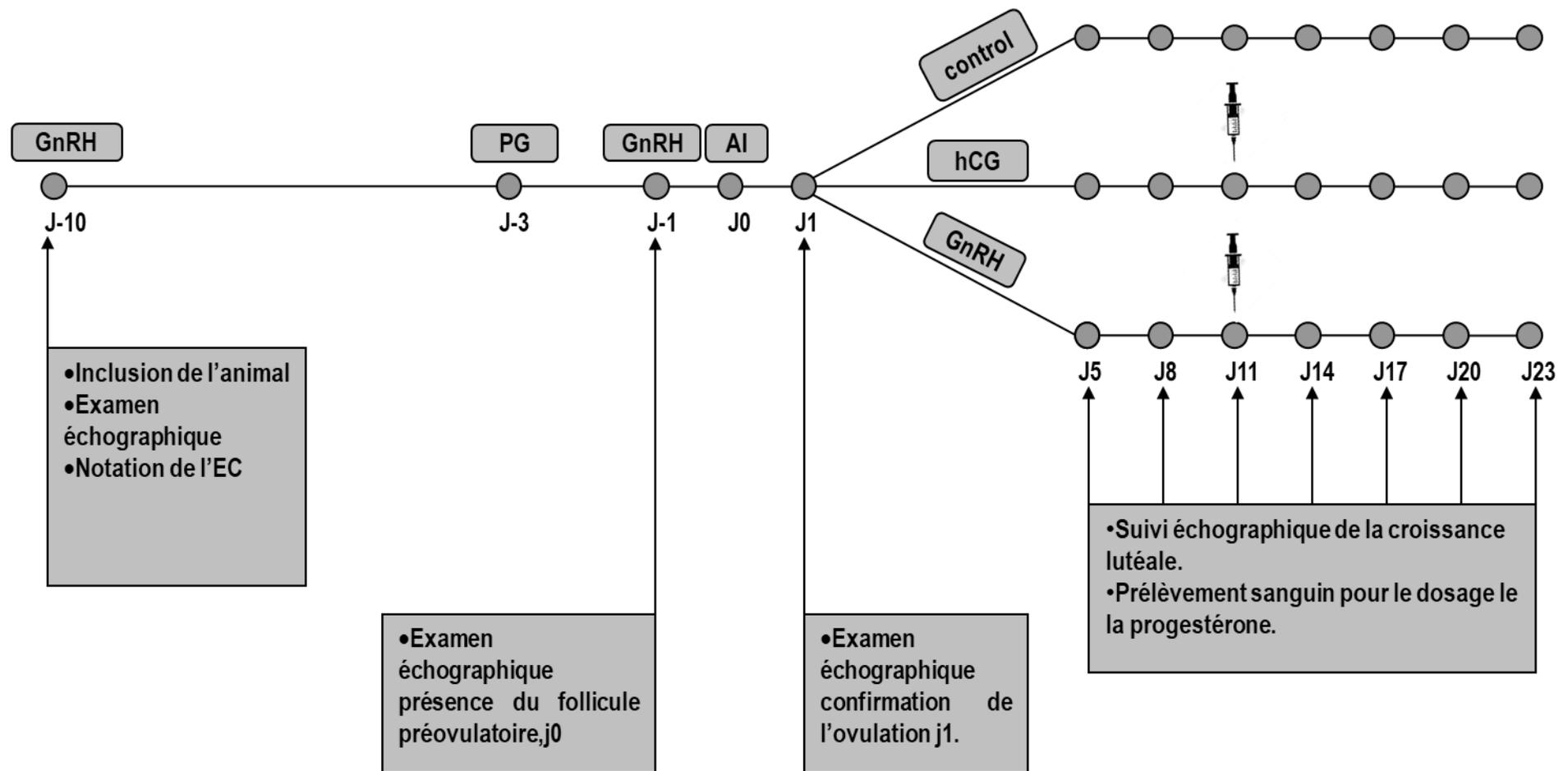


Figure 6 : Diagramme des activités et des schémas thérapeutiques du groupe témoin (Saline) jour 11; Groupe GnRH (gonadoréline 100 µg) jour 11 ; Groupe hCG (hCG, 1500 UI) jour 11.

### C. *Analyses statistiques*

La progestéronémie et la surface du CJ ont été mesurées dans le temps. Une approche statistique à des mesures répétées utilisant ANOVA avec des modèles linéaires mixtes (effets fixes du traitement, jour et leur interaction, effet aléatoire de la vache) a été utilisée avec le logiciel SAS (Version 9.1.3 ; SAS Institute Inc., Cary, NC). Les modèles ont été exécutés sous la symétrie composée (CS). Toutes les variables des résultats ont été examinées pour la normalité en utilisant le PROC UNIVARIATE. Si la variable ne correspond pas à la distribution normale, les variables ont été transformées en élevant la variable à la puissance de lambda. La valeur lambda appropriée a été obtenue en effectuant une analyse de transformation Box-Cox avec la procédure TRANSREG de SAS. Pour plus de clarté, les moyennes correspondantes  $\pm$  SEM des données non transformées ont été présentées dans les résultats. De plus, un modèle linéaire général mixte a été ajusté avec la procédure MIXED du logiciel SAS (effet aléatoire de la vache) pour évaluer l'effet du traitement sur les taux de gestation. Un coefficient de corrélation de Pearson entre les concentrations de progestérone et la superficie totale lutéale a été calculé par la procédure PROC CORR dans le logiciel SAS.

### D. *Résultats*

Cette expérimentation menée pour déterminer si l'administration de la GnRH et l'hCG 11 jours après IA améliorera la fonction lutéale chez les vaches laitières. Les données de cette étude concordent avec l'hypothèse selon laquelle le traitement réalisé par la GnRH et l'hCG au jour 11 post-IA induit l'ovulation, entraîne la formation d'un CJ accessoire et augmentant ainsi les concentrations de progestérone.

#### 1. **Statut ovarien des vaches à J 11 après l'IA**

Le jour 11 après IA, qui correspond au jour d'injection de la GnRH ou d'hCG pour induire l'ovulation ou la lutéinisation du follicule dominant de la deuxième vague folliculaire ; l'examen échographique a révélé la présence d'un CJ (pas de doubles ovulations détectées après IA) et d'un follicule dominant associé à ce CJ sur le même ovaire ou dans l'ovaire opposé. Le diamètre du follicule dominant (moyenne  $\pm$  S.E.M.) a été de  $14,5 \pm 0,61$  mm avec un diamètre maximal de 18,6 mm et un minimal de 10 mm pour les vaches qui ont formé un CJ accessoire. Un diamètre folliculaire moyen de  $7,28 \pm 0,40$  mm pour les vaches qui n'ont pas formé de CJ accessoire avec un diamètre maximal de 9 mm et minimal de 5 mm. Des diamètres moyens au jour 11 après IA de  $11,7 \pm 1,34$ ,  $12,1 \pm 1,31$  et  $11,8 \pm 1,31$  mm dans le groupe hCG, GnRH et témoin, respectivement (tableau 1).

Tableau 1 : Diamètre moyen du follicule dominant  $\pm$  S.E.M (mm) à J 11 poste IA

	<i>n</i>	Diamètre moyen du follicule dominant $\pm$ S.E.M (mm)
Vaches qui ont formé un CJ accessoire	14	14,5 $\pm$ 0,61
Vaches qui n'ont pas formé un CJ accessoire	8	7,28 $\pm$ 0,40
Vaches traitées à l'hCG	11	11,7 $\pm$ 1,34
Vaches traitées à la GnRH	11	12,1 $\pm$ 1
Vaches témoins	11	11,8 $\pm$ 1,31

## 2. Structures lutéales (CJ principal et accessoire)

Le traitement au jour 11 post-IA, a induit l'ovulation du follicule dominant de la deuxième vague folliculaire et la formation d'un CJ accessoire chez 63,6 % (7/11) des vaches dans chacun des deux groupes traités par la GnRH et l'hCG. Ainsi, nous avons constaté qu'une disparition du follicule dominant et l'apparition subséquente d'un CJ accessoire au même endroit du follicule dominant sur l'ovaire.

Les mesures répétées d'ANOVA, ont révélé un effet significatif du traitement par l'hCG sur les structures lutéales totales (CJ principal + CJ accessoire) après le 11ème jour post-IA ; la superficie de ces structures lutéales totales a eu tendance à être plus importante pour les vaches traitées avec l'hCG contre les vaches traitées par la GnRH après le jour 17 post-IA (figure 7).

Les superficies des structures lutéales totales ont montré des effets significatifs dans le temps de mesure ( $p < 0,0001$ ) ; selon le traitement ( $p = 0,034$ ) et dans l'interaction du traitement dans le temps ( $P = 0,0003$ ) (figure 7).

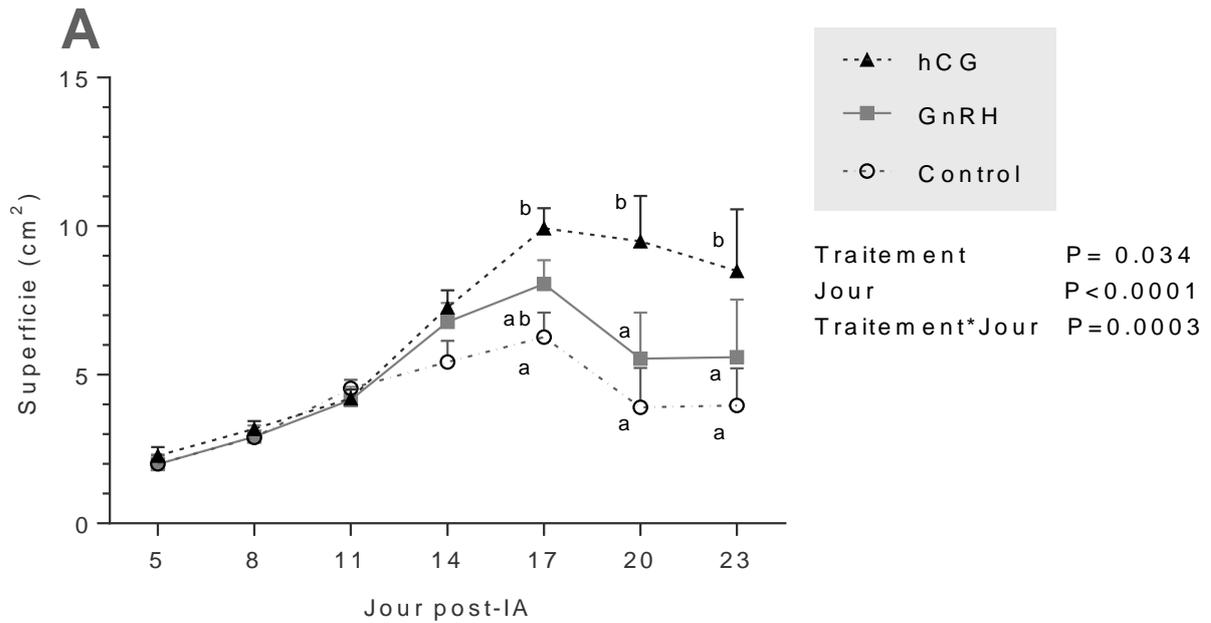


Figure 7 : Moyenne ( $\pm$  SEM) de la superficie totale des structures lutéales (CJ accessoire + CJ principal).

Le traitement à la GnRH n'a pas significativement influencé la superficie du CJ principal ; mais elle a été plus importante chez les vaches traitées par l'hCG que chez les témoins et les vaches traitées par la GnRH au jour 17, jour 20 et jour 23 après IA (figure 8).

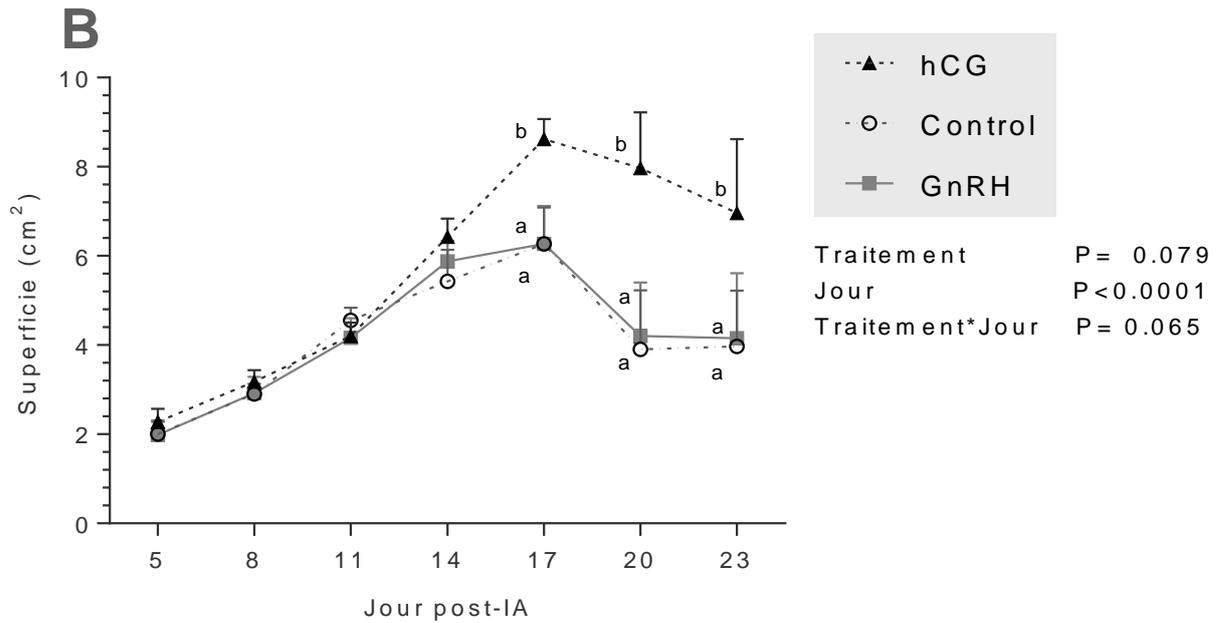


Figure 8 : Moyenne ( $\pm$  SEM) de la superficie du CJ principal.

Cependant, la superficie du CJ accessoire induit par GnRH et hCG n'a montré aucun changement significatif à travers l'interaction temps-temps ou groupe-par-temps (figure 9).

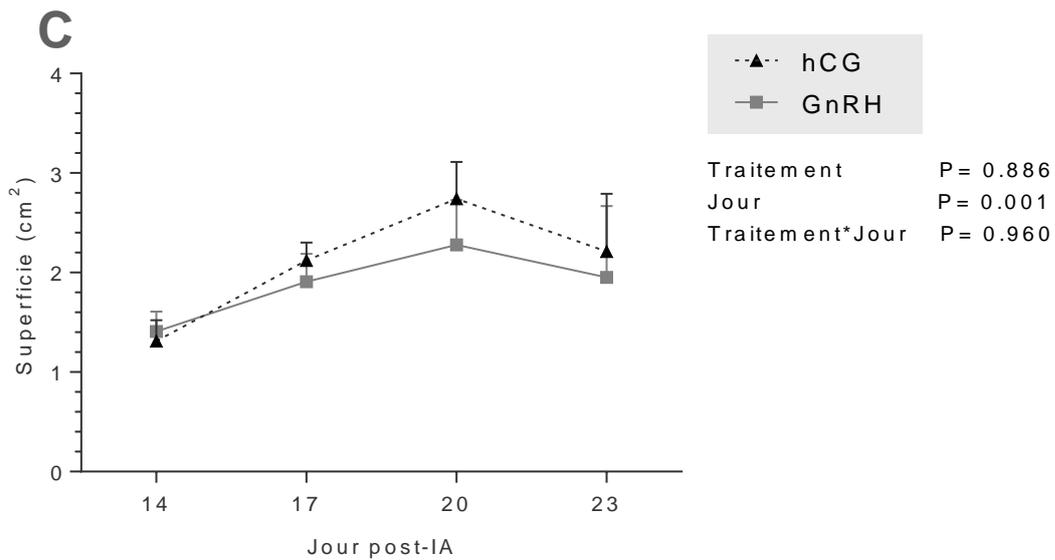


Figure 9 : Moyenne ( $\pm$  SEM) de la superficie du CJ accessoire.

### 3. Concentration plasmatique de progestérone

Toutes les vaches (gravides et non gravides) traitées par l'hCG ont présenté une augmentation significative de progestéronémie du jour 17 au jour 23 après l'IA par rapport au groupe témoin et groupe traité à la GnRH. Cependant, les vaches traitées avec GnRH ont montré une légère augmentation des concentrations de progestérone après le jour 11 par rapport aux vaches témoins ( $p > 0,05$ ), (figure 10).

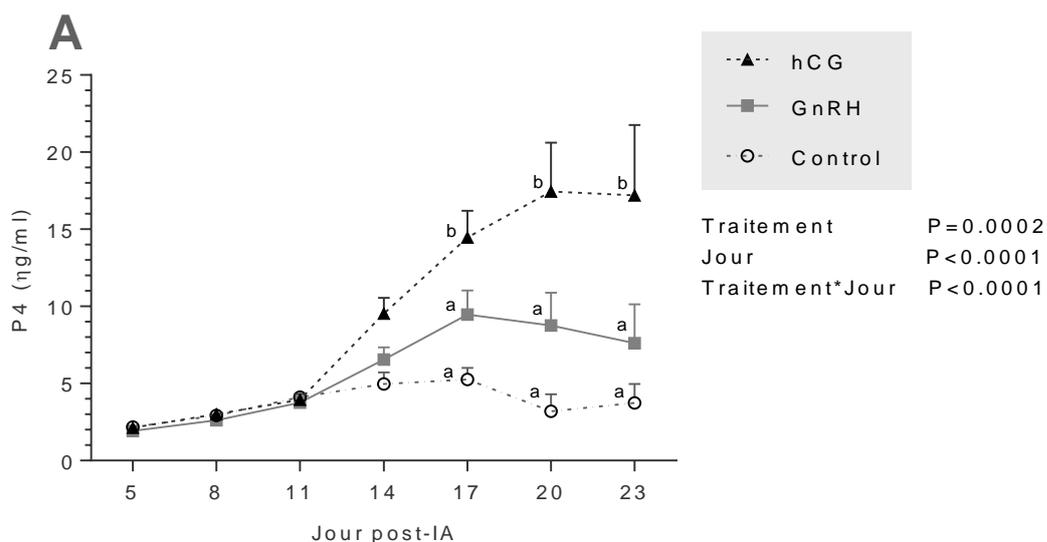


Figure 10 : Moyenne ( $\pm$  SEM) de la concentration de progestérone (ng / mL) chez toutes vaches.

Les vaches traitées par l'hCG ; gestantes suite à l'IA ont présenté des concentrations plus élevées de progestérone du jour 14 au jour 23 après l'IA par rapport au groupe témoin et du jour 20 au jour 23 après l'IA par rapport au groupe GnRH.

Les vaches gestantes traitées par la GnRH; ont présenté une concentration de progestérone plus élevée entre le jour 17 et le jour 23 après l'IA par rapport au témoin et une concentration plus faible entre le jour 20 et le jour 23 par rapport au groupe hCG (figure 11).

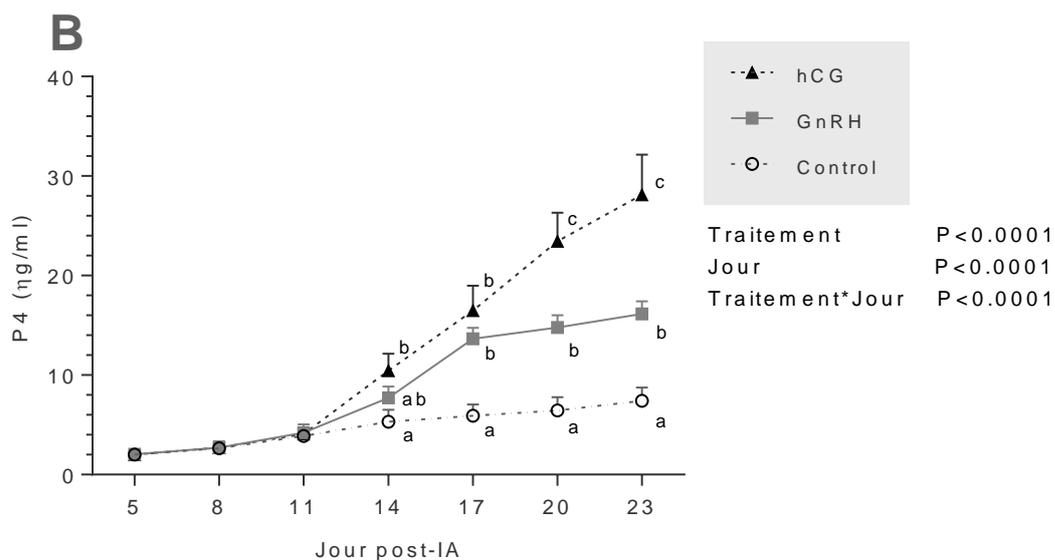


Figure 11 : Moyenne ( $\pm$  SEM) de la concentration de progestérone (ng / mL) plasmatique chez les vaches gestantes.

Les vaches non gestantes traitées à l'hCG ont présenté une concentration plasmatique de progestérone plus élevée du jour 14 au jour 20 après l'IA par rapport au groupe témoins et groupe GnRH. Par conséquent, les vaches non gestantes après traitement à la GnRH ont montré la même concentration de progestérone plasmatique après l'IA par rapport à celle des vaches témoins (figure 12).

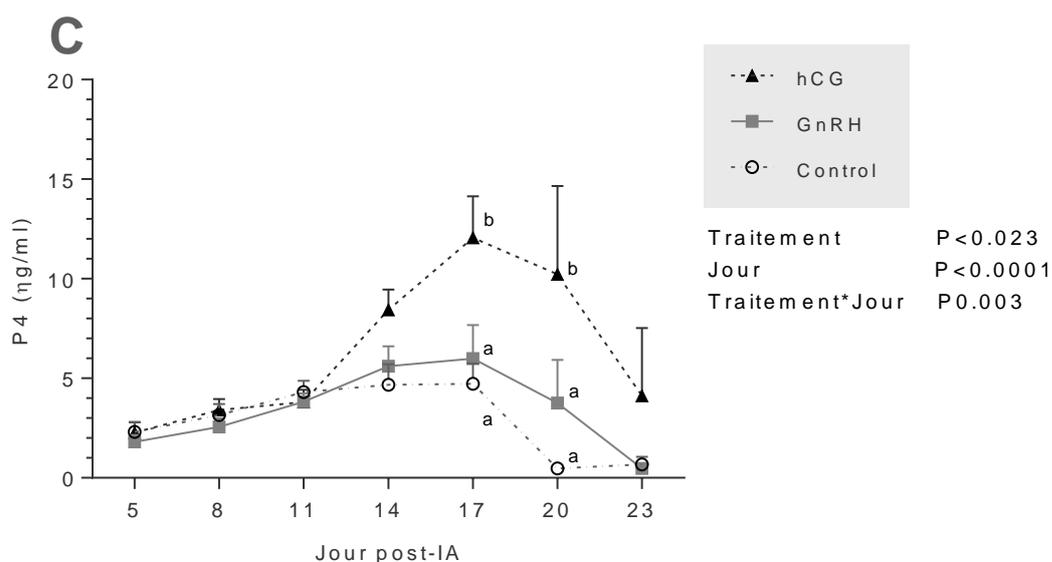


Figure 12 : Moyenne ( $\pm$  SEM) de la concentration de progestérone (ng / mL) chez les vaches non gestantes.

Chez les vaches traitées à l'hCG qui n'ont pas formé un CJ accessoire. La progestéronémie a révélé des taux plus élevés de du jour 17 au jour 20 après l'IA par rapport au groupe témoin et au jour 20 par rapport au groupe GnRH.

Cependant, les vaches traitées à la GnRH qui n'ont pas formé un CJ accessoire mais ont présenté une concentration plus élevée de progestérone seulement le 17eme jour après l'IA par rapport au groupe témoin (figure 13).

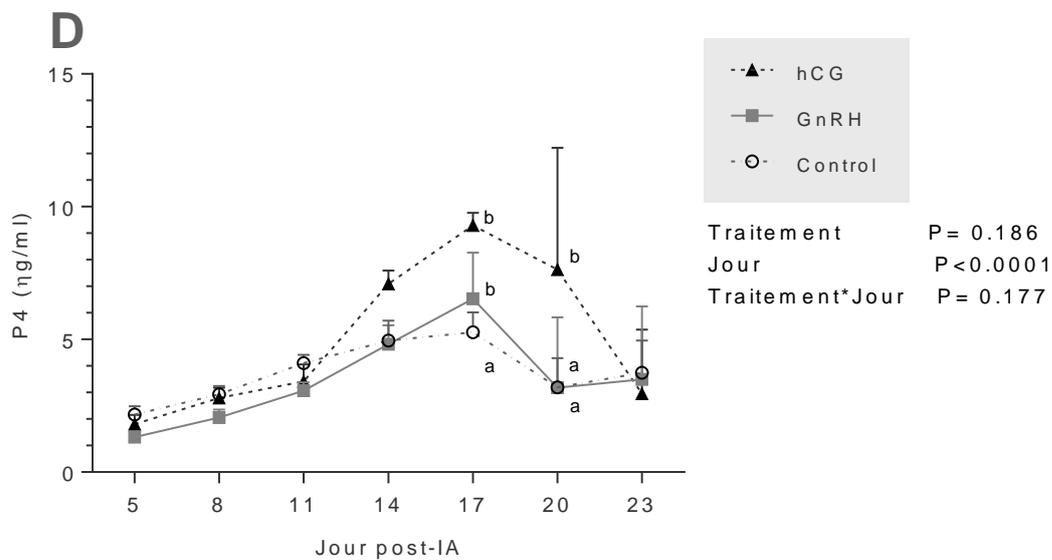


Figure 13 : Moyenne ( $\pm$  SEM) de la concentration de progestérone (ng / mL) chez les vaches qui n'ont pas formé un CJ accessoire.

Les vaches traitées à l'hCG qui ont formé un CJ accessoire ont eu une concentration plus élevée de progestérone du jour 17 au jour 23 après l'IA par rapport au groupe GnRH (figure 14).

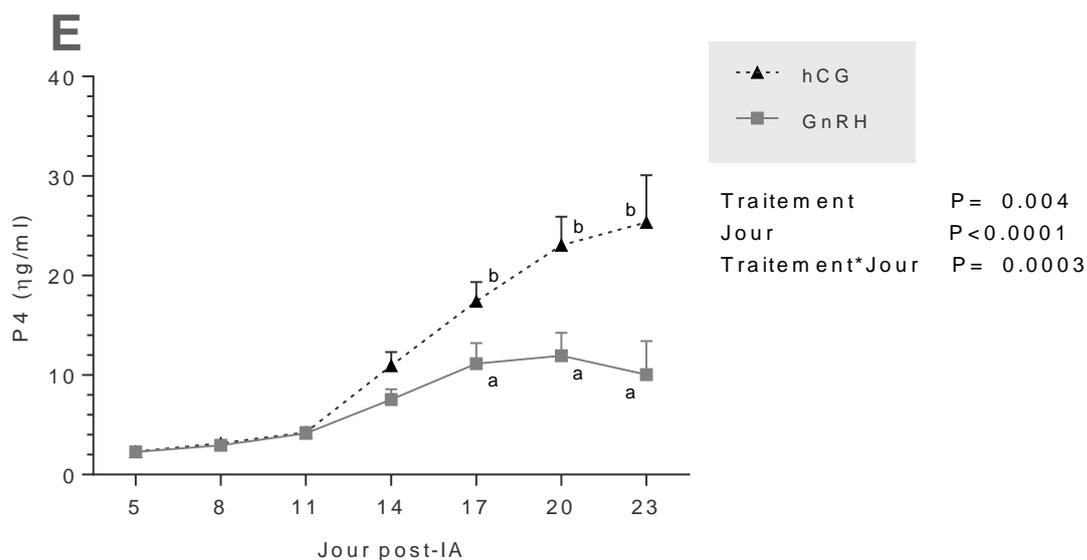


Figure 14 : Moyenne ( $\pm$  SEM) de la concentration de progestérone plasmatique (ng / mL) chez les vaches qui ont formé CJ accessoire.

Un effet observé d'interaction groupe par temps chez toutes les vaches ( $p < 0,0001$ ) ; les vaches gravides ( $p < 0,0001$ ) ; les vaches non gravides ( $p = 0,003$ ) et les vaches formant un CJ accessoire ( $p = 0,003$ ). Cependant, aucun effet observé d'interaction groupe par le temps chez les vaches qui n'ont pas formé un CJ accessoire ( $p = 0,77$ ).

L'interaction entre la surface lutéale (CJ principal + CJ accessoire) et le progestéronémie a prélué une corrélation positive et significative ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ) (figure 15).

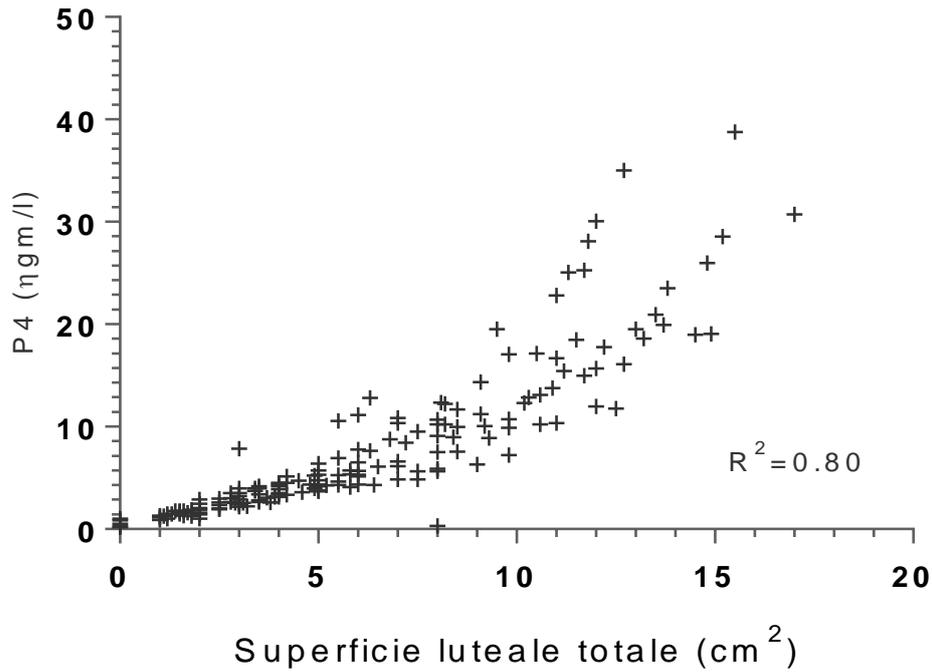


Figure 15 : Corrélation entre la concentration de progestérone et la surface du tissu lutéale totale. Les CJ principaux et accessoires ont été pris en compte.

#### 4. Fertilité après traitement

Les résultats ont montré des taux de gestation de 45,45 % (5/11) chez les vaches témoins et les vaches traitées par GnRH. Cependant, les vaches traitées à l'hCG ont eu un taux de gestation de 54,54 % (6/11). Aucune différence significative constatée ( $P \geq 0,05$ ) entre ces 3 groupes (tableau 2).

Tableau 2 : fertilité des vache après traitement

Traitement	hCG	GnRH	Témoin	<i>P</i>
Vache gestante/total (%)	6/11 (54,54 %)	5/11 (45,45 %)	5/11 (45,45 %)	$\geq 0,05$

## E. *Discussion*

Le traitement par la GnRH ou l'hCG au jour 11 après l'IA a augmenté les concentrations de progestérone chez les vaches. Cette augmentation est issue de la stimulation de la stéroïdogénèse du CJ existant et/ou en induisant l'ovulation du follicule dominant présent au moment du traitement pour former un CJ accessoire. Les injections de l'hCG ou de la GnRH au jour 11 du cycle œstral ont induit l'ovulation (64%) du follicule dominant de la seconde vague folliculaire par conséquent la formation d'un CJ accessoire. Des études antérieures ont montré que l'administration de la GnRH ou un agoniste ou de l'hCG après l'IA aux moments précis qui coïncident avec la présence d'un follicule dominant des premières et/ou deuxièmes vagues folliculaires ; peut stimuler la fonction des structures lutéales, induire la naissance d'un CJ accessoire, augmenter la concentration de progestérone et réduire la production d'œstrogènes. Cela peut susciter un effet positif conséquent sur la survie des embryons (Thatcher et al., 2003).

L'échographie a révélé que le diamètre du follicule dominant (moyenne  $\pm$  SEM.) de  $14,52 \pm 0,61$  mm à un diamètre maximal de 18,6 mm et minimal de 10 mm pour les vaches qui ont ovulé et qui ont formé un CJ accessoire. Cependant, le diamètre folliculaire moyen pour les vaches qui n'ont pas formé de CJ accessoire est de  $7,28 \pm 0,4$  mm avec un diamètre maximal de 9 mm et minimal de 5 mm. Musilová *et al.* (2014) ont observé que l'incidence de deux CJ était plus élevée chez les vaches avec de plus gros follicules de 10 à 20 mm de diamètre, comparativement aux vaches qui ont eu des follicules  $\leq 9$  mm. Le fait que l'ovaire réagisse à la GnRH en subissant des modifications folliculaires peut dépendre des caractéristiques de la croissance folliculaire, car un follicule doit atteindre un diamètre de 10 mm pour répondre à la LH (Sartori et al., 2001).

Dans la présente étude, 63,63% des vaches traitées avec l'hCG et la GnRH au jour 11 après IA ont formé un CJ accessoire ; ces résultats sont supérieurs à ceux (33,5%) trouvés par Musilová *et al.* (2014). Stevenson *et al.* (2007) ont trouvé un taux de formation de CJ accessoire de 60% après traitement des vaches entre le jour 4 et le jour 9 après IA. Cette constatation peut s'expliquer par le moment non précis de l'injection. Les résultats correspondent aux constatations selon lesquelles l'émergence de la première vague folliculaire qui est plus standard que celle de la deuxième vague ; car le début et la longueur de la deuxième vague folliculaire dépend du nombre de vagues au cours du cycle œstral (Price et Carrière, 2004 ; Jaiswal et al., 2009).

Malgré la différence dans les doses dans les études antérieures, nos résultats correspondent à ceux trouvés par Stevenson *et al.* (2007), Stevenson et Pulley (2012) et Rizos *et al.* (2012). Ces études précédentes chez des vaches laitières ont rapporté des fréquences similaires de structures lutéales

nouvellement formées, lorsque l'administration de l'hCG après l'IA à des doses variables entre 1,000 et 3,300 UI (Santos et al., 2001b; Stevenson et al., 2007).

Le type d'hormone (hCG ou GnRH) injecté au jour 11 après l'IA n'a pas vraiment influencé sur la taille du CJ accessoire ( $p = 0,88$ ). Cependant, celle du CJ principal était significativement supérieure chez les vaches traitées avec l'hCG par rapport à celle des vaches traitées avec la GnRH et les vaches témoins. Chez ces deux dernières aucune différence statistiquement différente n'a été constatée concernant la superficie du CJ principal. Nos résultats correspondent à ceux trouvés par Stevenson *et al.* (2007); Rizos *et al.* (2012); Stevenson et Pulley (2012). L'augmentation de la superficie du CJ principal résulte de l'action de l'hCG qui est semblable à celle de la LH sur les cellules lutéales (Schmitt *et al.* 1996a). Dans la présente étude; l'administration d'hCG a non seulement entraîné l'ovulation du follicule dominant présent au jour 11 et la formation d'un CJ accessoire; mais a également stimulé le CJ principal chez les vaches traitées, entraînant une augmentation de la superficie lutéale. Dans la présente étude, l'injection de l'hCG ou de la GnRH au jour 11 a augmenté les concentrations plasmatiques de progestérone par rapport à celle des témoins. Plusieurs auteurs; (Lewis et al., 1990; Franco et al., 2006; Velázquez et al., 2009; Ataman et al., 2011a; Musilová et al., 2014a) ont détecté des concentrations plus élevées de progestérone chez les vaches laitières après induction d'un CJ accessoire avec la GnRH ou l'hCG; administrées entre le jour 11 et 15 après IA. Néanmoins ; le traitement à l'hCG a induit une augmentation de la progestéronémie chez toutes les catégories de vaches (gestantes et non gestantes / qui ont formé et qui n'ont pas formé un CJ accessoire) contrairement au traitement à la GnRH. Cette observation est étayée chez les vaches traitées avec l'hCG par rapport aux vaches traitées à la GnRH. Dans notre étude statistique ; les résultats ont prélué une forte corrélation positive et étroite entre la superficie lutéale totale et la concentration de progestérone ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ) semblables à d'autres études précédentes. (Kastelic et al., 1990; Herzog et al., 2010).

Effectivement, Mann (2009) a prouvé que le niveau de progestérone est lié au diamètre du CJ qui sécrète la progestérone jusqu'à ce qu'il atteigne sa taille finale. Cette stimulation par l'hCG provient d'une action semblable à la LH sur la sécrétion des cellules lutéales (Schmitt *et al.* 1996a). La demi-vie et l'effet LH de l'hCG sur les grande cellules du CJ peuvent durer 30 h après le traitement (Schmitt, Barros *et al.* 1996a). Par conséquent, cette demi-vie plus longue de l'hCG dans le sang et le ralentissement du renouvellement du complexe récepteur hCG-LH à la surface des cellules de la granulosa; sont probablement responsables d'une stimulation gonadotrope accrue du follicule le jour 11 (De Rensis et al., 2010; Lonergan, 2011) et la différenciation ultérieure du CJ principal avec une plus grande capacité de sécrétion de progestérone. En revanche, l'administration de 10 mg de Busérelina augmente les concentrations de LH dans le sérum pendant environ 5 heures

(Chenault et al., 1990). De plus, le CJ accessoire formé après l'ovulation par la GnRH peut ne pas être complètement fonctionnel (Schmitt, Diaz *et al.* 1996b; Santos *et al.* 2001). Ainsi, le traitement par l'hCG augmente généralement les concentrations de progestérone plus que le traitement par GnRH (Schmitt *al.* 1996a; Stevenson *et al.* 2007).

Ainsi, d'autres preuves indiquent que l'augmentation de la progestérone ne peut pas être entièrement attribuée au CJ accessoire. Par exemple, l'administration d'hCG entraîne une augmentation de la superficie du CJ principal suscitant l'augmentation de la superficie du CJ principal associée à la présence d'un CJ accessoire (Rizos et al., 2012). Cependant, l'augmentation de la progestérone après administration de l'hCG est due à la progestérone produite par le CJ accessoire. Dans l'étude de Schmitt *al.* (1996b) ; par exemple, la progestérone plasmatique ne différait pas entre le groupe témoin et le groupe traité à l'hCG après le retrait de la CJ accessoire au jour 13. L'objectif principal de l'administration de la GnRH ou de l'hCG; est d'améliorer la fertilité des vaches laitières après IA en augmentant la concentration de progestérone (Santos et al., 2001b; Stevenson et al., 2007; Rizos et al., 2012; Maillo et al., 2014). Les résultats de la présente étude ne montrent aucune différence significative entre la concentration de progestérone chez les vaches gestantes traitées à l'hCG et celle des vaches gestantes traitées à la GnRH. Cependant, chez les vaches non gestantes, une différence significative entre la concentration en progestérone chez les vaches traitées à l'hCG et des vaches traitées à la GnRH et entre les vaches traitées par la GnRH et les vaches témoins. L'absence d'effet du traitement pour améliorer la fertilité malgré l'augmentation de la production de progestérone des vaches traitées peut être due à d'autres facteurs tels que le statut inflammatoire de l'endomètre, le taux d'œstrogène élevé dans les deux semaines post IA (Thatcher et al., 2003).

## **Conclusion**

En conclusion, l'injection de l'hCG à une dose de 1500 UI ou de la GnRH (Gonadoreline) à une dose de 100 µg chez les vaches laitières au 11ème jour après IA conduit à la formation d'un CJ accessoire chez les vaches qui possèdent un follicule dominant  $\geq 10$  mm. Comparativement au groupe témoin, les vaches traitées à l'hCG et à la GnRH ont une production de progestérone plus élevée. Parmi les traitements, les vaches qui ont reçu l'hCG ont une production de progestérone importante par rapport aux vaches traitées à la GnRH. Cependant, le traitement par l'hCG au jour 11 après l'IA a été plus efficace pour la production de progestérone que la GnRH chez les vaches gestantes et non gestantes. Particulièrement ; les vaches traitées à l'hCG qui n'ont pas formé un CJ accessoire ont aussi eu une progestéronémie plus élevée que les vaches traitées à la GnRH et les non traitées ; cela signifie que l'hCG a une action LH stimulatrice pure et intense sur les cellules lutéales du CJ principal. Nous pouvons conclure que l'hCG est le traitement idéal pour renforcer la production de progestérone après IA. Un point supplémentaire à étudier avant d'envisager l'injection d'hCG comme un outil de lutte contre la mortalité embryonnaire à long terme est son pouvoir antigénique. En effet, l'hCG comme l'eCG (equine Chorionic Gonadotropin) peuvent engendrer la formation d'anticorps; l'efficacité maximale de l'hCG serait donc obtenue lors de son utilisation sur un animal naïf pour décroître au fur et à mesure des utilisations et donc de la formation d'anticorps anti-hCG. Ainsi, une étude sur le long terme avec plusieurs injections consécutives pourrait présenter un intérêt non négligeable. Dans ce cas la GnRH reste le traitement alternatif à l'hCG.

## **II. Utilisation de la GnRH et l'hCG au cours de la phase lutéale après l'IA et leur impact sur les taux de gestation chez la vache : méta-analyse et méta-régression**

### **A. Objectif**

Les résultats des études publiées n'ont pas réussi à dégager un consensus clair sur les intérêts thérapeutiques par l'hCG et la GnRH après IA. Alors qu'un certain nombre d'études qui ont montré l'efficacité du traitement, d'autres études n'ont montré aucun bénéfice parfois même une réduction marquée des taux de gestation. Cependant, très peu d'études ont tenté de comparer la GnRH et l'hCG injectées après l'IA pour améliorer les taux de gestation chez la vache. Notre hypothèse est basé sur cette divergence de résultats qui est probablement due à plusieurs facteurs différents d'une étude à l'autre et qui peuvent affecter ou calomnier l'efficacité du traitement.

Cette étude a rassemblé des articles sur l'utilisation de la GnRH et de l'hCG après IA. Nous avons collecté des publications dans le but de fournir une méta-analyse afin de : (i) Quantifier les effets du traitement sur les taux de gestation chez les bovins pour. (ii) Améliorer la précision des estimations ponctuelles dérivées de données groupées. (iii) Répondre aux questions posées par les études précédentes apparemment contradictoires, et qui génèrent de nouvelles hypothèses.

## B. *Matériel et méthodes*

### 1. **Recherche des publications**

Des études qui comparent des vaches traitées à l'hCG ou à la GnRH à des témoins non traités ont été sélectionnées dans la littérature. La recherche documentaire a été menée dans PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com>), Google Scholar (<http://scholar.google.com>) et les références dans les articles. Les mots-clés suivants ont été utilisés séparément ou dans des différentes combinaisons pour la recherche : vache, bovin, hCG, GnRH, après, post, IA, embryon, mortalité, perte, fertilité, gestation, taux.

### 2. **Critères d'inclusion et d'exclusion des publications**

Tous les articles ou résumés en langue anglaise ont été publiés entre 1986 et 2017 traitant les résultats de l'efficacité de l'hCG ou de la GnRH injectée après l'IA sur les taux de gestation chez la vache. Les articles concernés ont été des études menées dans divers pays d'Asie (Inde, Iran, Jordanie, Corée et Turquie) ; Amérique du Nord (Canada, Mexique et États-Unis) Amérique du Sud (Brésil) Europe (République Tchèque, France, Irlande, Italie et Royaume-Uni) ; Afrique (Éthiopie et Nigéria) et Océanie (Nouvelle-Zélande).

Des études ont été incluses dans la méta-analyse selon les critères suivants :

- Un nombre spécifié de vaches traitées qui ont reçu une injection unique de GnRH ou de hCG entre 4 et 15 jours après IA.
- Des vaches témoins non traitées ont également été utilisées, avec une randomisation appropriée pour répartir le traitement.
- Un diagnostic crédible de gestation rétablit.

Sur la base de ces critères et après des recherches approfondies, la méta-analyse a inclus 109 études issues de 52 publications (tableau 3). Un total de 37 340 vaches composées de 18 526 traitées avec la GnRH ou l'hCG et 18 814 témoins non traités. Parmi les 52 publications utilisées, 35 réalisées avec la GnRH, dont 62 études avec un total de 22 884 vaches composées de 11 351 vaches traitées et de 11 533 vaches témoins. 26 publications qui ont inclus 47 études avec hCG sur un total de 14 456 vaches composées de 7 175 vaches traitées et de 7 281 vaches témoins. Parmi les 52 publications, 9 ont testé dans les mêmes études une comparaison entre les traitements à la GnRH et à l'hCG. Toutes les publications référencées par au moins une des publications identifiées à l'étape précédente ont également été incluses. Les documents en double ont été exclus. Un examen

préalable a été effectué pour déterminer le nombre final d'articles admissibles à la méta-analyse selon le protocole PRISMA (figure 16).

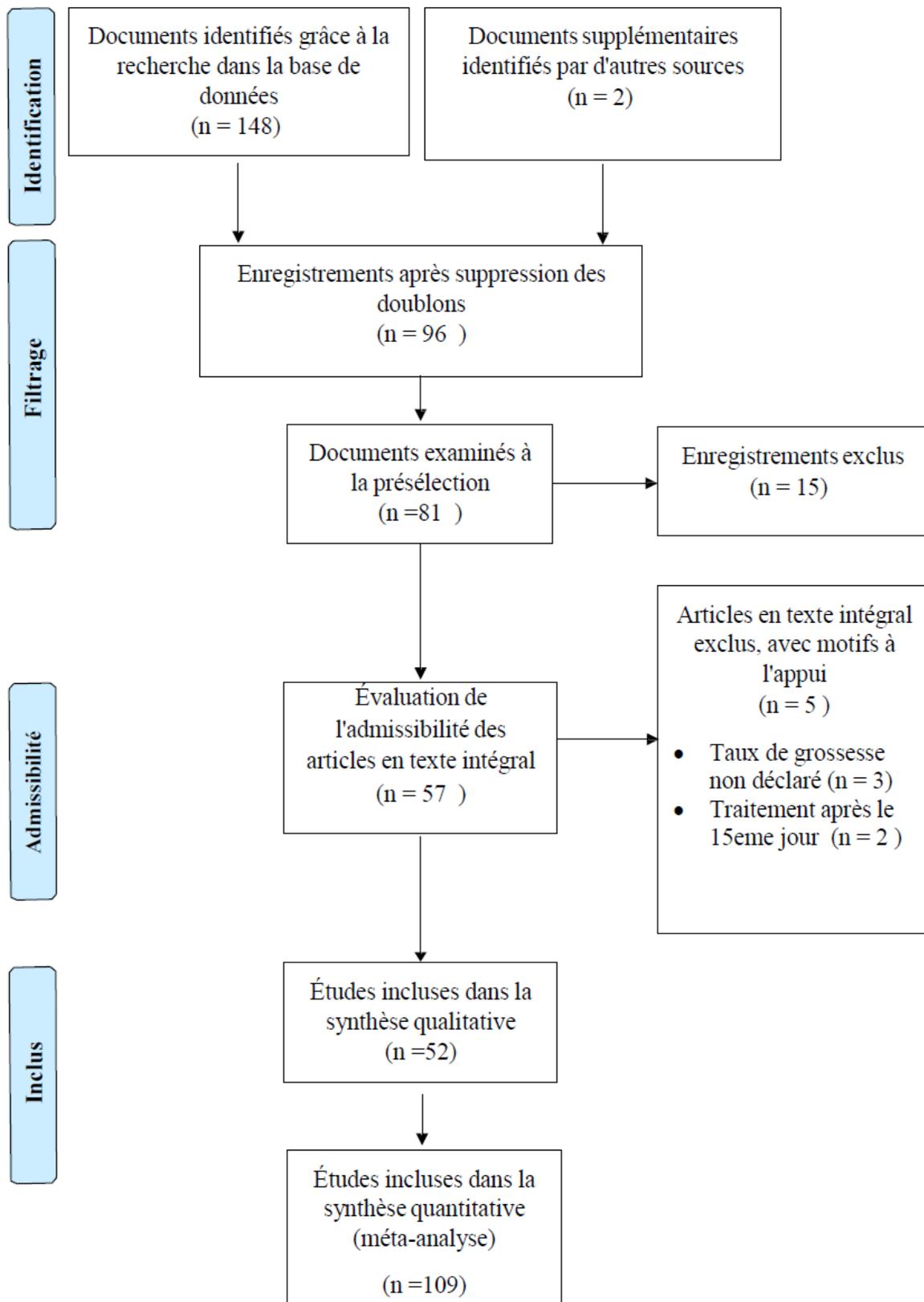


Figure 16 : PRISMA organigramme de l'étude selon le processus de sélection des manuscrits.

Tableau 3 : liste des articles utilisés dans la méta-analyse.

Références	GnRH			hCG		Payer
	Jour	Dose	Molécule	Jour	Dose	
Urzúa González et al., 2017	-	-	-	5	3500UI	Mexique
Mendonça et al., 2017	5	100µg	Gonadorelin	-	-	USA
Jeong et al., 2016	5	100µg	Gonadorelin	-	-	Corée
Alnimer et Shamoun, 2015	-	-	-	4-6	1500 UI	Jordan
Pandey et al., 2015	5	20µg	Buserelin	5	3000 UI	Inde
Musilová et al., 2014	5 à 7-11 à 13	50µg	Lecirelin	-	-	Tchèque
Dirandeh et al., 2014	6-12	100µg	Gonadorelin	-	-	-
Hailu et al., 2014	12	10µg	Buserelin			Ethiopie
Dahlen et al., 2010	-	-	-	7	1000 UI	USA
Lattoo et al., 2013	11-13	-	Buserelin	-	-	Inde
Nascimento et al., 2013	-	-	-	5	2000-3300UI	USA
Jaswal et Singh, 2013	5-12	10.5-20µg	Buserelin	-	-	Inde
Stevenson et Pulley, 2012	-	-	-	7	1000 UI	USA
Vasconcelos et al., 2011	7	100µg	Gonadorelin	7	2500 UI	USA
Rossetti et al., 2011	-	-	-	7	2500 UI	Brésil
Khoramian et al., 2011	5 à 6	20µg	Buserelin	5 à 6	1500 UI	Iran
Ataman et al., 2011	12	20µg	Buserelin	-	-	Turquie
Fischer-Tenhagen et al., 2010	-	-	-	5	2500 UI	-
Shabankareh et al., 2010	-	-	-	5	3000 UI	Iran
Velázquez et al., 2009	5-11	100µg	Gonadorelin	-	-	Mexique
Kendall et al., 2009	-	-	-	5	1500 UI	UK
Beltran et Vasconcelos, 2008	5	100µg	Gonadorelin	5	1500 UI	Brésil
Hwang et al., 2008	-	-	-	7	1500 UI	Corée
Campanile et al., 2007	5	12µg	Buserelin	5	1500 UI	Italie
Stevenson et al., 2007	4 à 9	100µg	Gonadorelin	4 à 9	3300 UI	USA
Shams-Esfandabadi et al., 2007	-	-	-	5	3000 UI	Iran
Howard et al., 2006	5	100µg	Gonadorelin	-	-	USA
Serry et al., 2006	5	100µg	Gonadorelin	-	-	USA

Tableau 3 (suite ): liste des articles utilisés dans la méta-analyse.

Références	GnRH			hCG		Payer
	Jour	Dose	Molécule	Jour	Dose	
Portaluppi et al., 2006	4 à 9	100µg	Gonadorelin	4 à 9	3300 UI	USA
Franco et al., 2006	11-14	100µg	Gonadorelin	-	-	USA
Funston et al., 2005	-	-	-	5-6	3333 UI	-
Bartolome et al., 2005	5-15	100µg	Gonadorelin	-	-	USA
Hanlon et al., 2005	-	-	-	5	1500 UI	Nouvelle-Zélande
Batavani and Eliasi, 2004	11 à 13	250µg	Gonadorelin	-	-	Iran
Willard et al., 2003	5-11	100µg	Gonadorelin	-	-	USA
Santos et al., 2001	-	-	-	5	3333 UI	USA
Taufa et al., 1998	12 à 13	100µg	Gonadorelin	-	-	-
Muir et al., 1998	11	10µg	Buserelin	-	-	-
Schmitt et al., 1996a	-	-	-	5 à 6	3000 UI	USA
Ryan et al., 1994	12	10µg	Buserelin	-	-	Irlande
Drew et Peters, 1994	8-10-12	10µg	Buserelin	-	-	-
Stevenson et al., 1993	11 à 14	8µg	Buserelin	-	-	USA
Sheldon et Dobson, 1993	11	10µg	Buserelin	-	-	UK
Rettmer et al., 1992	10 à 14	100-200µg	Fertirelin	-	-	USA
Lajili et al., 1991	12 à 14	10µg	Buserelin	-	-	France
Walton et al., 1990	-	-	-	5	1500 UI	Canada
Lewis et al., 1990	15	100µg	Gonadorelin	15	3500 UI	USA
Jubb et al., 1990	11 à 13	10µg	Buserelin	-	-	-
Breuel et al., 1990	-	-	-	4	3000 UI	-
Leslie et al., 1986	4	250µg	Gonadorelin	-	-	Canada
Macmillan et al., 1986	4 à 6-7 à 10-11 à 13	5-10µg	Buserelin	-	-	Nouvelle-Zélande
Eduvie et Seguin, 1982	-	-	-	10 à 12	10000IU	Nigeria

### 3. Analyse des données extraitées et modélisation des études

Les données extraitées des publications comprennent: le nombre de vaches traitées et non traitées; les taux de gestation; la fertilité des témoins (Yan et al., 2016); les vaches Repeat-Breeders; le traitement après IA (hCG ou GnRH); le jour du traitement; la dose du traitement; la molécule de GnRH; le type de vache (laitières/viandeuses ou vaches/génisses); la parité; le protocole de synchronisation; le jour du diagnostic de gestation; la méthode de diagnostic de gestation; la saison et le pays. Les études ont été classées comme suit (tableau. 4):

#### a) Type de traitement

Les études ont été classées en fonction du traitement selon le type d'hormone utilisée après l'IA chez les vaches. Nous avons réussi à avoir deux grandes classes ; la première comportait des vaches traitées avec la GnRH et la deuxième classe est celles des vaches traitées par hCG.

#### b) Jour du traitement

Les études ont été classées en fonction du moment où le traitement a été initié. Nous avons eu deux classes :

- Avant le 5ème jour ( $\leq 5$  jours) et après 5 jours post-IA (5 jours) dans le groupe des vaches traitées par hCG.
- Avant le 10ème jour ( $\leq 10$  jours) et après 10 jours post-IA (10 jours) dans le groupe des vaches traitées par hCG.

Pour plus de simplicité, lorsque le jour du traitement n'a pas été spécifié, la moyenne a été prise par exemple : le traitement entre le jour 4 et le jour 9 était en moyenne de  $6,5 \approx 7$  jours.

#### c) Dose du traitement

La classification des études a été effectuée en fonction de la dose du traitement avec l'hCG et la GnRH (Buserelin seulement). La classification des doses de la Gonadorelin n'a pas été possible car presque toutes les études ont utilisé la même dose. Nous avons eu trois doses de chaque traitement attribué. :

- Les trois classes des doses de la Buserelin: Dose  $< 10\mu\text{g}$ ;  $10\mu\text{g} \leq$  ; dose  $< 12\mu\text{g}$ ; dose  $\geq 12\mu\text{g}$ .

- Les trois classes des doses de l'hCG: Dose  $\leq$  1500IU; 1500UI < ;dose  $\leq$  2500UI; dose > 2500UI.

#### d) **Molécule utilisée de la GnRH**

La classification des études selon la molécule de GnRH utilisée nous a donné deux grandes classes : la Buserelin et la Gonadorelin. Une comparaison entre la Lecirelin et la Fertilin n'a pas été possible en raison du faible nombre de traitements animaux appropriés.

#### e) **Parité**

Selon la parité des vaches ; nous avons classé les études en trois classes. Les nullipares (génisses), les primipares et les multipares.

#### f) **Synchronisation de l'oestrus**

Selon les hormones utilisées dans les protocoles des synchronisations de l'oestrus; nous avons opté pour cinq classes qui sont les suivantes:

- PGF2 $\alpha$  avec une seule ou deux injections
- Association de la PGF2 $\alpha$  avec GnRH.
- Progestérone et progestatgenes.
- Oestrus spontané.
- Mélange de plusieurs protocoles

**g) Fertilité des vaches témoins (Yan et al., 2016)**

La fertilité des vaches témoins a été classée en quatre catégories :

- Très mauvaise (< 30%)
- Mauvaise (30.1 to 45%)
- Bonne (45.1 to 60%)
- Très bonne (> 60.1%)

En outre, dans les groupes de classification où les informations nécessaires ont été fournies l'analyse de l'influence d'autres modèles tels que : la saison (Froid, Chaud, Mixte et Année), les vaches Repeat-Breeders (Oui ou Non), la méthode du diagnostic de gestation (palpation rectale, échographie ou les deux), le jour du diagnostic de gestation ( $42 \leq \text{Jour} < 42$ ) et le type de vache (laitières/viandeuses ou vaches/génisses), ont été aussi réalisés (tableau 4).

Tableau 4 : Définition des modérateurs utilisés dans les modèles multivariés décrits dans la littérature, la méta-analyse et les méta-régressions

Variable	Classes	n <sup>1</sup>	Taux de gestation chez les vaches	
			Traitées % <sup>2</sup>	Témoins % <sup>3</sup>
Traitement	GnRH	62	46.41 (5,269/11,351)	44.23 (5,102/11,533)
	hCG	47	42.43 (3,045/7,175)	40.17 (2,925/7,281)
Parité	Nullipare	8	54.33 (526/968)	51.28 (478/932)
	Primipare	11	40.12 (634/1,580)	35.18 (551/1,566)
	Multipare	24	31.98 (1,261/3,942)	30.84 (1,229/3,985)
Type de race de vache	Laitière	93	44 (7,669/17,427)	41.96 (7,441/17,731)
	Viandeuse	9	57.19 (501/876)	54.6 (468/857)
Synchronisation	Non (oestrus spontané)	10	58.06 (1,065/1,834)	55.68 (1,029/1,848)
	GnRH / PGF2 $\alpha$	47	35.77 (2,842/7,945)	33.73 (2,686/7,961)
	PGF2 $\alpha$ seulement	13	51.37 (618/1,203)	43.04 (526/1,222)
	Progestérone	15	44.39 (1,034/2,329)	44.16 (1,011/2,289)
	Mix (différents protocoles)	7	51.66 (1,120/2,168)	51.24 (1,177/2,297)
Saison	Non (toute l'année)	20	37.88 (1,425/3,761)	35.59 (1,355/3,807)
	Froide (Hiver)	14	58.23 (1,269/2,179)	57.17 (1,334/2,333)
	Chaude (été)	14	26.82 (571/2,129)	25.47 (521/2,045)
	Mix (différentes saisons)	26	48.97 (2,255/4,604)	45.07 (2,073/4,599)
Méthode de diagnostic de gestation	Palpation rectale	49	51.13 (3,480/6,805)	48.12 (3,381/7,025)
	Echographie	34	42.81 (2,638/6,161)	41.46 (2,570/6,198)
	Mix	16	39.02 (1,600/4,100)	37.08 (1,510/4,072)
Semaine de diagnostic de gestation	≤ 4 semaines	19	39.04 (1,099/2,815)	36.59 (1,028/2,809)
	Entre 4 et 6 semaines	35	42.9 (2,777/6,473)	41.87 (2,728/6,528)
	> 6 semaines	27	53.63 (3,114/5,806)	50.57 (3,011/5,954)
Repeat breeders	Oui	13	39.48 (321/813)	37.65 (311/826)
	Non	96	45.12 (7,993/17,713)	42.89 (7,716/17,988)
Fertilité	Très mauvaise (< 30%)	31	29.3 (1,497/5,108)	25.4 (1,308/5,148)
	Mauvaise (30.1 to 45%)	34	40.07 (2,196/5,480)	37.15 (2,078/5,593)
	Bonne (45.1 to 60%)	25	55.41 (2,020/3,645)	52.26 (1,930/3,693)
	Tres bonne (> 60.1%)	19	61 (2,619/4,293)	61.89 (2,711/4,380)
Jour de traitement à l'hCG	≤ 5 d	28	43.45 (1,692/3,894)	40.04 (1,594/3,981)
	> 5 d	19	41.23 (1,353/3,281)	40.33 (1,331/3,300)

<sup>1</sup> Nombre des études. <sup>2</sup>Traitement avec hCG ou GnRH en pourcentage, les chiffres entre parenthèses représente le nombre de taux de gestation par l'IA divisé par le nombre total de vaches traitées. <sup>3</sup>Le pourcentage de contrôle des vaches gestantes par IA, les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de taux de gestation par IA divisé par le nombre total de vaches non traitées.

Tableau 4 (suite) : Définition des modérateurs utilisés dans les modèles multivariés décrits dans la littérature, la méta-analyse et les méta-régressions

Variable	Classes	n <sup>1</sup>	Taux de gestation chez les vaches	
			Traitées % <sup>2</sup>	Témoins % <sup>3</sup>
Jour de traitement à la GnRH	≤ 10 d	28	41.45 (2,388/5,761)	40.95 (2,408/5,880)
	> 10 d	34	51.53 (2,881/5,590)	47.65 (2,694/5,653)
Dose de traitement à l'hCG	≤ 1,500 IU	13	47.25 (628/1,329)	46.24 (616/1,332)
	>1,500 IU and ≤2,500 IU	11	40.27 (739/1,835)	42.75 (791/1,850)
	> 2,500 IU	23	41.41 (1,620/3,912)	36.36 (1,454/3,998)
Dose de traitement à la GnRH (Buserelin seulement)	< 10 µg	4	60.54 (554/915)	63.41 (598/943)
	≥10 µg and ≤10.5 µg	15	61.16 (2,542/4,156)	57.33 (2,438/4,252)
	≥ 12 µg	7	60.61 (177/292)	51.25 (164/320)
Molécule de GnRH	Buserelin	26	61.08 (3,288/5,383)	58.03 (3,212/5,535)
	Gonadorelin	28	31.03 (1,669/5,377)	29.74 (1,606/5,399)
	Lecirelin	2	49.48 (48/97)	42.1 (40/95)
	Fertilin	4	53.44 (264/494)	48.41 (244/504)

<sup>1</sup> Nombre des études. <sup>2</sup>Traitement avec hCG ou GnRH en pourcentage, les chiffres entre parenthèses représente le nombre de taux de gestation par l'IA divisé par le nombre total de vaches traitées. <sup>3</sup>Le pourcentage de contrôle des vaches gestantes par IA, les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de taux de gestation par IA divisé par le nombre total de vaches non traitées.

### C. *Analyse statistique*

Toutes les analyses ont été effectuées dans le logiciel R (version 3.2.3 ; Base de R pour les calculs statistiques, Vienne, Autriche) en employant les packages statistiques de Meta (version 4.3-2 ; Schwarzer et al., 2015) et Metafor (version 1.9-5 ; Viechtbauer, 2010). Un modèle à un effet aléatoire a été conduit au premier temps afin d'estimer l'effet logarithmique, son intervalle de confiance de 95 %, et sa signification statistique. L'hétérogénéité des résultats a été estimée en utilisant  $\chi^2$  de l'hétérogénéité (Q-test de Cochran) et  $I^2$  pour évaluer la préention de l'effet fixe. L'index  $I^2$  décrit le pourcentage de la variabilité totale à travers des études dues à l'hétérogénéité. Une valeur de  $I^2$  supérieure à 75 % signifie une hétérogénéité moyenne ou haute (Huedo-Medina et al., 2006).

Si une hétérogénéité est constatée ( $I^2 > 75 \%$ ), une analyse de méta-régression (modèle à effet mixte) est exécutée pour explorer les sources d'hétérogénéité en utilisant la taille individuelle d'effet logarithmique pour chaque épreuve comme résultats. Le modèle mixte suivant a été employé :

$$\theta_j = \gamma_0 + \gamma_1 X_{\text{mod}} + \epsilon_j$$

$\gamma_0$  est l'effet attendu pour une étude quand le modérateur est nul,  $\gamma_1$  l'effet fixe, mod est le modérateur introduit et  $e_j$  la variance.

Plusieurs modèles sont rapportés à partir de leur hétérogénéité. Le modèle fixe est appliqué pour des études homogènes. Ainsi, pour tous les effets fixes de méta-analyse, nous avons supposé que les valeurs de l'effet étaient les mêmes pour toutes les études et toute différence observée est liée à la variation de l'échantillonnage. Pour une interprétation plus facile, il peut être utile de transformer l'effet logarithmique des résultats observés dans la méta-régression à l'échelle de risque relatif par exponentiation (Viechtbauer, 2010). Pour chaque paramètre étudié, des graphes forestiers « Forest plots » ont été produits pour afficher les effets estimés (logarithme de risque) pour chacune des études pertinentes avec une estimation sommaire globale (OR) générée à partir de la méta-analyse. La variable Publication a été conservée sous forme d'effet aléatoire et elle a été estimée par l'OR combiné et son IC à 95 %. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour identifier les valeurs aberrantes. Le biais de publication a été obtenu en effectuant le test d'Egger, le test de régression pour l'asymétrie des placettes en entonnoir et l'inspection des placettes en entonnoir associées. Les valeurs aberrantes ont également été identifiées en effectuant un diagnostic de cas influent (c.-à-d. la valeur des DFFITS, les distances de Cook, les rapports de covariance, les estimations de  $\tau^2$  et les statistiques de test pour l'hétérogénéité (résiduelle).

## Résultats

L'efficacité thérapeutique est définie par les modifications des taux de gestation après le traitement. Cette étude fournit les données disponibles à ce jour sur les effets du traitement par l'hCG et la GnRH après IA sur la fertilité des vaches. Notre hypothèse initiale était que le traitement post IA par l'hCG et la GnRH augmenterait la progestéronémie et par conséquent les taux de gestation.

### 1. Analyse de sous-groupe (Méta-analyse)

Le Funnel plot a illustré que les études sont bien équilibrées les unes aux autres ; cela reflète la crédibilité et la puissance des résultats (figure 17).

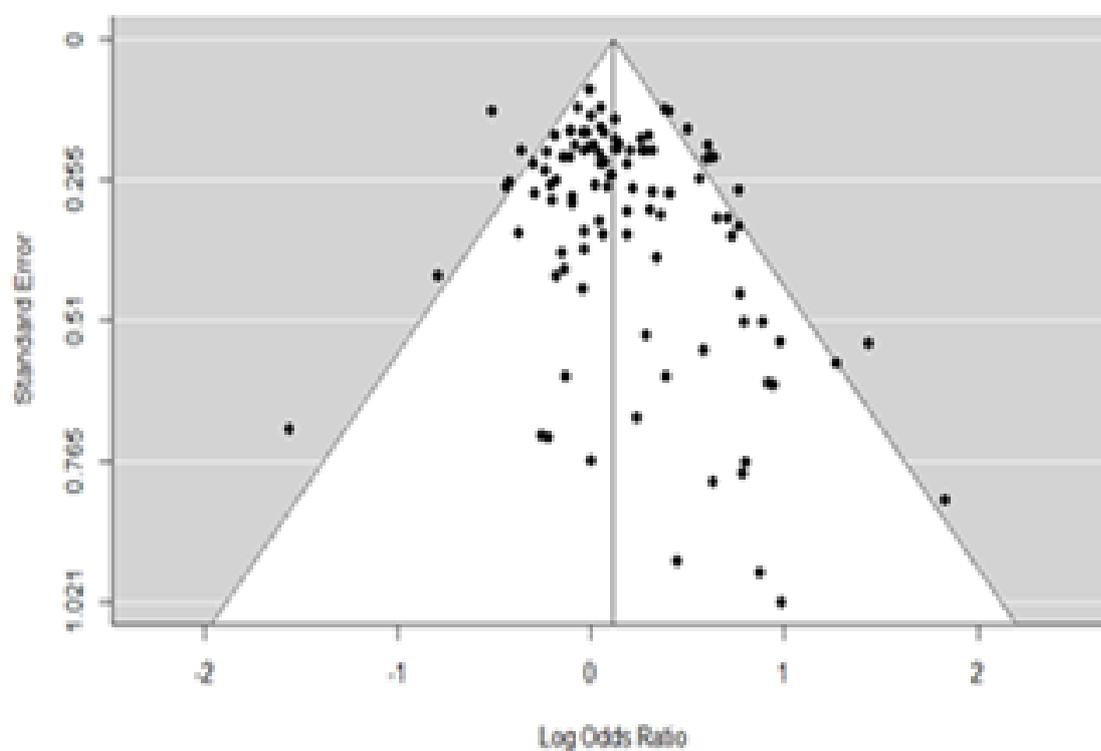


Figure 17 : Funnel plot de la méta-analyse du modèle global (sans modérateurs). Diagrammes en entonnoir de l'ampleur de l'effet du taux de gestation (affiché sur l'axe horizontal) pour les vaches traitées avec GnRH et hCG après IA.

Tableau 5: Résultats de la méta-analyse sur l'association entre le traitement à la GnRH ou à la hCG et les taux de gestation en sous-groupe (traitement vs témoin). Chaque ligne représente une méta-analyse différente appliquée à un sous-groupe définis dans chaque modèle.

Modérateur	Classe	Statistique descriptive			Estimate (ES) <sup>4</sup>	Odds Ratio	95% IC <sup>5</sup>	P	I <sup>2</sup> % <sup>6</sup>
		n <sup>1</sup>	Traité % <sup>2</sup>	Control % <sup>3</sup>					
Modèle#.A Traitement	GnRH et hCG	109	44.87 (8,314/18,526)	42.66 (8,027/18,814)	0.11 (0.03)	1.11	1.05-1.19	0.0004	41.66
	hCG	47	42.43 (3,045/7,175)	40.17 (2,925/7,281)	0.08 (0.05)	1.08	0.97-1.22	0.11	51.33
	GnRH	62	46.41 (5,269/11,351)	44.23 (5,102/1,1533)	0.11 (0.03)	1.11	1.05-1.19	0.0004	32.61
Modèle#.B Fertilité	Très mauvaise	31	29.3 (1,497/5,108)	25.4 (1,308/5,148)	0.24 (0.07)	1.27	1.09-1.47	0.001	51.14
	Mauvaise	34	40.07 (2,196/5,480)	37.15 (2,078/5,593)	0.12 (0.03)	1.12	1.04-1.21	0.002	22.37
	Bonne	34	55.41 (2,020/3,645)	52.26 (1,930/3,693)	0.12 (0.08)	1.12	0.95-1.33	0.14	60.43
	Très bonne	19	61 (2,619/4,293)	61.89 (2,711/4,380)	-0.03 (0.04)	0.97	0.88-1.05	0.43	20.02
Modèle#.C Parité	Nullipare	8	54.33 (526/968)	51.28 (478/932)	0.13 (0.09)	1.14	0.94-1.37	0.16	37.63
	Primipare	11	40.12 (634/1,580)	35.18 (551/1,566)	0.21 (0.07)	1.24	1.07-1.43	0.003	3.5
	Multipare	24	31.98 (1,261/3,942)	30.84 (1,229/3,985)	0.05 (0.04)	1.05	0.95-1.16	0.25	39.78
Modèle#.D Dose de GnRH (Buserelin)	≥10µg et ≤10.5µg	15	61.16 (2,542/4,156)	57.33 (2,438/4,252)	0.15 (0.04)	1.16	1.06-1.27	0.0007	60.14
	< 10µg	4	60.54 (554/915)	63.41 (598/943)	-0.12 (0.09)	0.88	0.73-1.06	0.19	27.1
	≥ 12µg	7	60.61 (177/292)	51.25 (164/320)	0.38 (0.16)	1.46	1.04-2.03	0.02	4.05
Modèle#.E Jour de GnRH	≤ 10 J	28	41.45 (2,388/5,761)	40.95 (2,408/5,880)	0.03 (0.04)	1.03	0.95-1.11	0.44	17.66
	> 10 J	34	51.53 (2,881/5,590)	47.65 (2,694/5,653)	0.17 (0.03)	1.19	1.10-1.28	<.0001	45.93
Modèle#.F Molécule de GnRH	Buserelin	28	61.08 (3,288/5,383)	58.03 (3,212/5,535)	0.12 (0.03)	1.12	1.04-1.21	0.002	49.84
	Goadorelin	28	31.03 (1,669/5,377)	29.74 (1,606/5,399)	0.06 (0.04)	1.06	0.98-1.16	0.12	13.63
Modèle#.G Dose d'hCG	≤ 1500 UI	13	47.25 (628/1,329)	46.24 (616/1,332)	0.03 (0.07)	1.03	0.88-1.21	0.65	35.31
	>1500 et ≤2500 UI	10	40.27 (739/1,835)	42.75 (791/1,850)	-0.11 (0.06)	0.89	0.78-1.02	0.10	49.81
	> 2500 UI	23	41.41 (1,620/3,912)	36.36 (1,454/3,998)	0.21 (0.04)	1.24	1.13-1.36	<.0001	45.77

<sup>1</sup> Nombre des études. <sup>2</sup>Traitement avec hCG ou GnRH en pourcentage, les chiffres entre parenthèses représente le nombre de taux de gestation par l'IA divisé par le nombre total de vaches traitées. <sup>3</sup>Le pourcentage de contrôle des vaches gestantes par IA, les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de taux de gestation par IA divisé par le nombre total de vaches non traitées. <sup>4</sup>ES : Erreur standard. <sup>5</sup>IC : Intervalle de confiance. <sup>6</sup> I<sup>2</sup> : Hétérogénéité.

Tableau 5 (suite) : Résultats de la méta-analyse sur l'association entre le traitement à la GnRH ou à la hCG et les taux de gestation en sous-groupe (traitement vs témoin). Chaque ligne représente une méta-analyse différente appliquée à un sous-groupe définis dans chaque modèle.

Modérateur	Classe	Statistique descriptive			Estimate (ES) <sup>3</sup>	Odds Ratio	95% IC <sup>4</sup>	P	I <sup>2</sup> % <sup>5</sup>
		n	Traité % <sup>1</sup>	Control % <sup>2</sup>					
Modèle#.H Jour d'hCG	≤ 5 J	28	43.45 (1,692/3,894)	40.04 (1,594/3,981)	0.13 (0.04)	1.14	1.04-1.25	0.004	41.33
	> 5 J	19	41.23 (1,353/3,281)	40.33 (1,331/3,300)	0.03 (0.05)	1.03	0.93-1.15	0.44	61.42
Modèle#.I Synchronisation	GnRH / PGF2 $\alpha$	47	35.77 (2,842/7,945)	33.73 (2,686/7,961)	0.09 (0.03)	1.09	1.02-1.17	0.006	27.9
	PGF2 $\alpha$	13	51.37 (618/1,203)	43.04 (526/1,222)	0.29 (0.08)	1.34	1.13-1.58	0.0005	-6.91
	Progestérone	14	44.39 (1,034/2,329)	44.16 (1,011/2,289)	0.006 (0.06)	1.00	0.89-1.13	0.92	65.4
	œstrus spontanée	10	58.06 (1,065/1,834)	55.68 (1,029/1,848)	0.06 (0.06)	1.06	0.93-1.22	0.32	61.6
	Mix	8	51.66 (1,120/2,168)	51.24 (1,177/2,297)	0.03 (0.06)	1.03	0.91-1.17	0.54	56.6

<sup>1</sup> Nombre des études. <sup>2</sup>Traitement avec hCG ou GnRH en pourcentage, les chiffres entre parenthèses représente le nombre de taux de gestation par l'IA divisé par le nombre total de vaches traitées. <sup>3</sup>Le pourcentage de contrôle des vaches gestantes par IA, les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de taux de gestation par IA divisé par le nombre total de vaches non traitées. <sup>4</sup>ES : Erreur standard. <sup>5</sup>IC : Intervalle de confiance. <sup>6</sup> I<sup>2</sup> : Hétérogénéité.

a) **Effet du traitement (Modèle#.A)**

Dans l'ensemble, le traitement par la GnRH et l'hCG a présenté un (OR=1.11, P = 0,000 4) effet positif de 11 % sur les taux de gestation. La méta-analyse a détecté un important (OR=1.11, P = 0,000 4) effet du traitement par la GnRH sur les taux de gestation avec une augmentation totale de 11 %. Cependant, nous n'avons pas constaté d'effet significatif (OR=1.08, P = 0,11) après le traitement à l'hCG (40,17 % vs 42,43 %) (figure 18; figure 19 ; tableau 5).

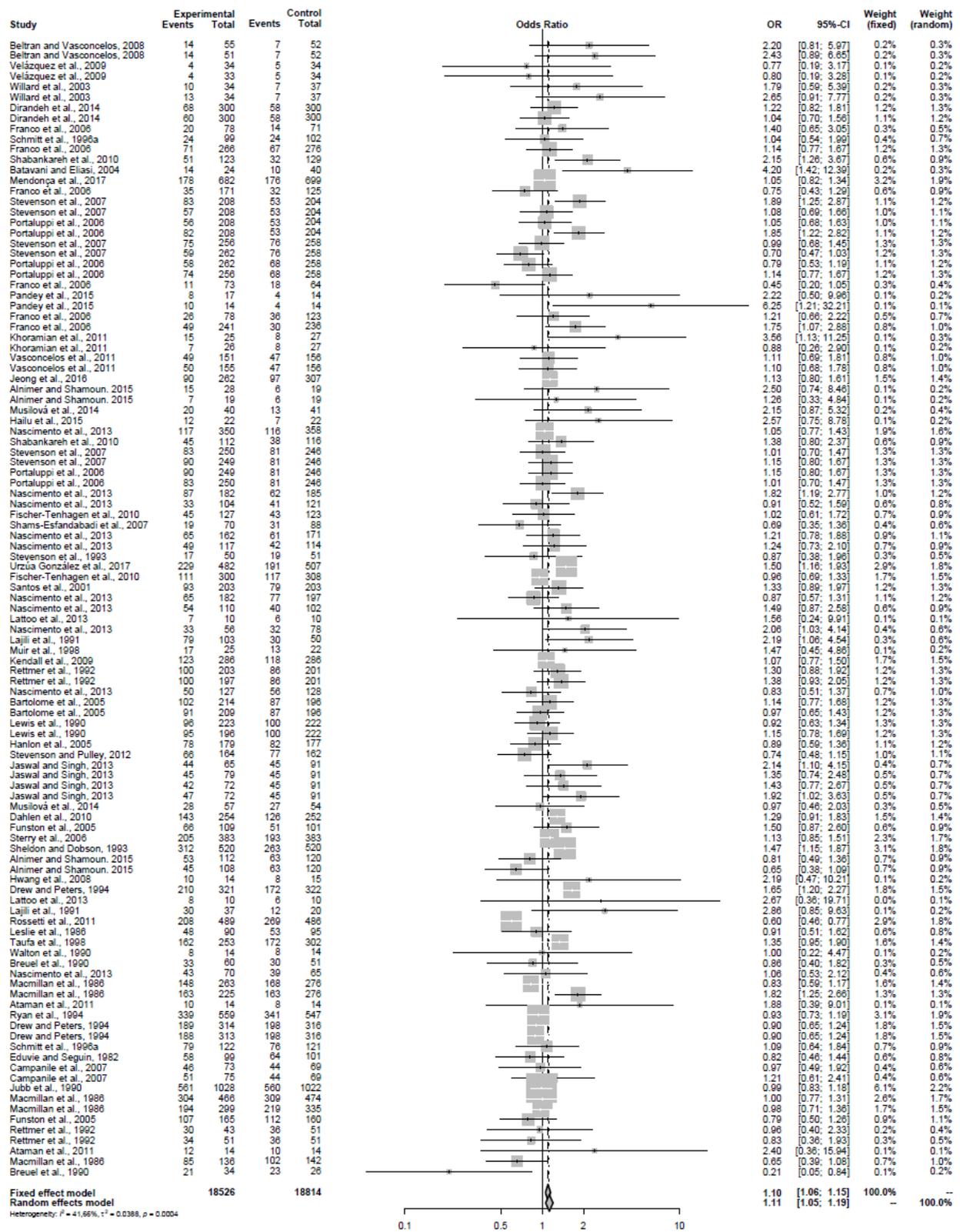
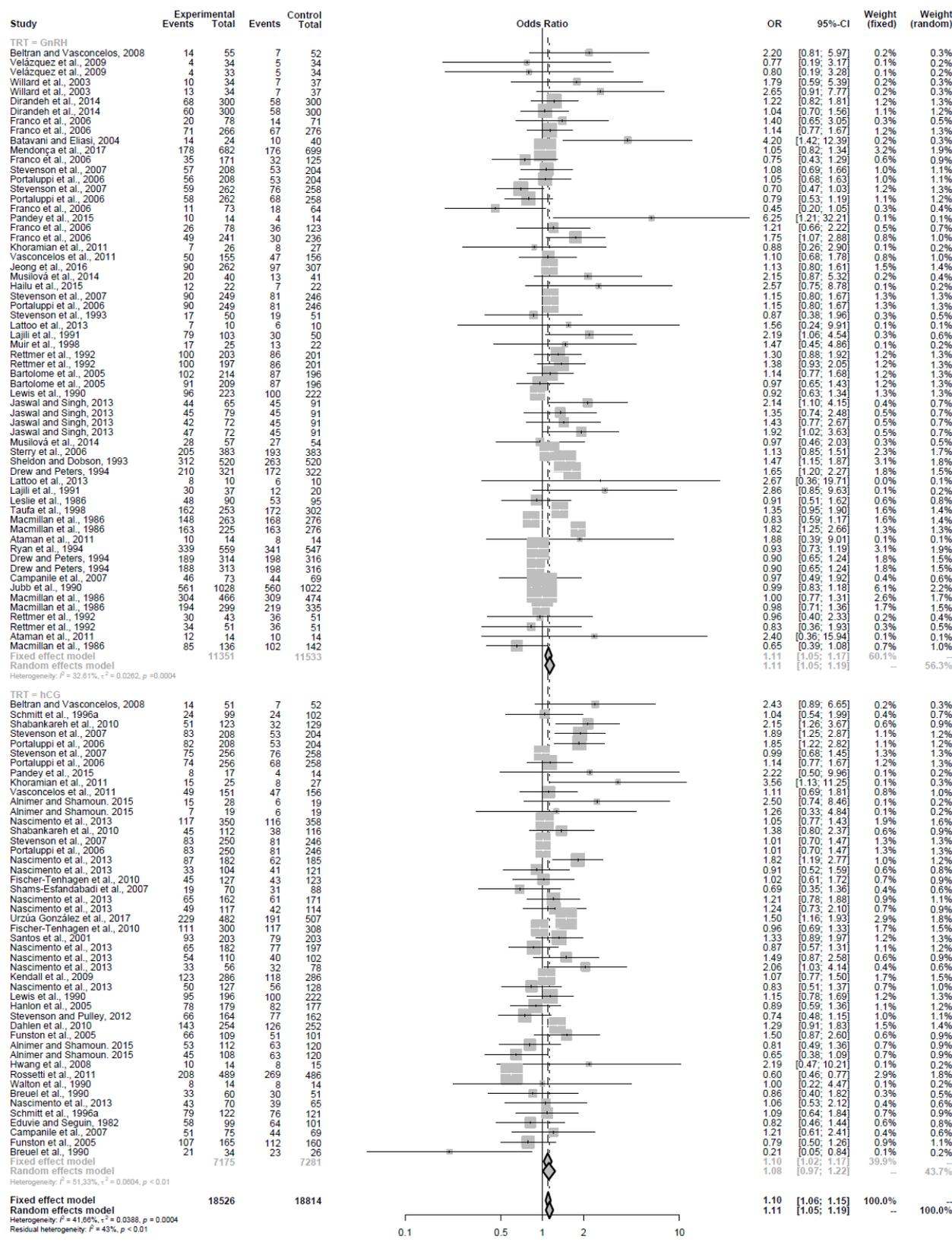
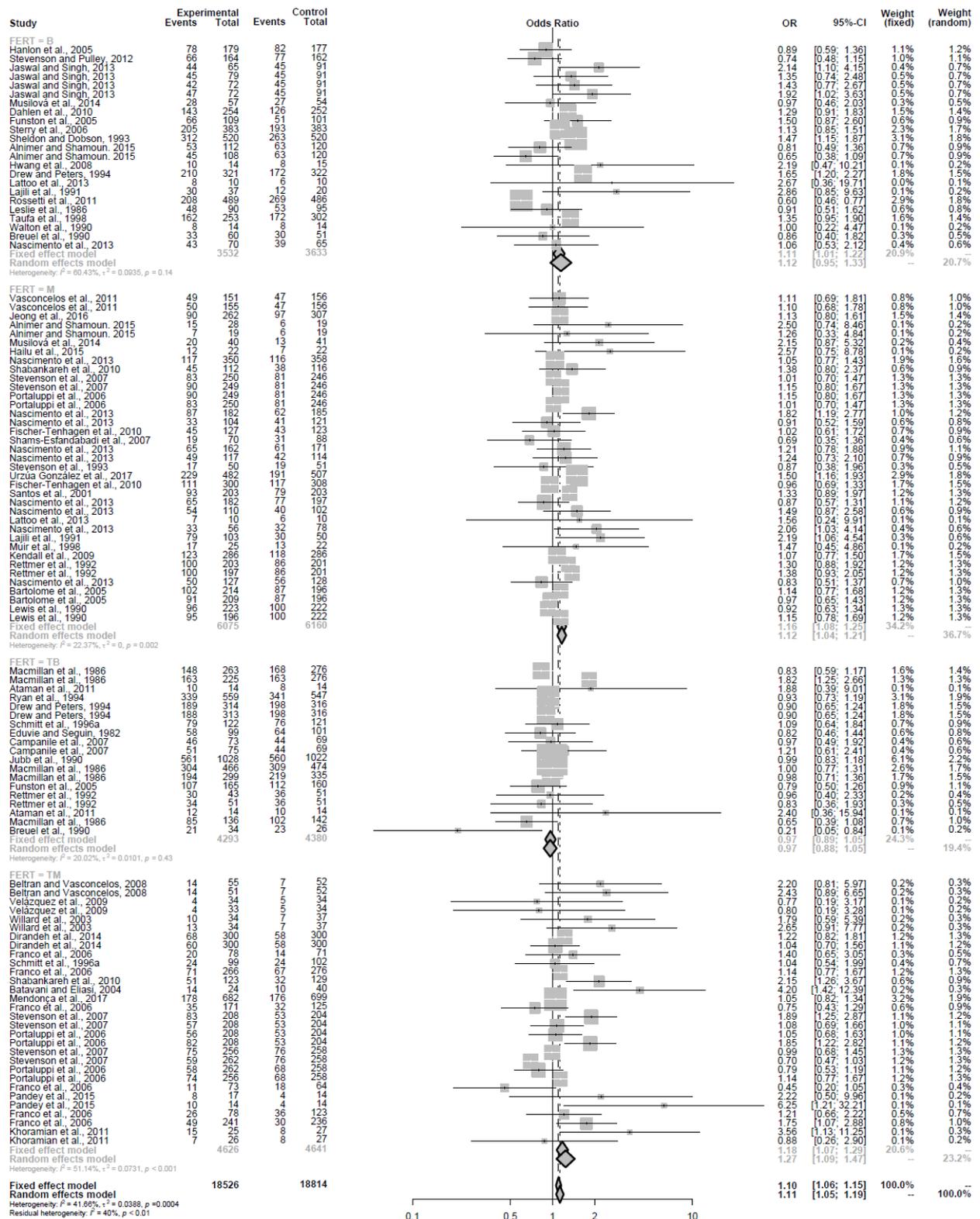


Figure 18 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet du traitement sur les taux de gestation.



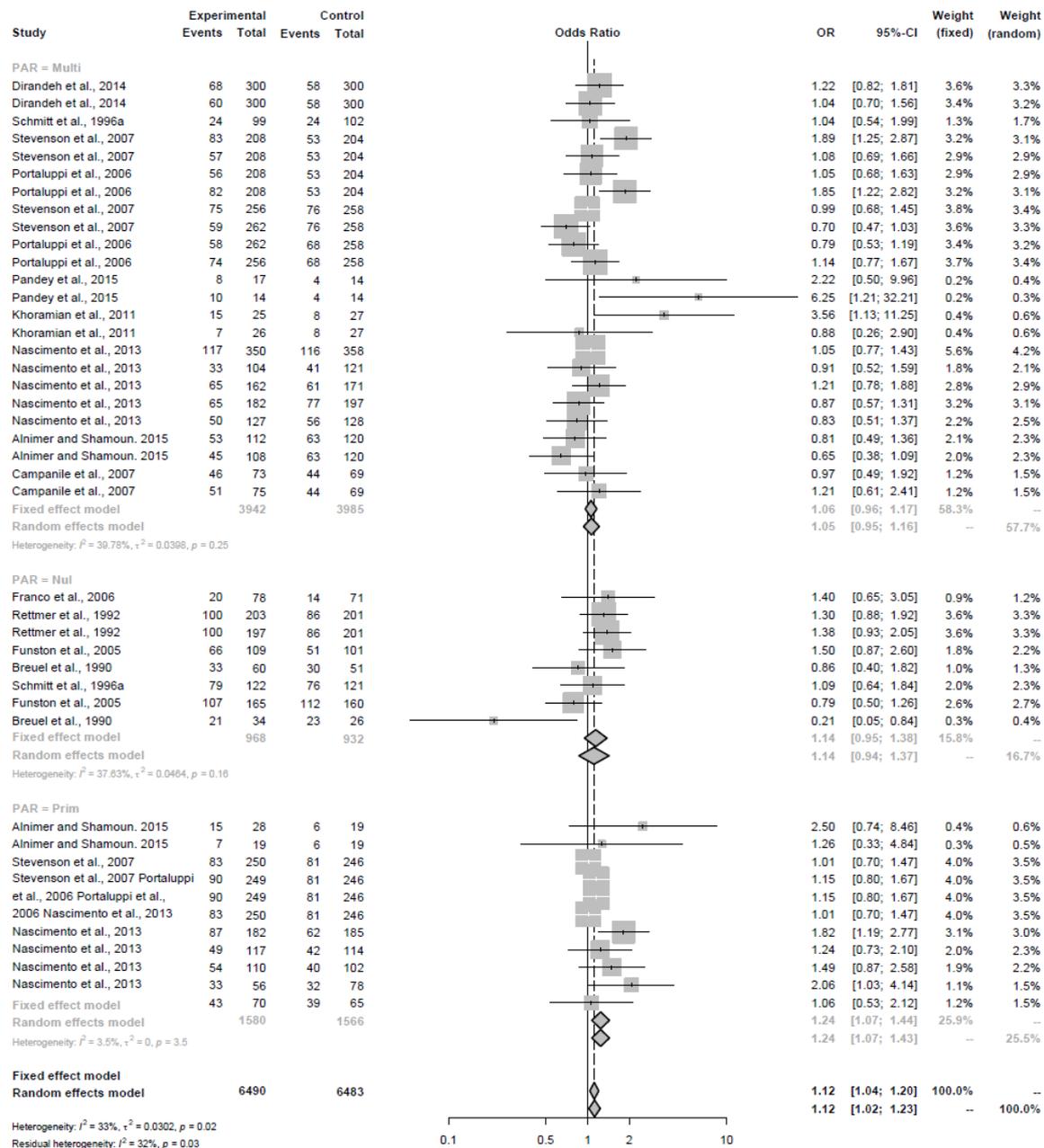
**b) Effet de la fertilité (Modèle#B)**

L'analyse de sous-groupe a montré que les vaches traitées qui présentent une faible fertilité des témoins ont entraîné une augmentation significative des taux de gestation (très mauvaise <30 % : OR = 1,12, P=0.001 ; mauvaise 30 à 45 % : OR=1.1, P=0.002). Cependant, le traitement des vaches qui présentent une fertilité bonne (bonne >45 % : OR = 1,12 ; P = 0,14) n'a pas entraîné d'amélioration sur les taux de gestation. Étonnement ; chez les vaches témoins avec une fertilité de 45 à 60 % (très bonne), nous avons constaté un effet négatif du traitement voire une diminution significative des taux de gestation (OR = 0,97 ; P = 0,43) ; (figure 20 ; tableau 5).



### c) Effet de la parité (Modèle#.C)

La méta-analyse a montré un effet significatif (OR=1.24, P = 0,003) du traitement chez les primipares avec une amélioration de 24 % sur les taux de gestation (35,18 % vs 40,12 %) (figure.18 ; tableau 5). Cependant, l'analyse de sous-groupe n'a montré aucun effet significatif après traitement des vaches nullipares (OR=1.14, P = 0,16) et multipares (OR=1.05, P = 0,25) (figure 21 ; tableau 5).



PART : parité ; Nul : Nullipare ; Prim : Primipare ; Multi : Multipare

Figure 21 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet de la parité sur les taux de gestation.

### d) Effet de la dose de Buserelin (Modèle#.D)

La méta-analyse a détecté un effet significatif du traitement par la Buserelin sur l'amélioration des taux de gestation de 16 % (OR = 1,16, P = 0,000 7) avec une dose moyenne et 46 % (OR = 1,46, P = 0,02) avec une dose fort forte. Cependant, l'analyse de sous-groupe n'a révélé aucun effet significatif après le traitement par une faible dose de Buserelin (OR = 0,88, P = 0,19). (figure 22 ; tableau 5).

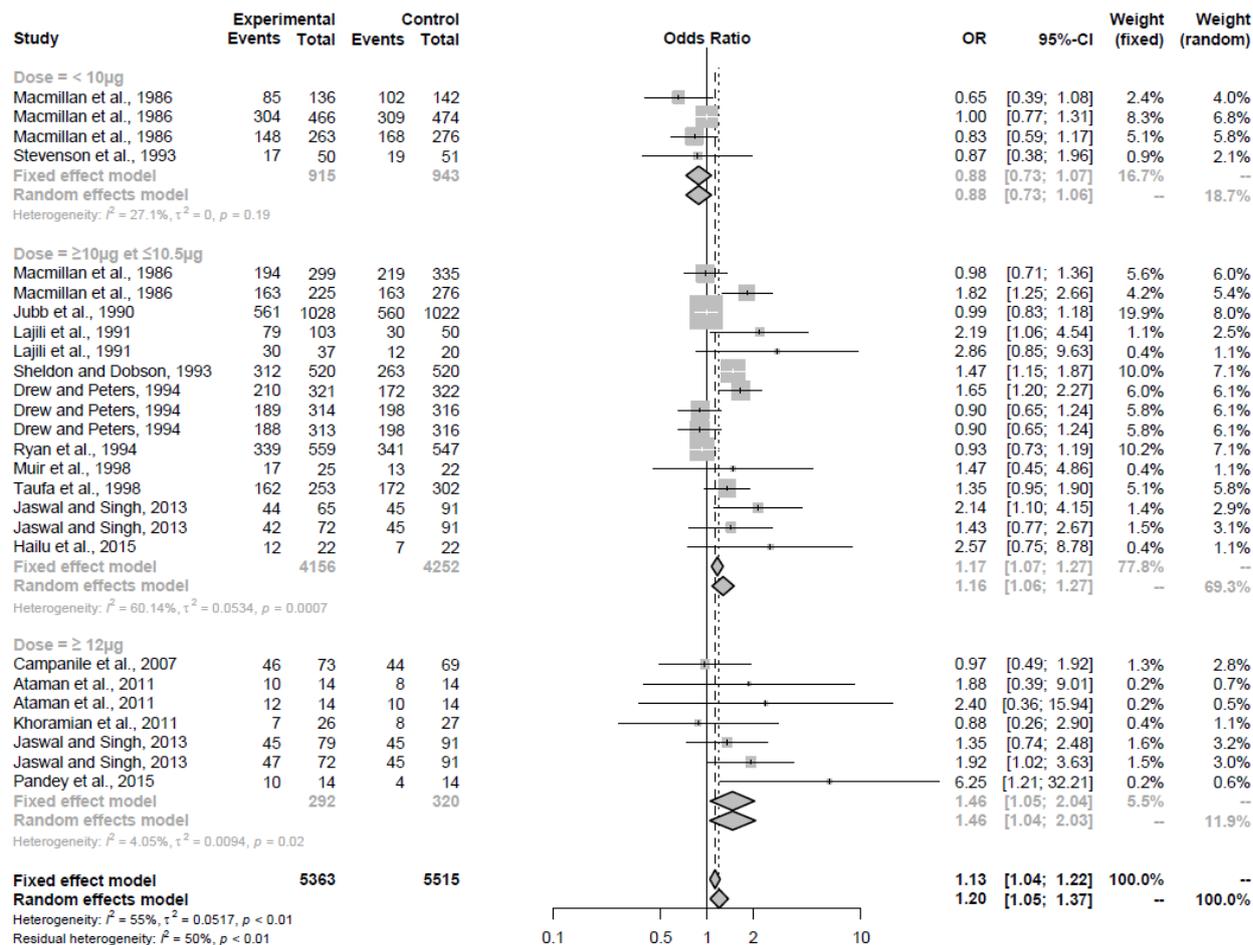
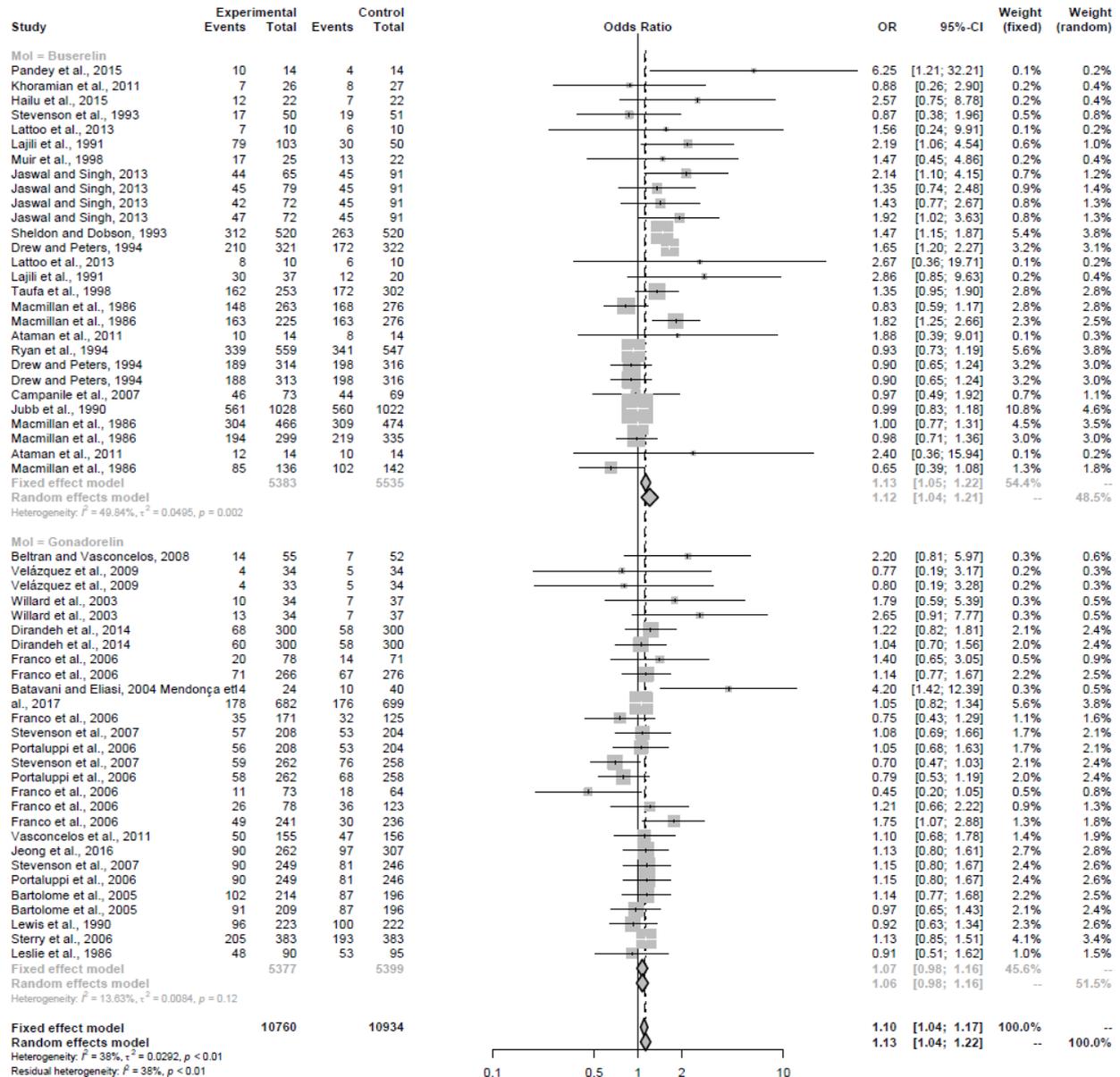


Figure 22 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet de la dose de Buserelin sur les taux de gestation.

### e) Effet de la molécule de GnRH utilisée (Modèle#.E)

La méta-analyse a détecté un effet significatif du traitement par Buserelin sur les taux de gestation de 12 % (OR = 1,12, P = 0,002) de (tableau 5). L'analyse de sous-groupe n'a montré aucun effet significatif après traitement par Gonadorelin (OR = 1,06, P = 0,12) (figure 23).

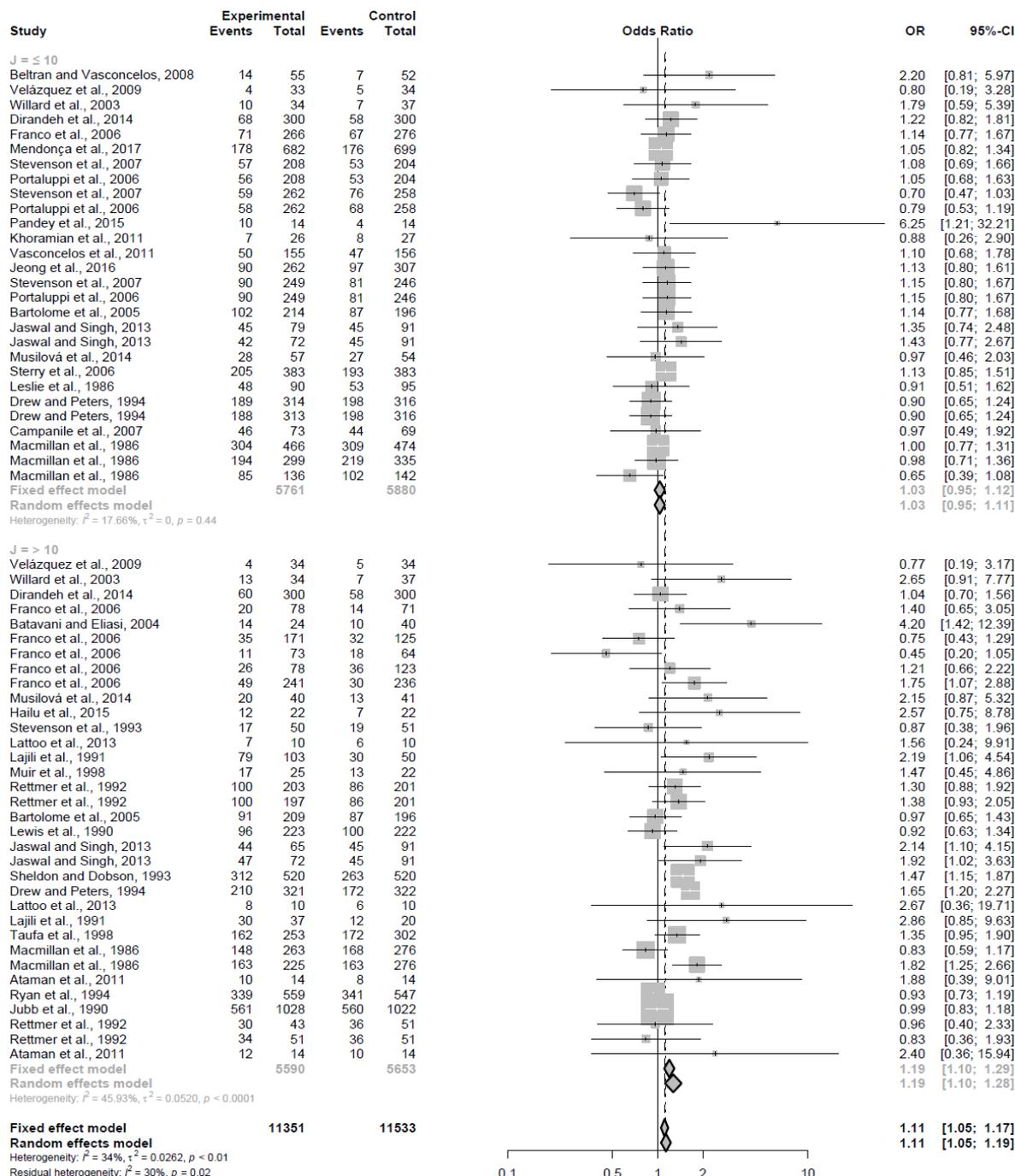


Mol : Molécule

Figure 23 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet de la molécule de GnRH.

## f) Effet du jour sur l'efficacité de la GnRH (Modèle#.F)

La méta-analyse a détecté un effet significatif du traitement par la GnRH administrée au de la de 10 jours post-IA sur l'amélioration des taux de gestation de 19 % (OR=1.19, P < 0,000 1). Cependant ; l'analyse de sous-groupe n'a détecté aucun effet significatif du traitement sur le taux de gestation lorsque le traitement par la GnRH administrée ente le 4eme et le 10eme jour (inclus) post-IA (figure 24 ; tableau 5).



J : Jour

Figure 24 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet du jour du traitement par la sur les taux de gestation.

### g) Effet de la dose d'hCG (Modèle#.G)

La méta-analyse a détecté un effet significatif du traitement par l'hCG administrée à forte dose sur les taux de gestation avec une amélioration de 24 % (OR=1.24, P < 0,000 1) (tableau 5). Cependant, l'analyse de sous-groupe n'a montré aucun effet significatif après traitement avec des doses faibles (OR=1.03, P = 0,65) et moyennes (OR=0.89, P = 0,10) (figure 25).

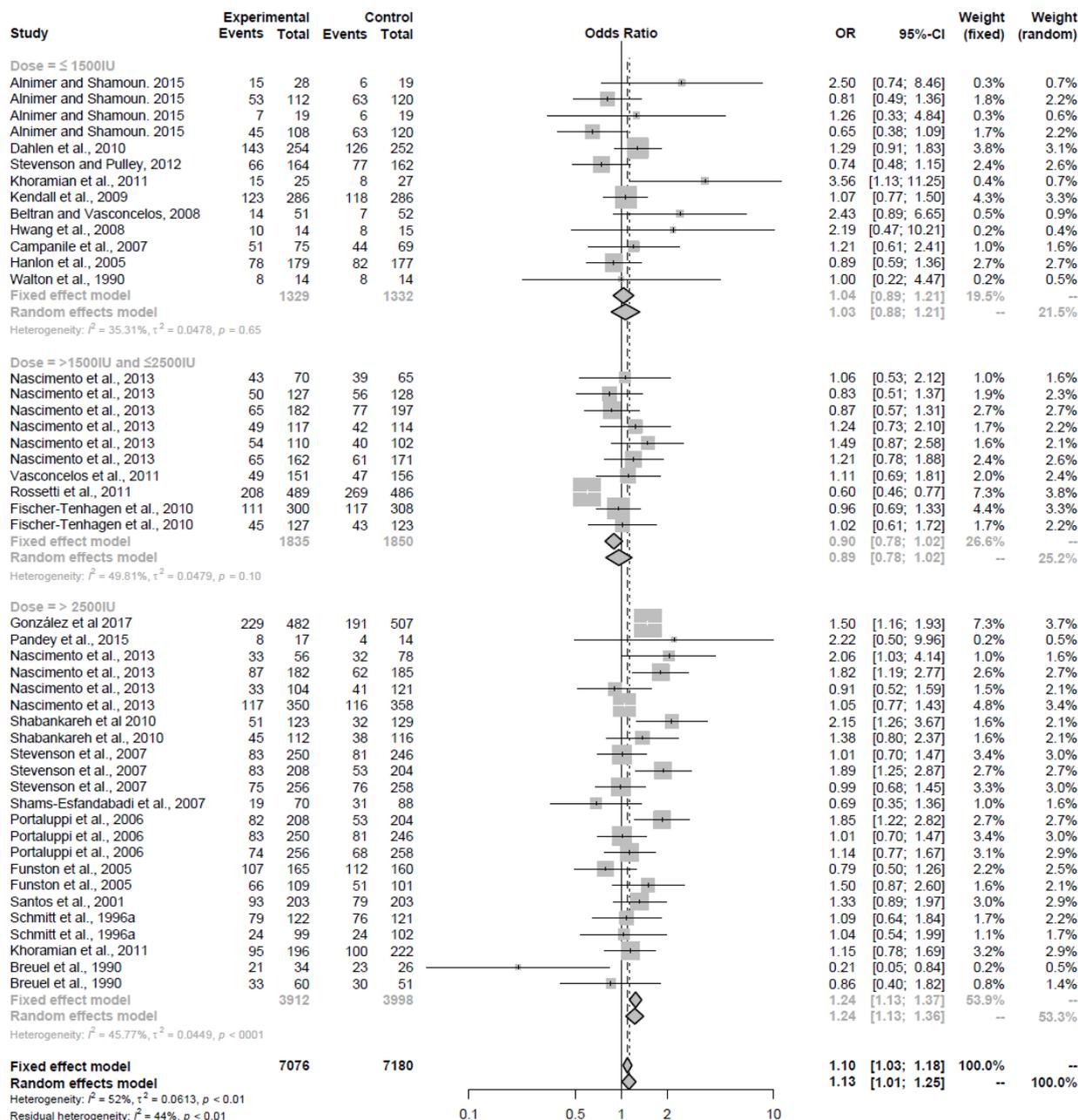
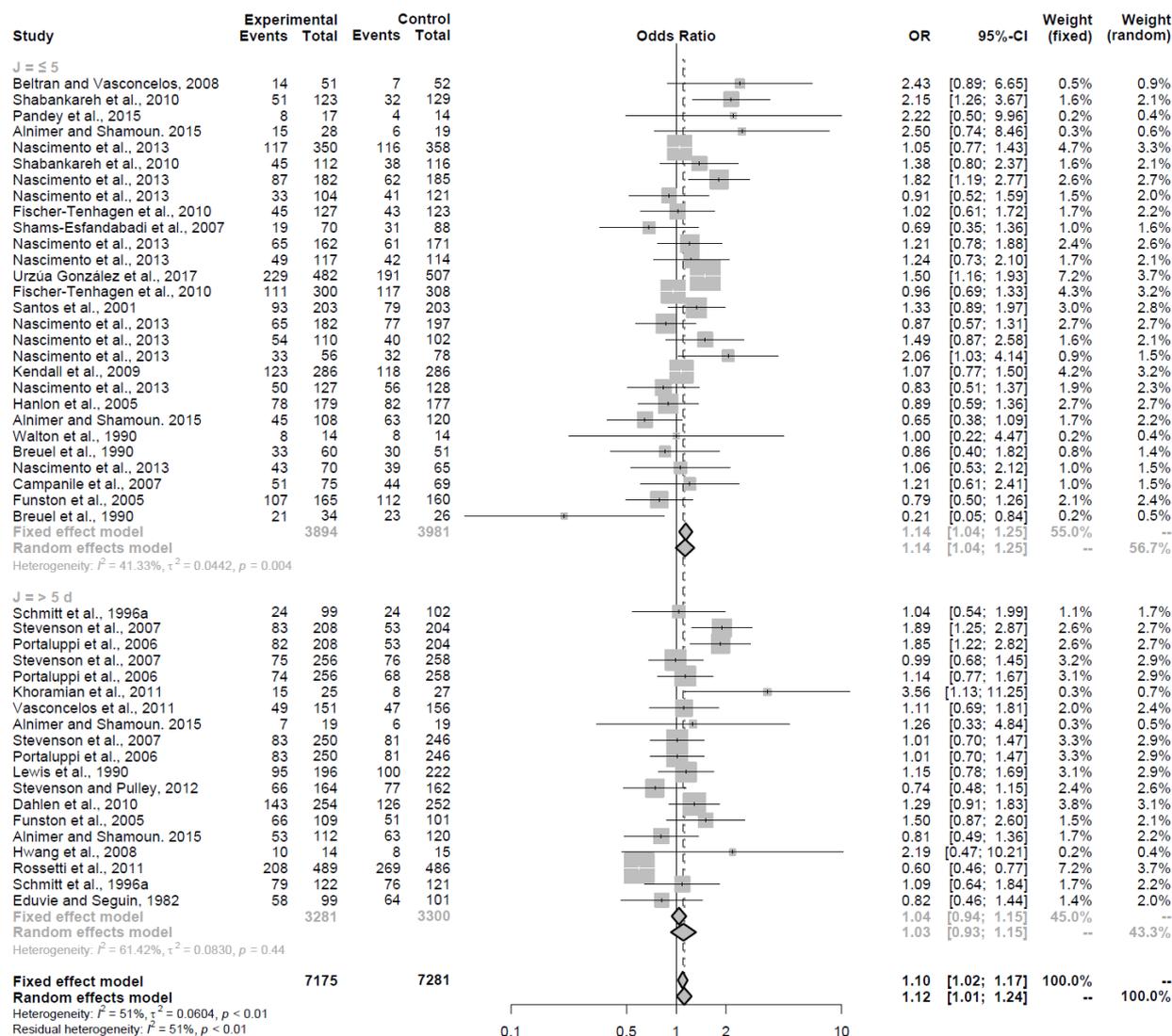


Figure 25 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet de de la dose d'hCG avec sur les taux de gestation.

## h) Effet du jour du traitement par l'hCG (Modèle#.H)

La méta-analyse a détecté un effet significatif du traitement par l'hCG administrée entre le 4ème et le 5ème jour post-IA sur les taux de gestation avec une amélioration de 14 % (OR=1.14, P=0.004). Cependant ; l'analyse de sous-groupe n'a détecté aucun effet significatif du traitement par l'hCG administrée au de la du 5ème jour post-IA sur les taux de gestation (OR=1.14, P=0.004) (figure 26 ; tableau 5).

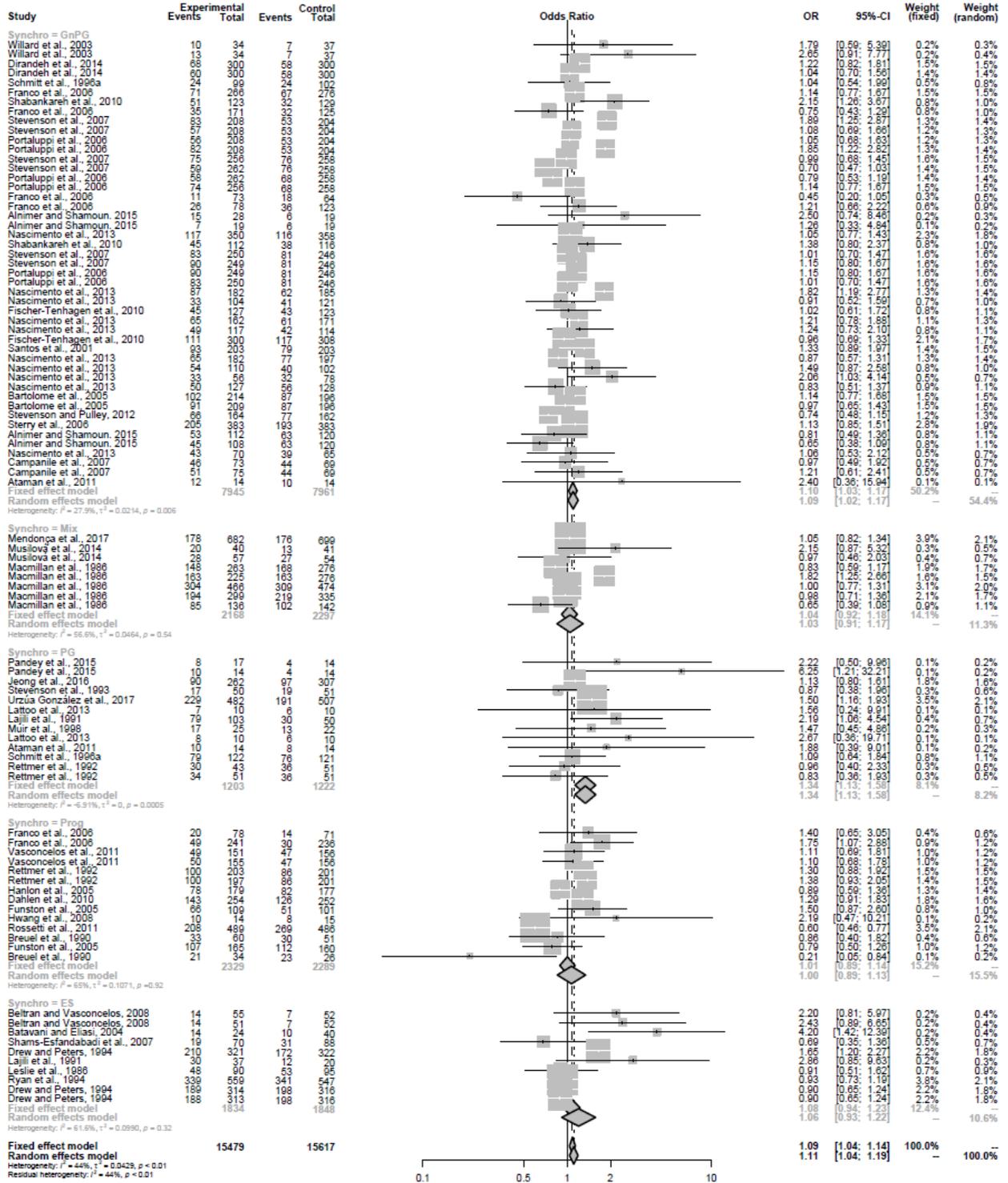


J : Jour

Figure 26 : Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet du jour du traitement par l'hCG sur les taux de gestation.

**i) Effet de la synchronisation des chaleurs (Modèle#I)**

La méta-analyse a détecté un effet significatif du traitement de 34 % sur les taux de gestation (OR=1.34, 0,000 5) (47,65 % vs 51,53 %) chez les vaches synchronisées avec la PGF2 $\alpha$ . Ainsi l'analyse de sous-groupe a montré aussi un effet significatif de 9 % (OR = 1,09, P=0,006) constaté chez les vaches synchronisées avec une association de GnRH et de PGF2 $\alpha$  (tableau 5). L'analyse de sous-groupe n'a montré aucun effet significatif chez les vaches synchronisées avec les progestagènes (OR=1.24, P = 0,003), les protocoles mix (OR=1.03, P = 0,54) et les chaleurs naturelles (OR=1.06, P = 0,32) (figure 27 ; tableau 5).



Synchro : synchronisation ; GnPG : association GnRH/PGF2 $\alpha$ . PG : Prostaglandine. Prog : Progestagène. ES : (Estrus spontanée. Mix : plusieurs protocoles dans la même étude.

Figure 27: Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% des études portant sur l'effet des protocoles sur les taux de gestation.

## 2. Meta-régression et analyse univariée

Le tableau 6 résume La méta-régression effectuée par sous-groupe (inter-groupe). Dans l'ensemble, le traitement par la GnRH et l'hCG a présenté un (OR=1.11, P = 0,000 4) effet positif de 11 % sur les taux de gestation sur le Model#.1.

Tableau 6 : Effets du traitement (inter-groupe) selon les modèles univariés sur les taux de gestation par IA via la méta-régression.

Modèle	Moderateur	Classe	Estimate	Odds Ratio	95% IC <sup>2</sup>	P	I <sup>2</sup> % <sup>3</sup>
Modèle#.1	No modérateur	Intercept	0.11 (0.03)	1.11	1.05-1.19	0.0004	41
Modèle#.2	Intercept		0.11 (0.03)	1.11	1.03-1.20	0.003	41
	Traitement	GnRH	Référence				
		hCG	-0.01 (0.05)	0.99	0.88-1.10	0.85	
Modèle#.3	Intercept		0.22 (0.06)	1.24	1.10-1.40	0.0003	38
	Fertilité	Très mauvaise	Référence				
		Mauvaise	-0.09 (0.07)	0.91	0.79-1.05	0.21	
		Bonne	-0.08 (0.08)	0.92	0.77-1.08	0.32	
		Très bonne	-0.30 (0.09)	0.74	0.61-0.88	0.001	
Modèle#.4	Intercept		0.21 (0.07)	1.23	1.06-1.43	0.003	32
	Parité	Primipare	Référence				
		Nullipare	0.12 (-0.08)	0.92	0.73-0.86	0.5	
		Multipare	-0.15 (0.08)	0.86	0.71-1.01	0.07	
Modèle#.5	Intercept		0.21 (0.06)	1.23	1.07-1.40	0.002	47
	Dose de GnRH (Buserelin)	≥10µg and ≤10.5µg	Référence				
		< 10µg	-0.33 (0.13)	0.71	0.55-0.93	0.01	
		≥ 12µg	0.14 (0.19)	1.15	0.79-1.68	0.45	
Modèle#.6	Intercept		0.03 (0.04)	1.03	0.94-1.12	0.50	27
	Jour de GnRH	≤ 10 J	Référence				
		> 10 J	0.17 (0.06)	1.18	1.04-1.33	0.008	
Modèle#.7	Intercept		0.15 (0.05)	1.16	1.04-1.22	0.004	31
	Molécule de GnRH	Buserelin	Référence				
		Gonadorelin	-0.08 (0.07)	0.92	0.79-1.06	0.27	
Modèle#.8	Intercept		0.20 (0.06)	1.22	1.07-1.39	0.001	41
	Dose d'hCG	> 2500 UI	Référence				
		≤ 1500 UI	-0.14 (0.12)	0.86	0.67-1.09	0.23	
		>1500 UI et ≤2500 UI	-0.24 (0.11)	0.78	0.62-0.99	0.03	

<sup>1</sup> ES : Erreur standard <sup>2</sup>IC : Intervalle de confiance. <sup>3</sup> I<sup>2</sup> : Hétérogénéité.

Tableau 6 (suite): Effets du traitement (inter-groupe) selon les modèles univariés sur les taux de gestation par IA via la méta-régression

Modèle	Moderateur	Classe	Estimate (ES) <sup>1</sup>	Odds	95% IC <sup>2</sup>	P	I <sup>2</sup> % <sup>3</sup>
Modèle#.9	Intercept		0.09 (0.07)	1.09	0.94-1.27	0.24	50
	Jour d'hCG	≤ 5 J	Référence				
		> 5 J	0.003 (0.11)	1.00	0.8-1.23	0.97	
Modèle#.10	Intercept		0.27 (0.10)	1.30	1.06-1.61	0.009	41
	Synchronisation	PGF2α	Référence				
		GnRH / PGF2α	-0.20 (0.11)	0.98	0.65-1.02	0.07	
		Progestérone	-0.20 (0.12)	0.98	0.63-1.04	0.11	
		œstrus spontanés	-0.18 (0.14)	0.83	0.62-1.1	0.21	
		Mix	-0.21 (0.14)	0.81	0.61-1.7	0.14	

<sup>1</sup> ES : Erreur standard <sup>2</sup>IC : Intervalle de confiance. <sup>3</sup> I<sup>2</sup> : Hétérogénéité.

### a) Effet du traitement (Modèle#.1 et Modèle#.2)

Nous avons constaté une hétérogénéité modérée dans l'ensemble des données (Modèle#. 1) ( $I^2=41.66\%$  ; Q statistiques :  $\chi^2 = 185,13$ , degrés de liberté = 108,  $P < 0,0001$ ). L'inclusion du type de traitement (GnRH ou hCG) dans le Modèle#. 2 n'a pas diminué l'hétérogénéité, et la méta-régression n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre le traitement par la GnRH et l'hCG ( $P = 0,85$ ) (figure 29 ; tableau 6). Le Funnel plot a montré les études sont bien équilibrées les unes aux autres ; cela reflète la crédibilité et la puissance des résultats. (figure 28).

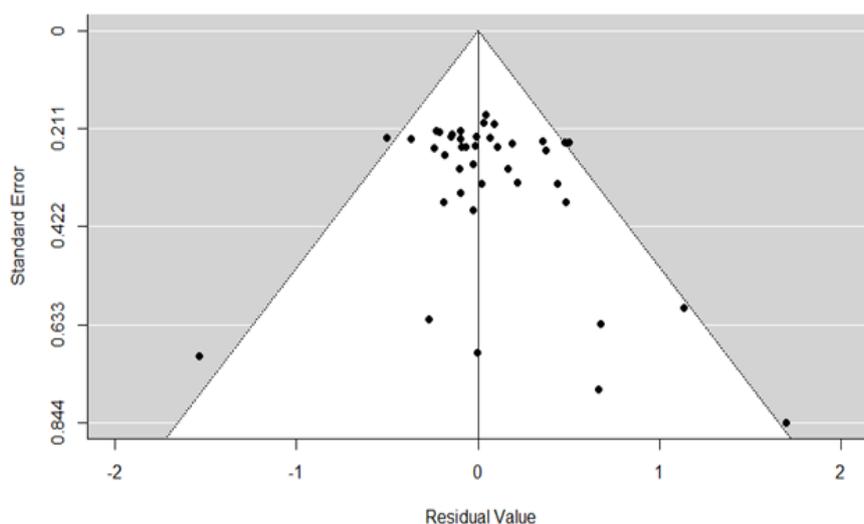


Figure 28 : Funnel graphe de la taille de l'effet et du taux résiduel de gestation (affichés sur l'axe horizontal) du Modèle#.2.

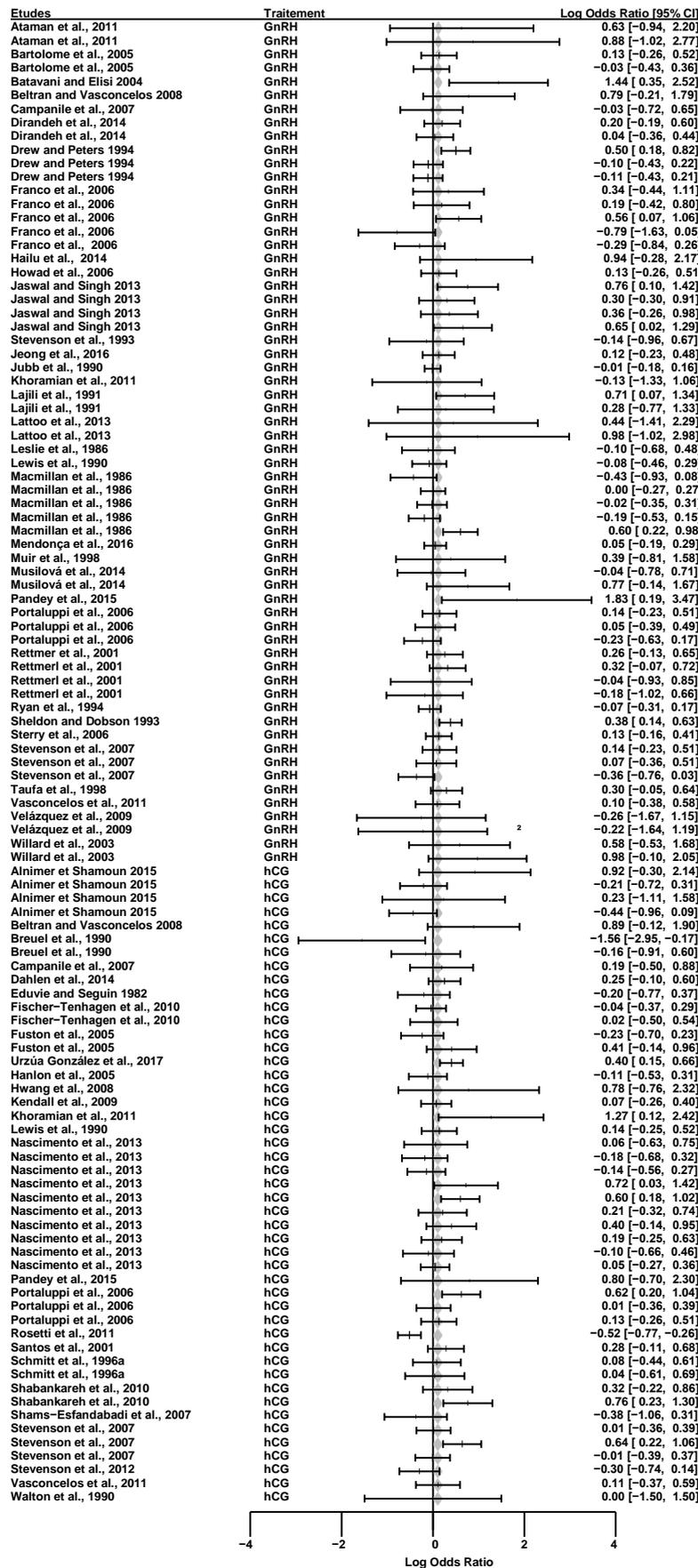


Figure 29 :Forest graphe du Modèle#2. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet traitement après l'IA sur les taux de gestation.

**b) Effet de la fertilité (Modèle#3)**

L'inclusion de la fertilité des vaches témoins dans la méta-régression (tableau 6) a réduit l'hétérogénéité de 2,87 %. L'analyse a détecté un effet significatif après traitement sur les taux de gestation de 24 % (OR = 1,24 ; P = 0,000 3). Les résultats n'ont montré aucun effet significatif du traitement par rapport au groupe (intergroupe) associé à une fertilité bonne, mauvaise et très mauvaise. L'effet négatif du traitement chez les vaches avec une fertilité très bonne a suscité une différence statistiquement significative avec celles qui ont présenté une fertilité très mauvaise (P = 0.001) (figure 30).

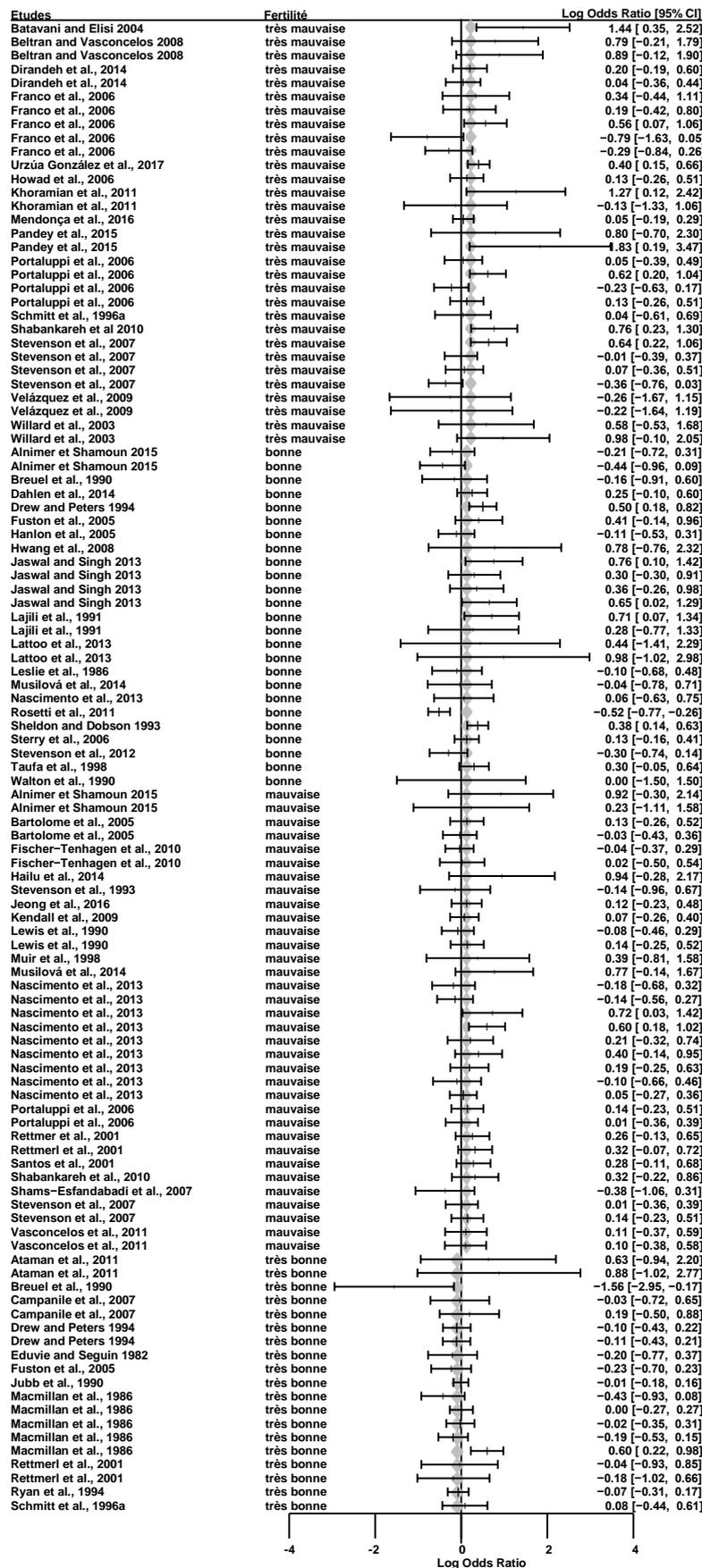


Figure 30: Forest graphe du Modèle#3. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet fertilité sur les taux de gestation.

### c) Effet de la parité (Modèle#4)

L'inclusion de la parité dans la méta-régression (tableau 6) a réduit l'hétérogénéité de 9,37 %. L'analyse a révélé des taux de gestation de 23 % (OR=1.23, P=0.003) plus élevés au 11 % dans le modèle global (Modèle#1). Les résultats n'ont montré aucun effet significatif du traitement par rapport au groupe (intergroupe) associé à la parité (figure 31).

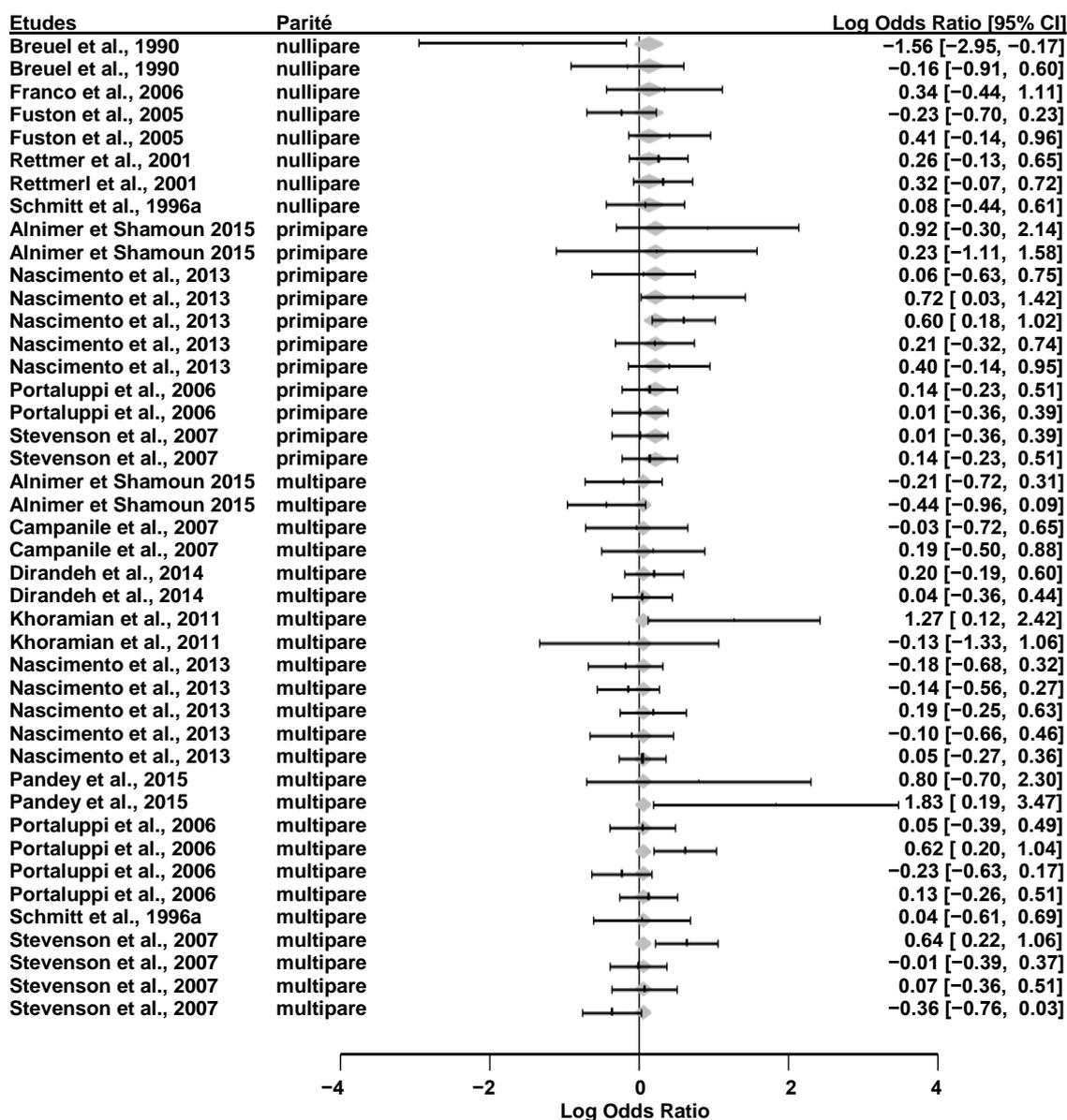


Figure 31: Forest graphe du Modèle#4. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet parité sur les taux de gestation.

**d) Effet de la dose de Buserelin (Modèle#.5)**

L'inclusion de la dose de Buserelin dans la méta-régression (tableau 6) n'a pas réduit l'hétérogénéité par rapport au Modèle#.1. L'analyse a révélé des taux de gestation de 23 % (OR=1.23, P=0.002) plus élevés au 11 % dans le modèle global (Modèle#.1). La probabilité de conception est de 29 % (OR = 0,71, P = 0,01) inférieure avec traitements à des doses plus faibles, comparativement aux doses moyennes. Cependant, seules 4 publications concernent des doses faibles (< 10µg) (tableau 4 ).

**e) Effet du jour de traitement à la GnRH (Modèle#.6)**

L'inclusion du jour du traitement dans la méta-régression (tableau 6) a réduit l'hétérogénéité de 14 % par rapport au Modèle#.1. L'analyse a révélé des taux de gestation de 3 % (OR=1.03, P=0.5) inférieurs au 11 % dans le modèle global (Modèle#.1). Les résultats ont montré un effet significatif du traitement par rapport au groupe (intergroupe) associé au jour du traitement (P=0.008) (figure 32).

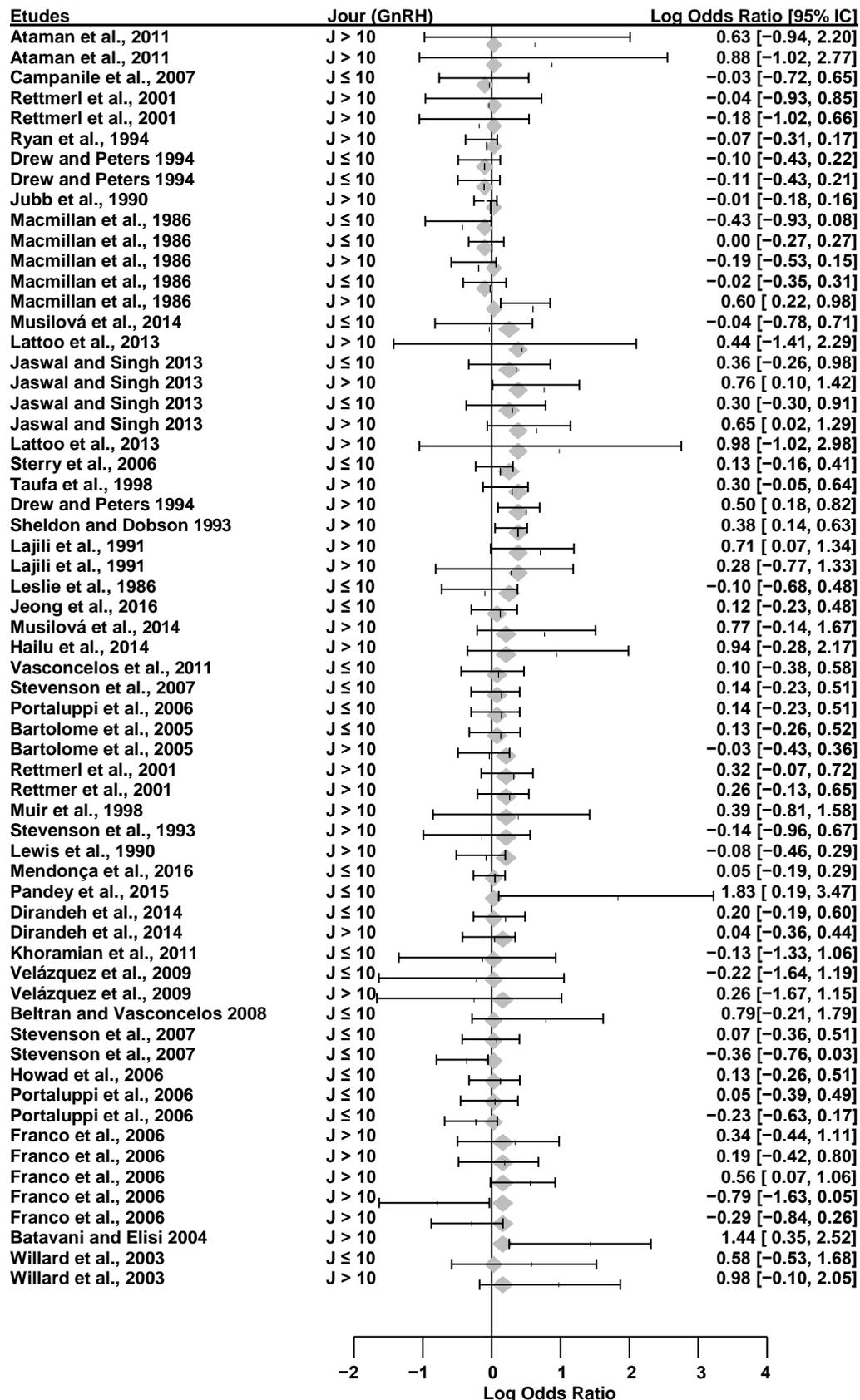


Figure 32: Forest graphe du Modèle#5. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet jour du traitement à la GnRH après l'IA sur les taux de gestation.

### f) Effet de la molécule à la GnRH (Modèle#.7)

L'inclusion de la molécule de GnRH (tableau 6) a réduit l'hétérogénéité de 10 % par rapport au Modèle#.1. L'analyse a révélé des taux de gestation de 16 % (OR=1.16, P=0.004) supérieurs au 11 % dans le modèle global (Modèle#.1). Cependant, la méta-régression n'a montré aucune différence significative entre la Buserelin et la Gonadorelin (figure 33 ; tableau 6).

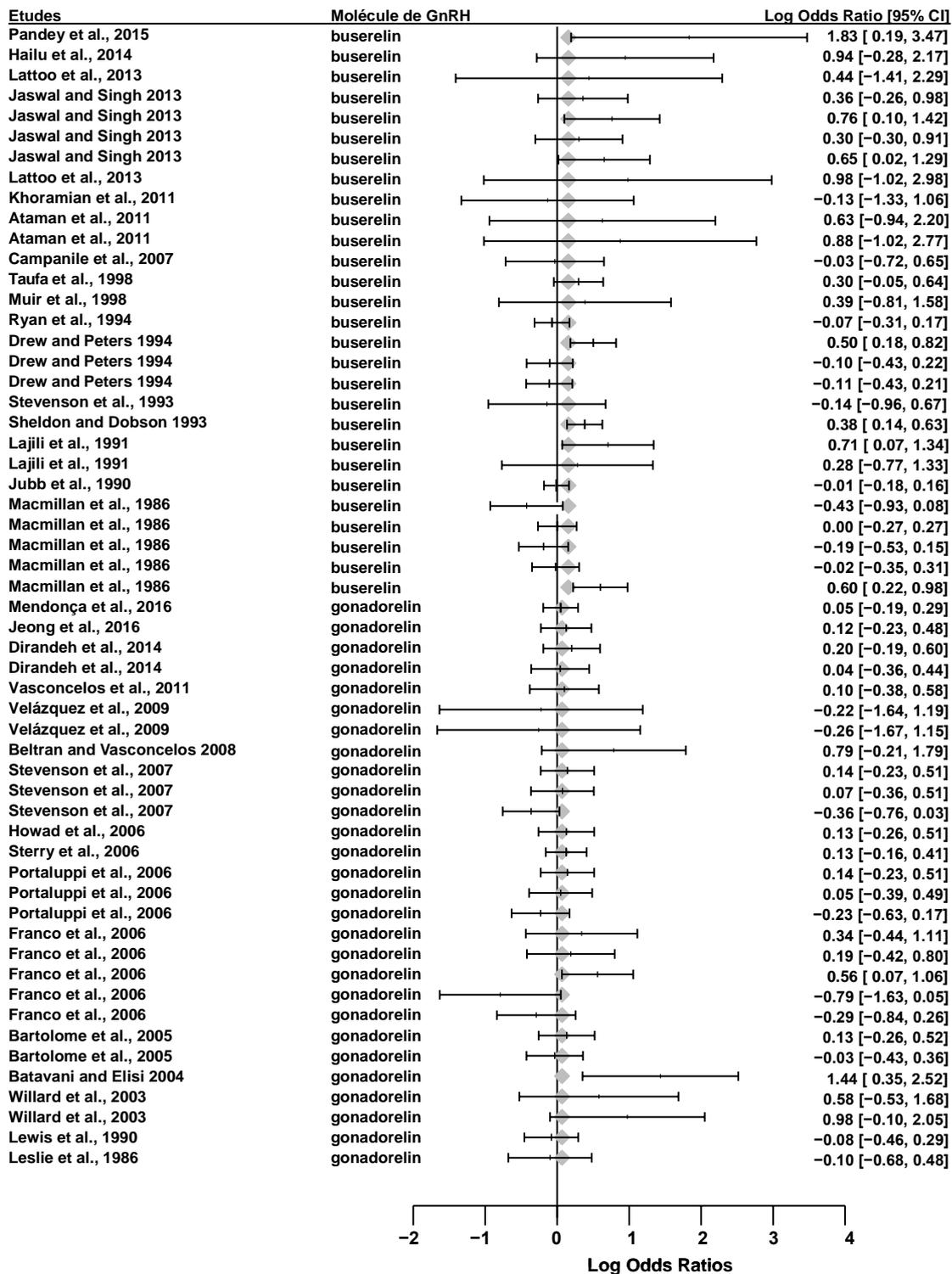


Figure 33: Forest graphe du Modèle#.7. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet molécule de GnRH sur les taux de gestation.

**g) Effet de la dose d'hCG (Modèle#8)**

L'inclusion de la dose d'hCG (tableau 6) n'a pas réduit l'hétérogénéité par rapport au Modèle#1. L'analyse a révélé des taux de gestation de 22 % (OR=1.16, P=0.004) supérieurs au 11 % dans le modèle global (Modèle#1). La probabilité de conception de 14 % (OR = 0,86, P = 0,23) inférieure avec traitements à des doses plus faibles, comparativement aux doses élevées. Cependant, la méta-régression n'a montré aucune différence significative entre les doses élevées et faibles (tableau 6).

**h) Effet du jour du traitement par l'hCG (Modèle#9)**

L'inclusion du jour du traitement à l'hCG dans la méta-régression (tableau 6) n'a pas réduit l'hétérogénéité de par rapport au modèle #1. L'analyse a révélé des taux de gestation de 9 % (OR=1.09, P=0.24) inférieurs au 11 % dans le modèle global (Modèle#1). Cependant, la méta-régression n'a montré aucune différence significative entre les deux périodes de traitement par l'hCG (tableau 6).

**i) Effet de la synchronisation des chaleurs (Modèle#10)**

L'inclusion du type de synchronisation des chaleurs (tableau 6) n'a pas réduit l'hétérogénéité. L'analyse a détecté un effet significatif après traitement sur les taux de gestation de 30 % (OR = 1,30 ; P = 0,009) plus élevés au 11 % dans le modèle global (Modèle#1). Les résultats n'ont montré aucun effet significatif du traitement par rapport au groupe (intergroupe) associé au type de synchronisation des chaleurs.

### 3. Meta-régression et analyse bivariée

Les autres variables énumérées au tableau 4 n'ont pas réduit l'hétérogénéité résiduelle des modèles et n'étaient pas associées à des variables explicatives statistiquement significatives. Le tableau 7 présente les méta-régressions bivariées finales. L'interaction de la variable fertilité  $\chi$  parité (Modèle# 2.1) ; fertilité  $\chi$  molécule de GnRH (Modèle# 2.2) ; fertilité  $\chi$  jour du traitement GnRH (Modèle# 2.3) et dose de Buserelin  $\chi$  jour du traitement (Modèle# 2.4).

Tableau 7 : Effets du traitement (inter-groupe) selon les modèles bivariés sur les taux de gestation par IA via la méta-régression

Modèle	Moderateur	Classe	Estimate (ES) <sup>1</sup>	Odds Ratio	95% IC <sup>2</sup>	P	I <sup>2</sup> % <sup>3</sup>	
Model# 2.1	Intercept		0.36 (0.13)	1.43	1.10-1.87	0.006	28	
	Fertilité	Très mauvaise	Référence					
		Mauvaise	-0.14 (0.11)	0.86	0.69-1.07	0.19		
		Bonne	-0.33 (0.15)	0.71	0.52-0.98	0.03		
		Très bonne	-0.40 (0.17)	0.67	0.47-0.95	0.02		
	Parité	Primipare	Référence					
		Nullipare	0.01 (0.14)	1.01	0.77-1.33	0.91		
Multipare		-0.23 (0.11)	0.79	0.63-0.99	0.04			
Model# 2.2	Intercept		0.38 (0.14)	1.48	1.11-1.93	0.005	10	
	Fertilité	Très mauvaise	Référence					
		Mauvaise	0.006 (0.09)	1.00	0.84-1.19	0.94		
		Bonne	0.04 (0.12)	1.04	0.81-1.33	0.75		
		Très bonne	0.41 (0.14)	0.63	0.93-0.88	0.005		
	Molécule	Buserelin	Référence					
Gonadorelin		-0.32 (0.12)	0.72	0.55-0.93	0.01			
Model# 2.3	Intercept		0.16 (0.07)	1.17	1.02-1.34	0.02	9	
	Fertilité	Très mauvaise	Référence					
		Mauvaise	0.04 (0.08)	1.04	0.88-1.23	0.57		
		Bonne	0.22 (0.08)	1.24	1.05-1.47	0.01		
		Très bonne	-0.12 (0.07)	0.88	0.76-1.02	0.09		
	Jour du traitement à la GnRH	>10 J	Référence					
≤ 10 J		-0.13 (0.05)	0.87	0.78-0.99	0.02			
Model# 2.4	Intercept		0.31 (0.08)	1.36	1.15-1.59	0.0002	43	
	Dose de GnRH (Buserelin seule)	≥10μg et ≤10.5μg	Référence					
		≥ 12μg	0.24 (0.20)	1.27	0.86-1.91	0.22		
		< 10μg	-0.29 (0.13)	0.74	0.57-0.98	0.03		
	Jour du traitement à la GnRH (Buserelin)	>10 J	Référence					
		≤ 10 J	-0.34 (0.12)	0.71	0.55-0.99	0.006		

<sup>1</sup> ES : Erreur standard <sup>2</sup>IC : Intervalle de confiance. <sup>3</sup> I<sup>2</sup> : Hétérogénéité.

### a) Effet de l'interaction fertilité $\chi$ parité (Modèle# 2.1)

Les variables fertilité et parité semblent additives, cette addition réduit l'hétérogénéité de 13,31 %.

Des taux de gestation de 43 % (OR=1.43, P=0.006) supérieurs au 11 % dans un modèle global (Modèle#.1), chez des primipares qui ont présenté une fertilité très mauvaise des témoins (figure 34 ; tableau 7).

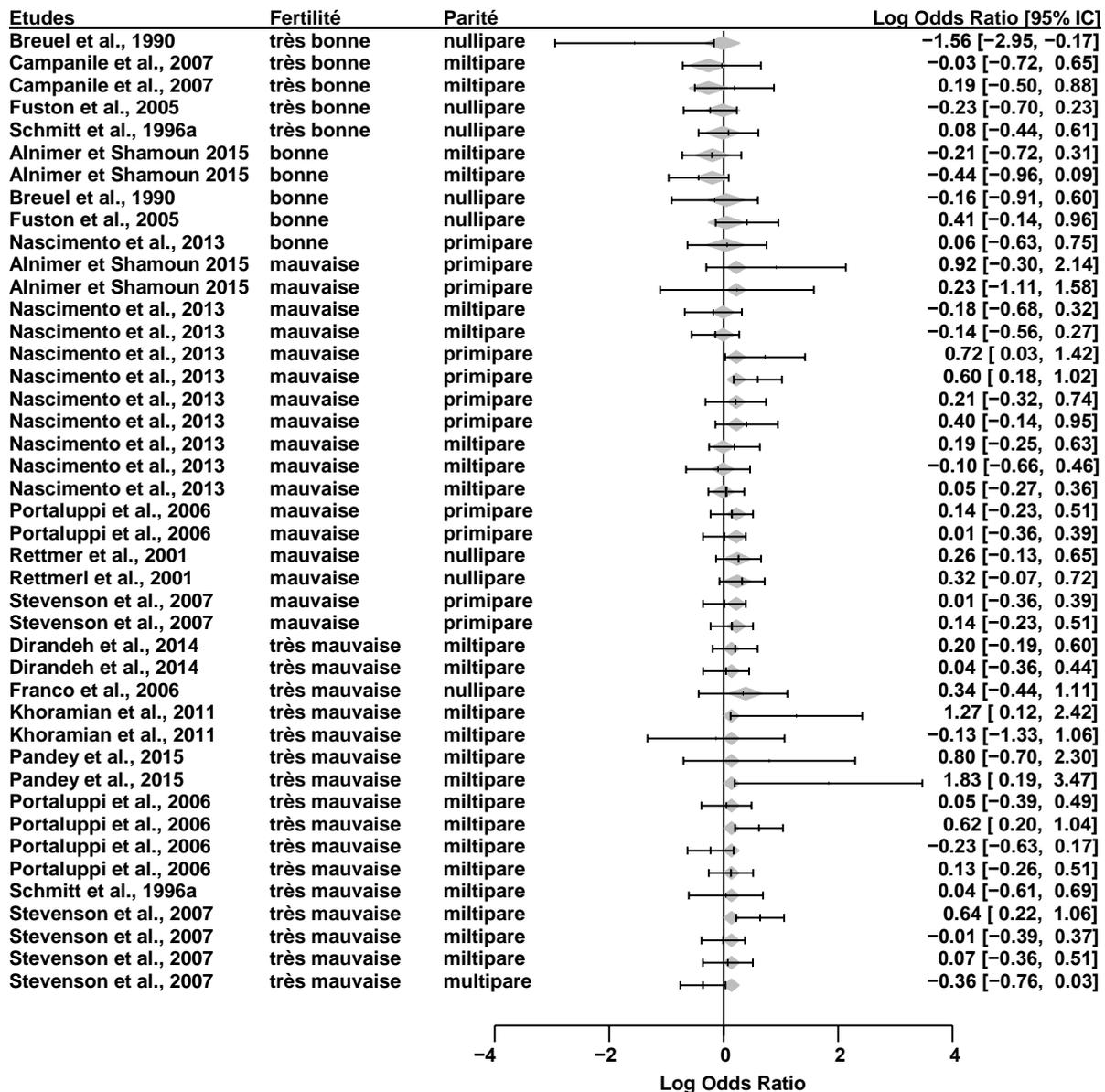


Figure 34 : Forest graphe du Modèle#.2.1. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet interaction fertilité  $\chi$  parité sur les taux de gestation.

## b) Effet de l'interaction fertilité $\chi$ molécule de GnRH (Modèle# 2.2)

La molécule de la GnRH utilisée et la fertilité des vaches témoins semblent additives, cette addition réduit l'hétérogénéité de 30,97 % par rapport au modèle Modèle#.1. La Meta-régression a révélé des taux de gestation de 48 % (OR=1.48, P=0.005) supérieurs à 11 % au modèle Modèle#. 1 après traitement à la Buserelin des vaches qui ont présenté une fertilité très mauvaise (figure 35 ; tableau 7).

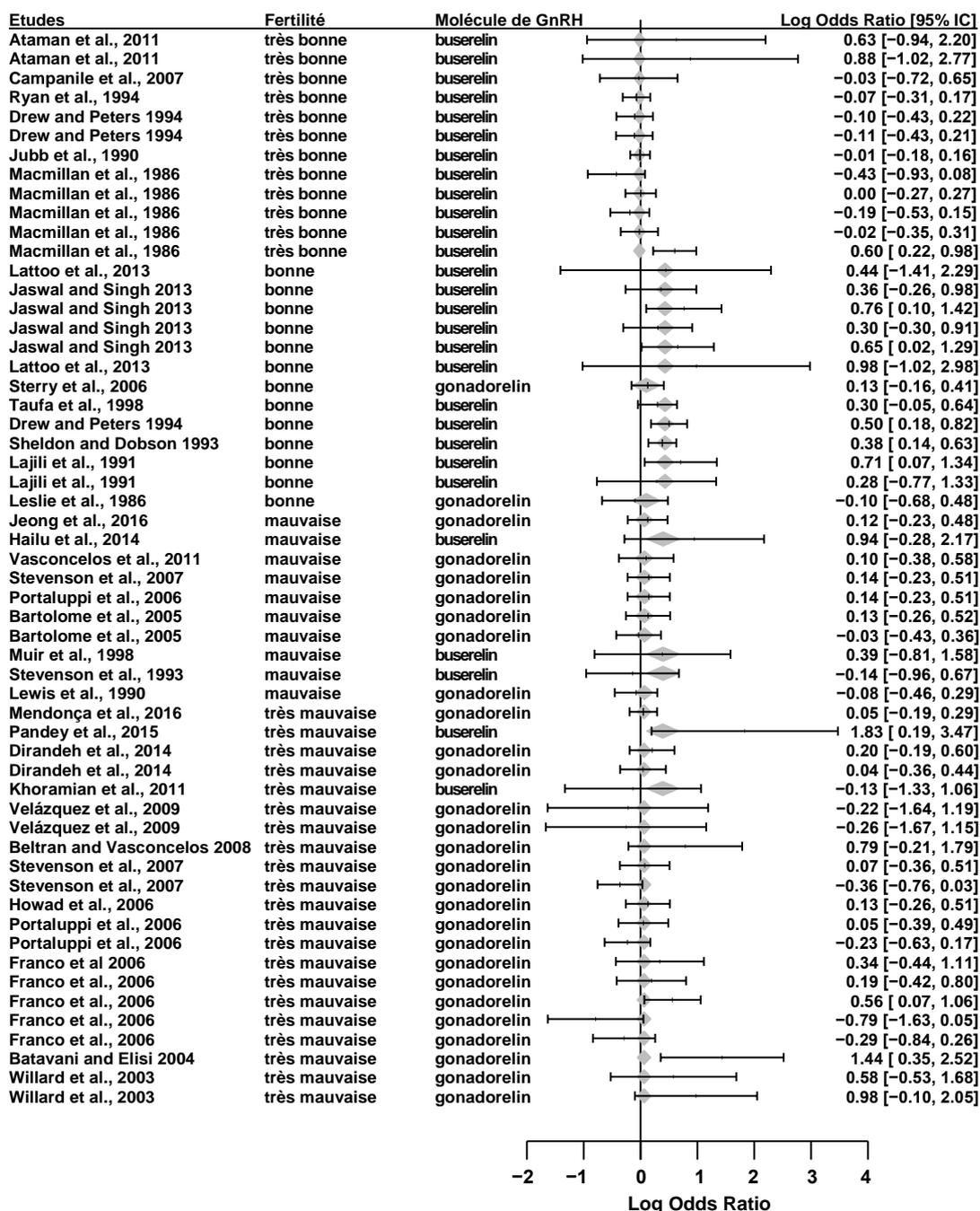


Figure 35: Forest graphe du Modèle#.2.2. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet interaction fertilité  $\chi$  molécule de GnRH sur les taux de gestation.

**c) Effet de l'interaction fertilité  $\chi$  jour de traitement par la GnRH (Model# 2.3)**

Le jour du traitement par la GnRH et la fertilité des vaches témoins semblent additifs (figure.36 ; tableau 7). Cette addition réduit l'hétérogénéité de 31,82 et 22,78 % par rapport au modèle global (Modèle#. 1) et au modérateur de la GnRH (sous-groupe GnRH) respectivement. Des taux de gestation de 17 % (OR=1.17, P=0.02) supérieurs à 11 % au modèle avec traitement à la GnRH et au modèle global (Modèle#. 1) chez les vaches avec une fertilité très mauvaise traitées au-delà de 10 jours post-IA.

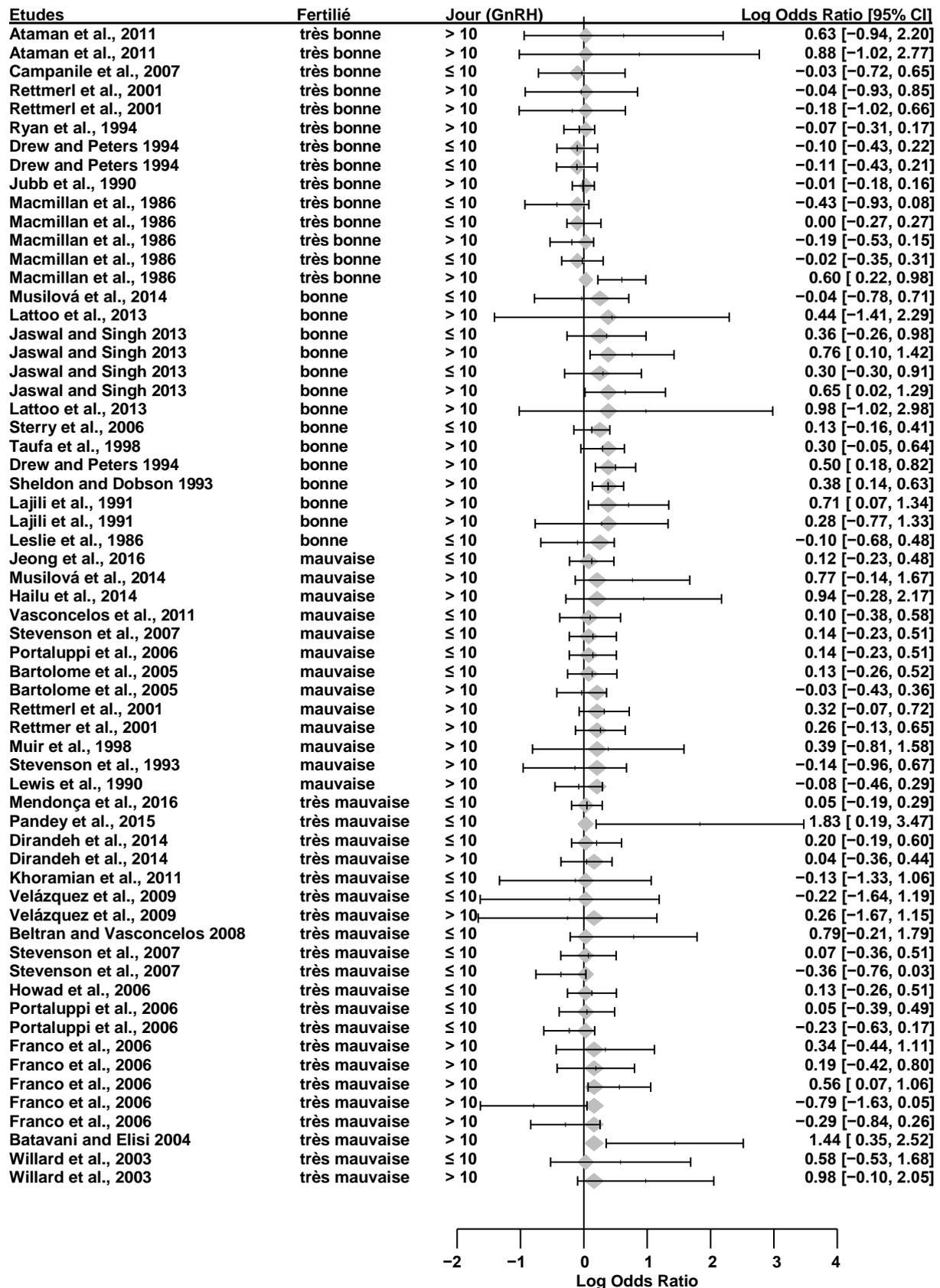


Figure 36: Forest graphe du Modèle#2.3. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet interaction fertilité  $\chi$  jour (GnRH) sur les taux de gestation.

#### d) Effet de l'interaction dose $\chi$ jour de traitement à la GnRH (Model# 2.4)

La dose de Buserelin et le jour du traitement semblent additifs, cette addition n'a pas permis de réduire l'hétérogénéité (tableau 7). Des taux de gestation de 36 % (OR=1.36, P=0.0002) supérieurs à 11 % au modèle avec traitement à la GnRH et au modèle global (Modèle#. 1) chez les vaches traitées avec une dose moyenne de Buserelin (10 à 10,5  $\mu$ g) au-delà de 10 jours post-IA (figure 37).

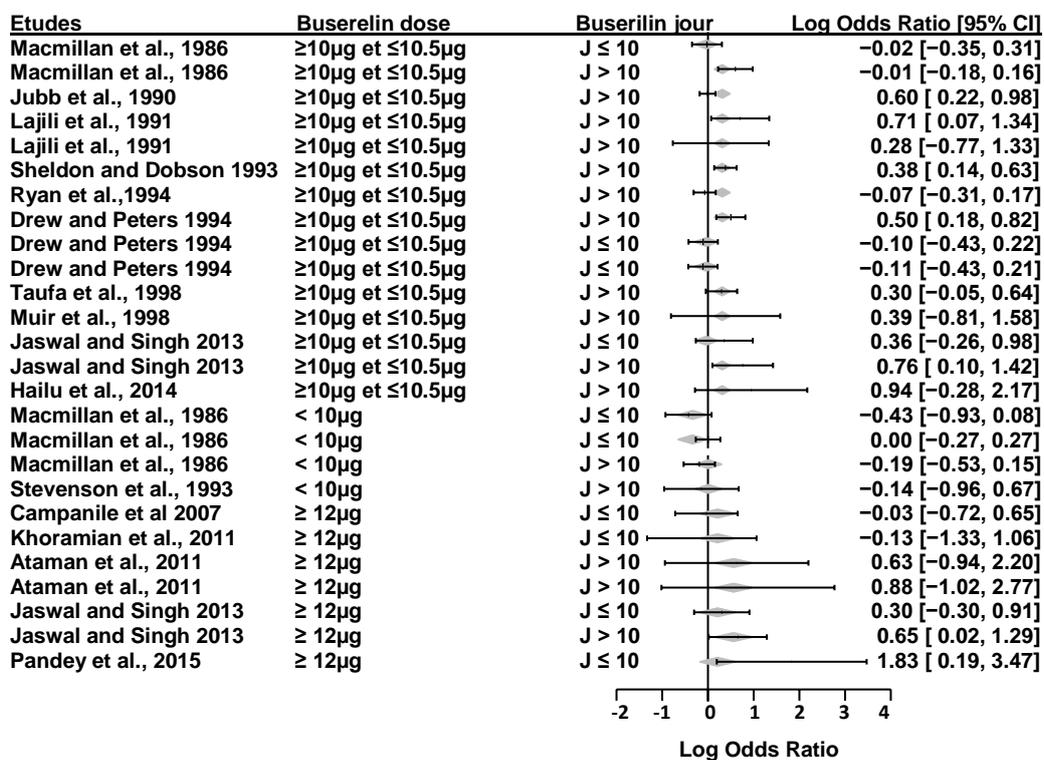


Figure 37: Forest graphe du Modèle#.2.4. Log odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % des études selon l'effet interaction dose (Buserelin)  $\chi$  jour sur les taux de gestation.

#### 4. Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a révélé une faible variation du coefficient (ou OR) entre les modèles univariés et bivariés. Les autres modèles bivariés n'ont pas présenté d'interaction statistiquement significative. L'analyse de sensibilité a indiqué des valeurs aberrantes 0, 4 et 3 pour les modèles finaux 2.1, 2.2 et 2.3 respectivement (figure 38), mais l'exclusion n'a pas modifié les associations significatives ni le coefficient observé dans les méta-régressions finales.

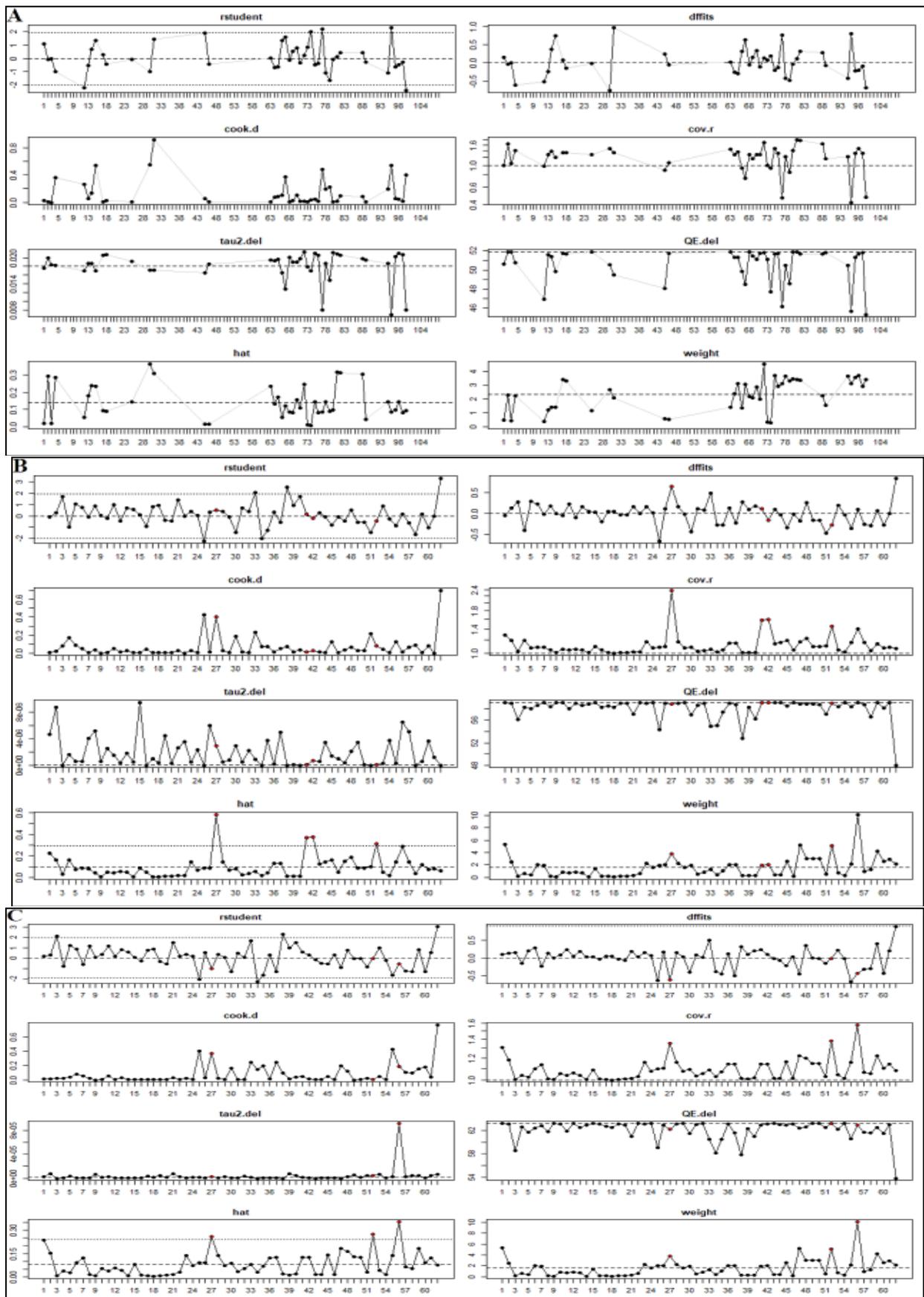


Figure 38 : Analyse de sensibilité montrant les valeurs aberrantes dans le Modèle#2.1(A), Modèles#2.2 (B) et Modèles#2.3 (C).

## E. *Discussion*

La présente méta-analyse se concentre sur l'association entre le traitement par l'hCG et la GnRH sur les taux de gestation chez la vache. Deux types de coefficients ont été fournis et trois types de modèles ont été élaborés. Le premier type de coefficients est celui de l'intercept. Ils représentent le OR pour les taux de gestation dans le cas d'un traitement par rapport à son absence. Lorsque la régression a été effectuée sur l'ensemble des données sans modérateur, l'ampleur moyenne de l'effet (OR = 1,11) représente l'efficacité moyenne du traitement. Le deuxième type de coefficient est celui qui obtenus pour les modérateurs et le risque associé. Ils représentent le OR des taux de gestation pour la classe sélectionnée par rapport à la classe de référence. Le coefficient (ou OR) compare ensuite deux types de traitement ou deux conditions de traitement utilisés, la référence étant la classe de référence du modérateur.

Nous avons effectué cette méta-régression selon les recommandations de Schwarzer et al., (2015b). Le choix final des modèles a été fait grâce à une hétérogénéité réduite. Plus d'un modèle a été rapporté pour le même résultat, parce que tous ces modèles ont une importance biologique et présentent un intérêt pour la communauté scientifique. Les modèles bivariés présentés présentent des coefficients proches de ceux des modèles univariés et l'ajout d'un nouveau modérateur permet une hétérogénéité réduite. Cela suggère une faible colinéarité entre les variables incluses dans les modèles univariés, conformément aux tests de colinéarité qui ont été effectués au début de l'étude pour les variables d'intérêt. Dans le présent ensemble de données, la synchronisation avec PGF2 $\alpha$  ou avec l'association GnRH/PGF2 $\alpha$  (Ovsynch ou Presynch) était plus fréquemment utilisée chez les vaches à faible fertilité.

Des études antérieures ont montré que l'administration de la GnRH, un agoniste à la GnRH ou l'hCG après IA coïncide avec la présence d'un follicule dominant de la première ou la deuxième vague folliculaire. Cela peut stimuler la fonction du CJ par l'induction d'un CJ accessoire qui peut augmenter la concentration en progestérone ; cette dernière engendre un effet positif sur la survie de l'embryon (Stevenson et al., 2007). Cette étude fournit des analyses sur les effets du traitement à la GnRH et à l'hCG au cours de la phase lutéale (entre 4 et 15 jours) après une IA sur la fertilité des vaches.

La fertilité des vaches témoins sur la réussite de la gestation après traitement a représenté le facteur le plus puissant. Les résultats ont été très concluants. Chez les vaches avec une fertilité relativement faible (très mauvaise < 30 % et mauvaise 30,1 à 45 %) le traitement après IA a été très bénéfique. Le traitement n'a pas montré d'effet sur les vaches avec une fertilité relativement bonne (45,1 à 60 %). Cependant, le traitement des vaches avec une très bonne fertilité (> 60,1 %) a entraîné un effet négatif du traitement. Cette faible fécondité (<45 %) peut résulter d'une mauvaise ovulation, d'un œstrus mal programmé ou simplement d'un apport insuffisant de

progestérone endogène pour soutenir la survie précoce de l'embryon. (Shelton et al., 1990) ont mesuré une concentration faible en progestérone chez les vaches à faible fertilité. Ainsi, les vaches avec une bonne fertilité n'ont pas besoin du traitement pour améliorer la fonction lutéale ; elles possèdent probablement déjà une progestéronémie adéquate pour le développement de l'embryon et la signalisation subséquente de la gestation. Dans de telles situations, le traitement avec la GnRH et l'hCG pour sauver la conception est limité ou complètement inutile. L'effet négatif du traitement des vaches avec une très bonne fertilité est probablement dû au stress issu de la manipulation des animaux. La supplémentation en progestérone a augmenté le taux de gestation chez les vaches peu fertiles (Robinson et al., 1989; Vancleeff et al., 1991; Yan et al., 2016). Cela est cohérent avec l'effet positif après traitement sur les vaches avec des taux de conception très mauvais ou mauvais ( $\leq 45\%$ ) dans la présente étude. Starbuck et al., (2001) ont signalé que l'embryon a bien survécu à la concentration de progestérone supérieure à 3 ng/ml néanmoins cela n'a pas été le cas à des concentrations supérieures à 9 ng/ml. Les concentrations faibles et élevées de progestérone sont toutes deux associées à un faible taux de survie des embryons. Starbuck et al., 2001 ont cantonné une limite supérieure de progestérone si elle est dépassée par une supplémentation ou spontanément ; est en fait préjudiciable à la survie de l'embryon et peut entraîner une perte d'embryon par stimulation excessive de progestérone, conduisant à une asynchronisation entre l'embryon et son environnement.

Nous avons constaté que les primipares ont bien répondu au traitement et elles ont présenté une différence significative comparée aux multipares. Nos résultats sont similaires aux résultats trouvés par Nascimento et al., (2013).

Les primipares ont présenté un effet remarquable du traitement par rapport aux vaches nullipares et multipares, ces résultats inattendus et difficiles à expliquer. Les vaches primipares présentent de nombreuses différences physiologiques et pathologiques par rapport aux multipares tel qu'une production laitière plus faible, moins de problèmes de reproduction, une anovulation accrue, moins de problèmes de maladie et une taille du corps et des organes plus réduites (Bamber et al., 2009; Dubuc et al., 2012). Toutes ces questions peuvent sous-tendre les différences de parité observées entre les études. Les vaches nullipares sont très fertiles, avec aucune production de lait, de faibles maladies et de faibles problèmes de reproduction.

L'étude de l'impact de synchronisation sur l'efficacité du traitement par GnRH et hCG n'a été pas très concluante. Le traitement après IA a montré des effets positifs seulement après synchronisation avec la PGF2 $\alpha$  et l'association GnRH / PGF2 $\alpha$  (Ovsynch ou Presynch). Ces deux protocoles ont présenté une faible fertilité du groupe témoin, ce qui peut expliquer l'efficacité du traitement après une IA. Après la synchronisation avec la PGF2 $\alpha$ . Les taux de conception avaient

tendance à être plus bas après une IA à temps fixe, mais les taux de conception avaient tendance à être plus élevés lorsque l'IA était survenue après un œstrus détecté (Stevenson et al., 1999). Nascimento et al., (2013) ont posé une hypothèse que le traitement par hCG à J5 après IA augmentait les concentrations de progestérone et augmentait la fertilité ; en particulier chez les vaches qui présentent des ovulations précoces avec un follicule plus petit après un programme IA fixe, tel que Double-Ovsynch ou Presynch-Ovsynch. Bien que le taux de gestation soit plus élevé dans le protocole PGF 2 $\alpha$  que dans l'association GnRH / PGF2 $\alpha$ , l'étude n'a constaté de différence significative entre ces deux protocoles (Jobst et al., 2000; Ataman et al., 2011b).

Étonnamment, le traitement à l'hCG n'a pas montré d'effet significatif. Ce résultat est en contradiction avec ceux trouvés dans la méta-analyse rapportée par Nascimento et al., (2013) cela peut-être dû à d'autres facteurs entre autres que la dose et le jour du traitement.

L'étude n'a pas montré d'effet significatif de la dose de hCG selon le modèle statistique, bien qu'un effet positif significatif du traitement à l'hCG ait signalé avec la dose plus élevée (>2500IU) (Nascimento et al., 2013). Néanmoins, De Rensis et al., (2010) ont indiqué que le traitement à l'hCG après l'IA allant de la dose de 1 000 UI à 10 000 UI ont le même effet sur l'ovaire.

L'étude a montré un effet significatif de la dose de hCG injectée  $\leq$  5 jours après IA (Nascimento et al., 2013) et de meilleurs résultats obtenus suite à des doses élevées de hCG. Les taux de gestation augmentaient en utilisant l'hCG au jour 5 après IA (Nascimento et al., 2013).

Un effet significatif a été détecté après traitement par la GnRH. Nos résultats sont semblables aux résultats de la méta-analyse rapportés par Peters et al., (2000). Plusieurs variations peuvent être attribuées à de nombreux facteurs tels que l'environnement, la gestion, la race, l'âge des animaux, la saison de reproduction, les effets individuels sur la ferme et l'intervalle entre le vêlage et le première IA. (Peters et al., 2000). Dans notre étude, nous avons testé d'autres facteurs tels que: le jour du traitement, la molécule utilisée et la dose de Buserelin.

La dose de Buserelin a suscité un effet remarquable, les doses moyennes (10 à 10,5  $\mu$ g) élevées de Buserelin ( $\geq$  12  $\mu$ g) ont montré un effet significatif sur les taux de gestation. Khariche et Srivastava, (2007) ont détecté de meilleurs résultats après le traitement des vaches au moment de l'IA avec une dose élevée (20  $\mu$ g) comparée à une dose moyenne (10  $\mu$ g) de Buserelin. La plus forte dose de GnRH peut augmenter la sécrétion de LH dans les 2 à 4 heures suivant l'administration dans la circulation sanguine, ce qui augmente le taux d'ovulation (Chenault et al., 1990). Dans notre méta-analyse, les doses moyennes et élevées n'ont pas présenté une différence significative entre eux (intergroupe). En revanche, les doses faibles (<10 $\mu$ g) de Buserelin n'ont pas affecté les taux de gestations. Nakao et al., (1992) ont constaté qu'une injection intramusculaire de Buserelin à une dose de 10  $\mu$ g ou plus a été aussi efficace qu'une administration intramusculaire de 10 000 UI

d'hCG pour le traitement des kystes folliculaires. Cependant, le traitement avec une dose plus faible de Buserelin (6 µg) a engendrer des faible resultats.

L'effet de la molécule (Gonadorelin vs. Buserelin) n'a révélé aucun impact sur les taux de gestation. Cependant, après traitement par Buserelin l'étude a présenté de meilleurs résultats. Dans le travail de Armengol-Gelonch et al., (2017) ; les caractéristiques différentes selon les pulses de LH induite par la GnRH selon la phase du cycle œstral et / ou de la saison a été indépendantes au type de GnRH (Gonadorelin vs Buserelin) utilisée. Plus important encore, la proportion de vaches gestantes après IA a été nettement réduite pendant la saison de stress thermique ; mais le type d'agoniste à la GnRH utilisée n'a pas influencé sur les résultats.

Les trois analogues à la GnRH (Gonadorelin, Lecirelin et Buserelin), aux doses indiquées pour l'induction de l'ovulation, sont presque également efficaces pour induire la disparition du follicule dominant aux jours 6 à 7 du cycle œstral (Picard-Hagen et al., 2015).

Nous avons constaté des résultats meilleurs chez les vaches traitées par la GnRH au de là de 10 jours post-IA. L'administration de GnRH coïncide avec la période critique de reconnaissance maternelle de la gestation et avant l'initiation du mécanisme lutéolytique caractérisé par la sécrétion embryonnaire d'anti-lutéolytique (Mann et Lamming, 2001). Le traitement par la GnRH induit l'ovulation ou la lutéinisation du follicule dominant et la formation d'un CJ accessoire qui en conséquence augmente la concentration de progestérone et diminue celle d'œstradiol. La concentrations sériques moindres d'œstradiol entre le 14eme et le 17eme jour après IA a attribué à des taux élevés de gestation (Pritchard et al., 1994). L'efficacité du traitement par la GnRH reste associée à la présence ou à l'absence du follicule dominant au jour du traitement.

Le traitement à la GnRH a montré un effet significatif et positif sur les taux de gestation. Cela peut s'expliquer par le nombre plus élevé d'études de la GnRH par rapport à l'hCG 62 contre 47 respectivement. Nous avons noté les résultats plus important par traitement à la GnRH administré au de la de 10ème jour post-IA. Considérant que la majorité des études avec le traitement à l'hCG ont opté pour le traitement avant le jour 10 post-IA ; seulement deux etudes (Eduvie et Seguin, 1982; Lewis et al., 1990) ont fait l'objet de traitement par hCG après 10 jours ; cela pourrait expliquer la différence entre les deux types de traitement.

Les traitements à la GnRH et à l'hCG ont montré des effets similaires sur l'ovulation (Burns et al., 2008) et la formation de CJ accessoires (Rajamahendran et Sianangama, 1992; Schmitt et al., 1996d).

La demi-vie plus longue de l'hCG dans le sang est responsable à l'augmentation de la stimulation du CJ principal pour une plus grande capacité de sécrétion de progestérone (De Rensis et al., 2010; Lonergan, 2011). Cependant, l'effet LH-like de l'hCG sur les cellules lutéales peuvent durer 30 h après le traitement (Schmitt et al., 1996b); en revanche, l'administration de 10 µg de Buserelin augmente les concentrations de LH dans le sérum pendant environ 5 h (Chenault et al., 1990). De plus, le CJ formé après l'ovulation induite par la GnRH peut ne pas être entièrement fonctionnelle (Santos et al., 2001b). Ainsi, le traitement par hCG augmente généralement les concentrations de progestérone plus que le traitement par la GnRH (Schmitt et al., 1996b; Stevenson et al., 2007).

## Conclusion

Ce travail de méta-analyse a permis de mieux explorer et de valoriser par une approche globale des informations sur le traitement par la GnRH et l'hCG qui, à l'échelle d'une seule expérimentation, n'ont qu'un intérêt limité pour améliorer les taux de gestations chez la vache. En effet, le regroupement de plusieurs expérimentations pour avoir des résultats plus puissantes qui peuvent permettre de faire beaucoup de modèles (facteurs) pour en déduire de nouvelles réponses. Grâce à cette méta-analyse, nous avons démontré que, le facteur le plus puissant qui affecte l'efficacité du traitement est la fertilité des vaches. Les résultats démontrent clairement que le traitement par la GnRH et l'hCG chez les vaches ayant une bonne fertilité ne procure aucun avantage en termes de taux de gestation. Cependant, les résultats ont clairement démontré une augmentation constante des chances de gestation chez les vaches ayant une faible fertilité. Cette fertilité est toujours associée à d'autres facteurs qui l'affectent. Les traitements par la GnRH et la hCG améliorent les taux de la gestation chez les vaches à faible fertilité (très faible < 30 % et faible 30,1 à 45 %), alors que le traitement des vaches à très bonne fertilité (> 60,1 %) n'a donné aucun résultat. Cette faible fertilité (faible et très faible) peut résulter d'une mauvaise ovulation, d'un œstrus mal synchronisé ou simplement d'une insuffisance endogène de progestérone pour soutenir la survie précoce de l'embryon. Une concentration totale de progestérone plus faible a été mesurée chez les vaches à faible fertilité après l'œstrus. Les vaches ayant une bonne fertilité (> 60,1 %) n'ont pas besoin de traitement pour améliorer leur taux de gestation, puisqu'elles ont probablement déjà suffisamment de progestérone pour le développement embryonnaire et la signalisation ultérieure de la gestation. Dans de telles situations, l'utilité du traitement par la GnRH et l'hCG pour sauver la gestation est limitée. Il a déjà été rapporté que la supplémentation en progestérone a augmenté le taux de gestation dans les troupeaux à faible fécondité. Il a été montré dans la littérature qu'une concentration totale plus faible de progestérone a été mesurée chez les vaches à faible fertilité après l'œstrus. La GnRH semble plus efficace que l'hCG, le traitement à la GnRH donne de meilleurs résultats lorsque le traitement est élaboré après 10 jours post-IA, tandis que l'hCG est plus efficace lorsque le traitement est élaboré entre 4 et 5 jours post-IA. Les meilleurs résultats sur les taux de gestation sont obtenus lorsque le traitement est fait avec des doses élevées de GnRH ou d'hCG. Les vaches primipares bénéficient de ce traitement contrairement aux génisses et les vaches multipares. Les vaches primipares ont des particularités physiologiques différentes à celles des multipares, les primipares produisent moins de lait que les multipares par conséquent ils ont moins de problèmes de santé. Le traitement à la GnRH ou l'hCG est conseillé lorsque les vaches sont synchronisées avec la PGF2 $\alpha$  l'association PGF2 $\alpha$ /GnRH. Les autres facteurs tels que la saison, repeat breeders, types de vache, n'affecte pas le traitement contrairement à d'autres études.

Notre méta-analyse est donc une démarche qui consiste à rassembler les résultats de plusieurs essais réalisés séparément. Elle est justifiée par la disponibilité de données de qualité, provenant de différentes sources et dont les résultats sont divergents. Après vérification de la similitude des essais, nous avons collecté leurs données afin de réaliser des modèles. L'étude de chaque modèle nous a permis de tirer une conclusion globale dotée d'une signification statistique plus puissante. Ainsi, nous avons obtenu des informations qu'aucune des études prises isolément ne pourrait fournir.

## Discussion générale

L'association antagoniste entre la production laitière et la performance reproductive des vaches représente une entrave pour l'évolution de la filière bovine. A partir de l'hypothèse que l'augmentation du catabolisme progestéronique au niveau hépatique chez vaches hautes productrices entraîne des pertes embryonnaires. Notre objectif est de savoir si le traitement par l'hCG et la GnRH après l'IA augmenterait les concentrations de progestérone et augmenterait aussi la fertilité, en particulier chez les vaches qui ovulent un follicule plus petit après un programme IA fixe synchronisée, tel que l'Ovsynch. Nous avons opté pour deux approches, dans la première nous avons fourni une expérimentation sur l'utilité potentielle du traitement par l'hCG et la GnRH chez les vaches laitières. Dans la seconde approche ; nous avons fourni une méta-analyse d'études publiées antérieurement sur l'utilisation de l'hCG et la GnRH chez les vaches. Nous avons collecté des données complémentaires à la première étude qui devraient être utiles pour de futurs essais de recherche ou analyses économiques. Sur le plan biologique, la première étude a révélé la puissance de l'hCG comparée à la GnRH. D'après ces résultats ; nous avons présumé que l'hCG améliorera mieux les taux de gestation par rapport à la GnRH. Pour avoir une réponse puissante et sûre, nous avons opté pour une méta-analyse et une méta-régression comme une deuxième étude. La présente méta-analyse se concentre sur l'association entre le traitement par l'hCG ou la GnRH et la gestation. Nous avons fourni deux types de coefficients et trois types de modèles élaborés. Le premier type de coefficients est celui de l'intercept (valeur de l'effet). Ils représentent l'OR pour la gestation dans le cas d'un traitement par rapport son absence. La régression a montré sur l'ensemble des données sans modérateur, l'ampleur moyenne de l'effet (OR = 1,11, Modèle#.1) qui représente l'efficacité moyenne du traitement. Lorsque nous avons effectué la régression sur un sous-groupe de données sans modérateur, l'ampleur de l'effet a représenté l'efficacité moyenne du traitement pour la sous-population choisie (Modèle#.2). Lorsque la régression comprend un ou plusieurs modérateurs, l'ampleur de l'effet représente l'efficacité moyenne du traitement pour la ou les sous-population(s) sectionnée(s) comme référence(s) (Modèle#.3). Le deuxième type de coefficients sont ceux qui obtenus pour les modérateurs et le risque associé. Ils représentent l'OR de la gestation pour la classe sélectionnée par rapport à la classe de référence. Le coefficient (ou OR) compare ensuite deux types de traitement ou deux conditions de traitement utilisés, la référence étant la classe de référence du modérateur. Nous avons effectué cette méta-régression selon les recommandations de plusieurs auteurs (Viechtbauer, 2010; Schwarzer et al., 2015b). Grâce l'hétérogénéité réduite, nous avons fait le choix final des modèles. Les modèles bivariés présentent des coefficients proches de ceux des modèles univariés présentés, et l'ajout d'un nouveau modérateur permet une hétérogénéité réduite. Cela suggère une faible colinéarité entre les variables incluses dans les modèles univariés,

conformément aux tests de colinéarité effectués au début de l'étude pour les variables d'intérêt. Dans l'ensemble de données actuel, la synchronisation avec PGF2 $\alpha$  ou avec l'association GnRH/PGF2 $\alpha$  (Ovsynch ou Presynch) était plus fréquemment utilisée chez les vaches à faible fertilité, ce qui suggère que la synchronisation ne devrait pas être placée sur les modèles # 10 et 2.5. Les résultats de l'efficacité du traitement à la GnRH et l'hCG ont été contradictoires ; cela peut être expliqué dans la méta-analyse soit par le nombre réduit des études sur l'hCG (47) contre 62 sur la GnRH soit au jour du traitement précoce (< 10 J) à l'hCG dans la totalité des études.

## **. Conclusion générale**

En conclusion, l'injection d'hCG à la dose de 1500 UI par voie intraveineuse ou de la GnRH à la dose de 100µg chez des vaches laitières hautes productrices de race Prim'Holstein à J11 post insémination artificielle engendre la formation d'un corps jaune accessoire chez les vaches présentant un follicule dominant de diamètre  $\geq 10$ mm. Le corps jaune ainsi formé est fonctionnel car il augmente significativement la progestéronémie des vaches chez lesquelles il se forme. L'injection d'hCG semble également avoir une action sur le corps jaune préexistant car ce dernier présente une superficie supérieure aux traitées à la GnRH et aux vaches non traitées. L'augmentation de la progestéronémie imputable à l'hCG et la GnRH (provenant des sécrétions du corps jaune primaire stimulé par l'hCG et du corps jaune accessoire induit par l'hCG et la GnRH) pourrait alors être évaluée. Le rôle physiologique de la progestérone dans la gestation permet de poser l'hypothèse que cette augmentation de la progestéronémie induirait une diminution de la mortalité embryonnaire. Toutefois, l'augmentation obtenue dans notre étude est très transitoire. Les résultats mitigés obtenus par l'injection de l'hCG à J11 prouvent la nécessité d'une étude à grande échelle avec l'injection de GnRH à J11 sur des vaches inséminées. Les tendances qui ressortent de cette étude, à savoir l'impact plus important de l'injection sur la mortalité embryonnaire chez les vaches laitières hautes productrices, associées aux différences de métabolisme des stéroïdes chez ces vaches indiquent également la nécessité d'une étude comparative de l'action de l'injection d'hCG et de GnRH à J11 chez des vaches laitières standards ou des génisses et des vaches laitières hautes productrices. Un point supplémentaire à étudier avant d'envisager l'injection d'hCG à J11 comme un outil de lutte contre la mortalité embryonnaire à long terme est son pouvoir antigénique. En effet, l'hCG ainsi que l'eCG (equine Chorionic Gonadotropin) peuvent engendrer la formation d'anticorps (Binelli et al., 2001), l'efficacité maximale de l'hCG serait donc obtenue lors de son utilisation sur un animal jamais traité pour décroître au fur et à mesure des utilisations et donc de la formation d'anticorps anti-hCG. Ainsi, une étude sur le long terme avec plusieurs injections consécutives pourrait présenter un intérêt non négligeable. En conclusion, de la méta-analyse très variée et très complexe qui a confirmé que le facteur le plus puissant affectant l'efficacité du traitement est la fertilité des vaches à traiter. Cependant, les résultats ont clairement démontré une augmentation constante des chances de gestation chez les vaches ayant une faible fertilité alors que le traitement par la GnRH et l'hCG chez les vaches ayant une bonne fertilité ne procure aucun avantage en termes de taux de gestation. Cette fertilité est toujours associée à d'autres facteurs qui l'affectent. La GnRH semble plus efficace que l'hCG. Le traitement à la GnRH donne de meilleurs résultats lorsque le traitement est élaboré après 10 jours post-IA reste que l'hCG est plus efficace lorsque le traitement est élaboré

entre 4 et 5 jours post-IA. Les meilleurs résultats sur les taux de gestation sont obtenus lorsque le traitement est fait avec des doses élevées de GnRH ou d'hCG. Les vaches primipares bénéficient de ce traitement contrairement aux génisses et les vaches multipares. Le traitement à la GnRH ou l'hCG est conseillé lorsque es vaches sont synchronisées avec la PGF2 $\alpha$  l'association PGF2 $\alpha$ /GnRH. Les autres facteurs tels que la saison, repeat breeders, types de vache, n'affecte pas le traitement. Notre études rapporte plusieurs réponses et explique plusieurs ambiguïtés liées aux résultats ou hypothèse ultérieures.

## Recommandations

Les études expérimentales ultérieures n'ont pas permis de dégager un consensus clair sur les avantages thérapeutiques du traitement par la GnRH et l'hCG après IA. Certains travaux ont rapporté que ces traitements sont bénéfiques, alors que d'autres non. A ce jour ; il existe seulement deux méta-analyses publiées et accessibles à la communauté scientifique (Peters et al., 2001; Nascimento et al., 2013). La première méta-analyse de Peters et al publiée en 2001 a axé ses objectifs seulement sur l'utilisation de la GnRH injectée 11 à 14 jours après l'IA. La deuxième méta-analyse publiée en 2013 par Nascimento et al vise seulement l'hCG injecté chez les vaches laitières le jour 5 après l'IA. La première (Peters et al.,2000) a confirmé que le degré d'efficacité de l'administration de GnRH entre 11 et 14 jour après l'IA n'était pas constant entre les études. Une partie de cette fluctuation a été expliquée par les différents protocoles des études, en particulier dans la méthode et le moment du diagnostic de gestation. Peters et al (2000) suggèrent un besoin de recherche supplémentaire pour identifier les facteurs au niveau individuel et du troupeau pour l'utilisation de la GnRH après l'IA pour améliorer la fertilité des vaches laitières. La seconde méta-analyse a rapporté que l'administration de hCG à 5 jours après l'IA a amélioré les taux de gestation chez les vaches. Il n'a pas été possible d'analyser valablement un effet de parité dans cette étude en raison d'un manque d'informations dans certains travaux inclus dans cette méta-analyse. Une mise à jour de ces travaux antérieurs, y compris une approche plus large, semble nécessaire. Nous avons pris en considération les recommandations suggérées par ces deux méta-analyses précédentes pour faire une plus actualisée et plus complète. Notre approche nous a conduit de recommander les points suivant :

- Traiter les vaches qui ont une faible fertilité.
- Eviter le traitement des vaches qui ont une bonne fertilité.
- Traiter les vaches primipares.
- Utiliser le traitement pour améliorer l'efficacité du protocole de synchronisation par la PGF2 $\alpha$  seule ou associée à la GnRH.
- Administrer la Busereline à des doses élevées et au-delà de dix jours post-IA.
- Faire des expérimentations sur l'administration de l'hCG au-delà de dix jours post-IA.
- Prendre en considération le statut immunitaire des vaches contre l'hCG.
- Faire une quantification des mortalités embryonnaire après traitement pour prouver son efficacité.

## Références

- Ahmad, N., E.C. Townsend, R.A. Dailey, and E.K. Inskeep. 1997. Relationships of hormonal patterns and fertility to occurrence of two or three waves of ovarian follicles, before and after breeding, in beef cows and heifers. *Animal Reproduction Science* 49:13–28. doi:10.1016/S0378-4320(97)00057-2.
- Alnimer, M.A., and A.I. Shamoun. 2015. pregnancy outcomes in repeat-breeding dairy cows. *Animal Reproduction Science* 4–11. doi:10.1016/j.anireprosci.2015.03.016.
- Amoss, M.A.X.S., and R. Guillemin. 1969. Elevation of Plasma LH Concentrations Induced by LH-Releasing Factor as Measured by Radioimmunoassay in the Sheep 1517–1520.
- Armengol-Gelonch, R., J.M. Mallo, D. Ponté, A. Jimenez, A. Valenza, and A.H. Souza. 2017. Impact of phase of the estrous cycle and season on LH surge profile and fertility in dairy cows treated with different GnRH analogs (gonadorelin vs. buserelin). *Theriogenology* 91:121–126. doi:10.1016/j.theriogenology.2017.01.001.
- Arosh, J.A., S.K. Banu, P. Chapdelaine, E. Madore, J. Sirois, and M.A. Fortier. 2004a. Prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling in corpus luteum: a basis for autoregulation of luteal function. *Endocrinology* 145:2551–2560.
- Arosh, J.A., S.K. Banu, S. Kimmins, P. Chapdelaine, L.A. MacLaren, and M.A. Fortier. 2004b. Effect of interferon- $\tau$  on prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling at the time of maternal recognition of pregnancy in cattle: Evidence of polycrine actions of prostaglandin E2. *Endocrinology* 145:5280–5293. doi:10.1210/en.2004-0587.
- Arvais, E., X. Hou, T.A. Wyatt, K. Shirasuna, H. Bollwein, A. Miyamoto, T.R. Hansen, B.R. Rueda, and J.S. Davis. 2010. Prostaglandin F2 $\alpha$  represses IGF-I-stimulated IRS1/Phosphatidylinositol-3-Kinase/AKT signaling in the corpus luteum: role of ERK and P70 ribosomal S6 kinase. *Molecular Endocrinology* 24:632–643.
- Ataman, M.B., H. Erdem, B. Bülbül, S. Ümütlü, and M. Çolak. 2011a. The effect of buserelin injection 12 days after insemination on selected reproductive characteristics in cows. *Acta Veterinaria Brno* 80:171–177. doi:10.2754/avb201180020171.
- Ataman, M.B., H. Erdem, B. Bülbül, S. Ümütlü, and M. Çolak. 2011b. The effect of buserelin injection 12 days after insemination on selected reproductive characteristics in cows For dairy farming to remain a profitable enterprise , more attention and skill need to be devoted to increasing reproductive efficiency ( Jobst e 171–177. doi:10.2754/avb201180020171.

- Bamber, R.L., G.E. Shook, M.C. Wiltbank, J.E.P. Santos, and P.M. Fricke. 2009. Genetic parameters for anovulation and pregnancy loss in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 92:5739–5753. doi:10.3168/jds.2009-2226.
- Bartolome, J.A., P. Melendez, D. Kelbert, K. Swift, J. Mchale, J. Hernandez, F. Silvestre, C.A. Risco, W.W. Thatcher, and L.F. Archbald. 2005. Strategic use of gonadotrophin-releasing hormone ( GnRH ) to increase pregnancy rate and reduce pregnancy loss in lactating dairy cows subjected to synchronization of ovulation and timed insemination \$ 63:1026–1037. doi:10.1016/j.theriogenology.2004.05.020.
- Batavani, R.A., and K. Eliasi. 2004. Effect of GnRH analogue (Gonadorelin) on pregnancy rates in river buffaloes. *Iranian Journal of Veterinary Research* 5:81–85.
- Bello, N.M., J.P. Steibel, and J.R. Pursley. 2006. Optimizing Ovulation to First GnRH Improved Outcomes to Each Hormonal Injection of Ovsynch in Lactating Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 89:3413–3424. doi:10.3168/jds.S0022-0302(06)72378-5.
- Bello, N.M., J.S. Stevenson, and R.J. Tempelman. 2012. Invited review: Milk production and reproductive performance: Modern interdisciplinary insights into an enduring axiom. *Journal of Dairy Science* 95:5461–5475. doi:10.3168/jds.2012-5564.
- Beltran, M.P., and J.L.M. Vasconcelos. 2008. Conception rate in Holstein cows treated with GnRH or hCG on the fifth day post artificial insemination during summer. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia* 60:580–586. doi:10.1590/S0102-09352008000300009.
- Berardinelli, J.G., R.A. Dailey, R.L. Butcher, and E.K. Inskeep. 1979. Source of progesterone prior to puberty in beef heifers. *Journal of Animal Science* 49:1276–1280.
- Berisha, B., M.W. Pfaffl, and D. Schams. 2002. Expression of estrogen and progesterone receptors in the bovine ovary during estrous cycle and pregnancy. *Endocrine* 17:207–214.
- Bilby, T.R., A. Sozzi, M.M. Lopez, F.T. Silvestre, A.D. Ealy, C.R. Staples, and W.W. Thatcher. 2006. Pregnancy, Bovine Somatotropin, and Dietary n-3 Fatty Acids in Lactating Dairy Cows: I. Ovarian, Conceptus, and Growth Hormone–Insulin-Like Growth Factor System Responses. *Journal of Dairy Science* 89:3360–3374. doi:http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72373-6.
- Binelli, M., R. Machado, M. a C.M. Bergamaschi, and C.M. Bertan. 2009. Manipulation of

- ovarian and uterine function to increase conception rates in cattle. *Animal Reproduction* 6:125–134.
- Binelli, M., W.W. Thatcher, R. Mattos, and P.S. Baruselli. 2001. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. Pages 1451–1463 in *Theriogenology*.
- Bolt, D.J. 1979. Reduction by human chorionic gonadotropin of the luteolytic effect of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  in ewes. *Prostaglandins* 18:387–396. doi:10.1016/S0090-6980(79)80057-X.
- Bott, R.C., R.L. Ashley, L.E. Henkes, A.Q. Antoniazzi, J.E. Bruemmer, G.D. Niswender, F.W. Bazer, T.E. Spencer, N.P. Smirnova, and R. V Anthony. 2010. Uterine vein infusion of interferon tau (IFNT) extends luteal life span in ewes. *Biology of reproduction* 82:725–735.
- Breuel, K.F., J.C. Spitzer, C.E. Thompson, and J.F. Breuel. 1990. FIRST-SERVICE PREGNANCY RATE IN BEEF HEIFERS AS INFLUENCED BY 34:139–145.
- Burns, M.G., B.S. Buttrey, C.A. Dobbins, C.A. Martel, K.C. Olson, G.C. Lamb, and J.S. Stevenson. 2008. Evaluation of human chorionic gonadotropin as a replacement for gonadotropin-releasing hormone in ovulation-synchronization protocols before fixed timed artificial insemination in beef cattle. *Journal of Animal Science* 86:2539–2548. doi:10.2527/jas.2008-1122.
- Campanile, G., R. Di Palo, G. Neglia, D. Vecchio, B. Gasparini, A. Prandi, G. Galiero, and M.J. D’Occhio. 2007. Corpus luteum function and embryonic mortality in buffaloes treated with a GnRH agonist, hCG and progesterone. *Theriogenology* 67:1393–1398. doi:10.1016/j.theriogenology.2007.03.001.
- Chaffin, C.L., K.M. Schwinof, and R.L. Stouffer. 2001. Gonadotropin and steroid control of granulosa cell proliferation during the periovulatory interval in rhesus monkeys. *Biology of reproduction* 65:755–762.
- Chenault, J.R., D.D. Kratzer, R.A. Rzepkowski, and M.C. Goodwin. 1990. LH and FSH response of Holstein heifers to fertirelin acetate, gonadorelin and buserelin. *Theriogenology* 34:81–98. doi:10.1016/0093-691X(90)90579-I.
- Christenson, L.K., and R.L. Stouffer. 1996. Proliferation of microvascular endothelial cells in the primate corpus luteum during the menstrual cycle and simulated early pregnancy. *Endocrinology* 137:367–374.

- Dahlen, C.R., S.L. Bird, C. a Martel, K. Olson, J.S. Stevenson, and G.C. Lamb. 2010. Administration of human chorionic gonadotropin 7 days after fixed-time artificial insemination of suckled beef cows.. *Journal of Animal Science* 88:2337–45. doi:10.2527/jas.2009-2596.
- Demetrio, D.G.B., R.M. Santos, C.G.B. Demetrio, and J.L.M. Vasconcelos. 2007. Factors Affecting Conception Rates Following Artificial Insemination or Embryo Transfer in Lactating Holstein Cows. *Journal of Dairy Science* 90:5073–5082. doi:10.3168/jds.2007-0223.
- Denner, L., Y.H. Bodenburg, J. Jiang, G. Pagès, and R.J. Urban. 2010. Insulin-like growth factor-I activates extracellularly regulated kinase to regulate the p450 side-chain cleavage insulin-like response element in granulosa cells. *Endocrinology* 151:2819–2825.
- Diaz, F.J., L.E. Anderson, Y.-L. Wu, A. Rabot, S.-J. Tsai, and M.C. Wiltbank. 2002. Regulation of progesterone and prostaglandin F2 $\alpha$  production in the CL. *Molecular and cellular endocrinology* 191:65–80.
- Diaz, T., E.J. Schmitt, R.L. de la Sota, M.J. Thatcher, and W.W. Thatcher. 1998. Human chorionic gonadotropin-induced alterations in ovarian follicular dynamics during the estrous cycle of heifers.. *Journal of animal science* 76:1929–36.
- Dirandeh, E., A.R. Roodbari, and B. Shohreh. 2014. Effect of GnRH injection at day 6 and 12 after insemination on fertility of Holstein 2:125–131.
- Diskin, M.G., M.H. Parr, and D.G. Morris. 2012. Embryo death in cattle: An update. *Reproduction, Fertility and Development* 24:244–251. doi:10.1071/RD11914.
- Donaldson, L.E., and W. Hansel. 1965. Prolongation of Life Span of the Bovine Corpus Luteum by Single Injections of Bovine Luteinizing Hormone. *Journal of Dairy Science* 48:903–904. doi:10.3168/jds.S0022-0302(65)88359-X.
- Drew, S., and A. Peters. 1994. Effect of buserelin on pregnancy rates in dairy cows. *Veterinary Record* 134:267–269. doi:10.1136/vr.134.11.267.
- DuBay, K.M. 2010. Differential gene expression in the pregnant bovine corpus luteum during maternal recognition of pregnancy.
- Dubuc, J., T.F. Duffield, K.E. Leslie, J.S. Walton, and S.J. LeBlanc. 2012. Risk factors and effects of postpartum anovulation in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 95:1845–1854.

doi:10.3168/jds.2011-4781.

- Ealy, A.D., and Q.E. Yang. 2009. Control of interferon-tau expression during early pregnancy in ruminants. *American Journal of Reproductive Immunology* 61:95–106.
- Eduvie, L.Q., and B.E. Seguin. 1982. Corpus luteum function and pregnancy rate in lactating dairy cows given human chorionic gonadotropin at middiestrus. *Theriogenology* 17:415–422. doi:10.1016/0093-691X(82)90022-X.
- Edwards, D.P. 2005. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu. Rev. Physiol.* 67:335–376.
- Enders, A.C. 1973. Cytology of the corpus luteum.. *Biology of reproduction* 8:158–182.
- Ezashi, T., P. Das, R. Gupta, A. Walker, and R.M. Roberts. 2008. The role of homeobox protein distal-less 3 and its interaction with ETS2 in regulating bovine interferon-tau gene expression-synergistic transcriptional activation with ETS2. *Biology of reproduction* 79:115–124.
- Ezashi, T., A.D. Ealy, M.C. Ostrowski, and R.M. Roberts. 1998. Control of interferon- $\tau$  gene expression by Ets-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95:7882–7887.
- Fairchild, D.L., and J.L. Pate. 1989. Interferon- $\gamma$  induction of major histocompatibility complex antigens on cultured bovine luteal cells. *Biology of reproduction* 40:453–457.
- Farin, C.E., C.L. Moeller, H.R. Sawyer, F. Gamboni, and G.D. Niswender. 1986. Morphometric Analysis of Cell Types in the Ovine Corpus Luteum throughout the Estrous Cycle1. *Biology of Reproduction* 35:1299–1308. doi:10.1095/biolreprod35.5.1299.
- Firth, S.M., and R.C. Baxter. 2002. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrine reviews* 23:824–854.
- Fischer-Tenhagen, C., G. Thiele, W. Heuwieser, and B.A. Tenhagen. 2010. Efficacy of a treatment with hCG 4 days After AI to reduce pregnancy losses in lactating dairy cows after synchronized ovulation. *Reproduction in Domestic Animals* 45:468–472. doi:10.1111/j.1439-0531.2008.01249.x.
- Fleming, J.G.W., T.E. Spencer, S.H. Safe, and F.W. Bazer. 2006. Estrogen regulates transcription of the ovine oxytocin receptor gene through GC-rich SP1 promoter elements. *Endocrinology* 147:899–911.

- Ford, S.P., and F. Stormshak. 1978. Bovine ovarian and pituitary responses to PMS and GnRH administered during metestrus.. *Journal of animal science* 46:1701–6.
- Forde, N., F. Carter, T. Fair, M.A. Crowe, A.C.O. Evans, T.E. Spencer, F.W. Bazer, R. McBride, M.P. Boland, and P. O’gaora. 2009. Progesterone-regulated changes in endometrial gene expression contribute to advanced conceptus development in cattle. *Biology of reproduction* 81:784–794.
- Franco, M., P.M. Thompson, A.M. Brad, and P.J. Hansen. 2006. Effectiveness of administration of gonadotropin-releasing hormone at Days 11, 14 or 15 after anticipated ovulation for increasing fertility of lactating dairy cows and non-lactating heifers. *Theriogenology* 66:945–954. doi:10.1016/j.theriogenology.2005.12.014.
- Fricke, P.M., L.P. Reynolds, and D.A. Redmer. 1993. Effect of human chorionic gonadotropin administered early in the estrous cycle on ovulation and subsequent luteal function in cows.. *Journal of animal science* 71:1242–1246. doi:10.2527/1993.7151242x.
- Funston, R.N., R.J. Lipsey, T.W. Geary, A.J. Roberts, R.N. Funston, R.J. Lipsey, T.W. Geary, and A.J. Roberts. 2005. Effect of administration of human chorionic gonadotropin after artificial insemination on concentrations of progesterone and conception rates in beef heifers The online version of this article , along with updated information and services , is located on 1403–1405.
- Geary, T. 2005. Management strategies to reduce embryonic loss. *Range Beef Cow Symposium* 36.
- Geisert, R.D., G.L. Morgan, E.C. Short, and M.T. Zavy. 1992. Endocrine events associated with endometrial function and conceptus development in cattle. *Reproduction, Fertility and Development* 4:301–305. doi:10.1071/RD9920301.
- Girsh, E., R.A. Milvae, W. Wang, and R. Meidan. 1996. Effect of endothelin-1 on bovine luteal cell function: role in prostaglandin F<sub>2</sub>α-induced antisteroidogenic action. *Endocrinology* 137:1306–1312.
- Goissis, M.D., F.F. Bressan, A.B. Almeida, C.M. Bertan, and M. Binelli. 2004. Influence of an accessory corpus luteum (CL) on estradiol 17-(E<sub>2</sub>)-induced prostaglandin F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>) release in cattle. Page 125 in *In Anais do 15th International Congress on Animal Reproduction*.

- Gray, C.A., C.A. Abbey, P.D. Beremand, Y. Choi, J.L. Farmer, D.L. Adelson, T.L. Thomas, F.W. Bazer, and T.E. Spencer. 2006. Identification of endometrial genes regulated by early pregnancy, progesterone, and interferon tau in the ovine uterus. *Biology of reproduction* 74:383–394.
- Green, M.P., M.G. Hunter, and G.E. Mann. 2005. Relationships between maternal hormone secretion and embryo development on day 5 of pregnancy in dairy cows. *Animal Reproduction Science* 88:179–189. doi:10.1016/j.anireprosci.2004.12.007.
- Guzeloglu, A., F. Michel, and W.W. Thatcher. 2004. Differential effects of interferon- $\tau$  on the prostaglandin synthetic pathway in bovine endometrial cells treated with phorbol ester. *Journal of dairy science* 87:2032–2041.
- Hailu, B., B. Gebrekidan, G. Alemayehu, and T. Teklu. 2014. EFFECTS OF BUSERELIN ACETATE ON CONCEPTION RATE IN REPEAT BREEDING DAIRY CATTLE 35:47–49.
- Han, C.-S., N. Mathialagan, S.W. Klemann, and R.M. Roberts. 1997. Molecular cloning of ovine and bovine type I interferon receptor subunits from uteri, and endometrial expression of messenger ribonucleic acid for ovine receptors during the estrous cycle and pregnancy. *Endocrinology* 138:4757–4767.
- Hanlon, D.W., G.M. Jarratt, P.J. Davidson, A.J. Millar, and V.L. Douglas. 2005. The effect of hCG administration five days after insemination on the first service conception rate of anestrous dairy cows \$ 63:1938–1945. doi:10.1016/j.theriogenology.2004.09.002.
- Hansel, W., and K.H. Seifart. 1967. Maintenance of Luteal Function in the Cow. *Journal of Dairy Science* 50:1948–1958. doi:10.3168/jds.S0022-0302(67)87752-X.
- Hayashi, K., T.J. Acosta, B. Berisha, S. Kobayashi, M. Ohtani, D. Schams, and A. Miyamoto. 2003. Changes in prostaglandin secretion by the regressing bovine corpus luteum. *Prostaglandins & other lipid mediators* 70:339–349.
- Hazzard, T.M., and R.L. Stouffer. 2000. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 14:883–900.
- Herzog, K., M. Brockhan-Lüdemann, M. Kaske, N. Beindorff, V. Paul, H. Niemann, and H. Bollwein. 2010. Luteal blood flow is a more appropriate indicator for luteal function during the bovine estrous cycle than luteal size. *Theriogenology* 73:691–697.

doi:10.1016/j.theriogenology.2009.11.016.

Howard, H.J., and J.H. Britt. 1990. Prostaglandin F-2alpha causes regression of an hCG-induced corpus luteum before Day 5 of its lifespan in cattle. *J Reprod Fertil* 90:245–253.

doi:10.1530/jrf.0.0900245.

Howard, H.J., R.G. Scott, and J.H. Britt. 1990. Associations among progesterone, estradiol-17 $\beta$ , oxytocin and prostaglandin in cattle treated with hCG during diestrus to extend corpus luteum function. *Prostaglandins* 40:51–70. doi:10.1016/0090-6980(90)90056-2.

Howard, J.M., R. Manzo, J.C. Dalton, F. Frago, and A. Ahmadzadeh. 2006. Conception rates and serum progesterone concentration in dairy cattle administered gonadotropin releasing hormone 5 days after artificial insemination 95:224–233.

doi:10.1016/j.anireprosci.2005.10.010.

Huedo-Medina, T.B., J. Sánchez-Meca, F. Marín-Martínez, and J. Botella. 2006. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup>Index?. *Psychological Methods* 11:193–206.

doi:10.1037/1082-989X.11.2.193.

Hwang, D.H., S.H. Pool, R.W. Rorie, M. Boudreau, and R.A. Godke. 1988. Transitional changes in arachidonic acid metabolism by bovine embryos at different developmental stages.

*Prostaglandins* 35:387–402.

Hwang et al., 2008. 2008. Effects of hCG Treatment on the Pregnancy Rates and Progesterone Concentrations in Hanwoo Recipients with SCNT Embryos. *Journal of Embryo Transfer*. 23:177–181.

Imakawa, K., M. Kim, F. Matsuda-Minehata, S. Ishida, M. Iizuka, M. Suzuki, K. Chang, S.E. Echtenkamp, and R.K. Christenson. 2006. Regulation of the ovine interferon-tau gene by a blastocyst-specific transcription factor, Cdx2. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research* 73:559–567.

Inskeep, E.K., and R.A. Dailey. 2005. Embryonic death in cattle. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 21:437–461. doi:10.1016/j.cvfa.2005.02.002.

Jaiswal, R.S., J. Singh, L. Marshall, and G.P. Adams. 2009. Repeatability of 2-wave and 3-wave patterns of ovarian follicular development during the bovine estrous cycle. *Theriogenology* 72:81–90. doi:10.1016/j.theriogenology.2009.02.014.

Jameson, J.L., and A.N. Hollenberg. 1993. Regulation of chorionic gonadotropin gene

- expression. *Endocrine Reviews* 14:203–221. doi:10.1210/edrv-14-2-203.
- Jaswal, R.S., and M. Singh. 2013. The effect of administration of gonadotropin releasing hormone analogue at estrus or during luteal phase on reproductive performance of dairy cows maintained under sub-temperate climate. *Iranian Journal of Veterinary Research* 14:57–60.
- Jeong, J.K., I.S. Choi, H.G. Kang, T.Y. Hur, and I.H. Kim. 2016. Effects of gonadotropin-releasing hormone administration or a controlled internal drug-releasing insert after timed artificial insemination on pregnancy rates of dairy cows. *Journal of Veterinary Science* 17:577–582. doi:10.4142/jvs.2016.17.4.577.
- Jobst, S.M., R.L. Nebel, M. McGilliard, and K.D. Pelzer. 2000. Evaluation of Reproductive Performance in Lactating Dairy Cows with Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ , Gonadotropin-Releasing Hormone, and Timed Artificial Insemination. *Journal of Dairy Science* 83:2366–2372. doi:10.3168/jds.S0022-0302(00)75125-3.
- Johnson, D.G., and C.L. Walker. 1999. Cyclins and cell cycle checkpoints. *Annual review of pharmacology and toxicology* 39.
- Jubb, T.F., D. Abhayaratnet, J. Malmos, and G.A. Anderson. 1990. Failure of an intramuscular injection of an analogue of gonadotrophin-releasing hormone 11 to 13 days after insemination to increase pregnancy rates in dairy cattle 359–361.
- Juengel, J.L., T.M. Nett, R. V Anthony, and G.D. Niswender. 1997. Effects of luteotropic and luteolytic hormones on expression of mRNA encoding insulin-like growth factor I and growth hormone receptor in the ovine corpus luteum. *Journal of reproduction and fertility* 110:291–298.
- Kähn, W., and D. Volkmann. 2004. *Veterinary Reproductive Ultrasonography*. Schlütersche.
- Kastelic, J.P., D.R. Bergfelt, and O.J. Ginther. 1990. Relationship between ultrasonic assessment of the corpus luteum and plasma progesterone concentration in heifers. *Theriogenology* 33:1269–1278. doi:10.1016/0093-691X(90)90045-U.
- Kendall, N.R., A.P.F. Flint, and G.E. Mann. 2009. Incidence and treatment of inadequate postovulatory progesterone concentrations in repeat breeder cows. *The Veterinary Journal* 181:158–162. doi:10.1016/j.tvjl.2008.02.015.
- Kharche, S.D., and S.K. Srivastava. 2007. Dose dependent effect of GnRH analogue on

- pregnancy rate of repeat breeder crossbred cows 99:196–201.  
doi:10.1016/j.anireprosci.2006.05.006.
- Khoramian, B., N. Farzaneh, M.T. Garoussi, and M. Mohri. 2011. Research in Veterinary Science Comparison of the effects of gonadotropin-releasing hormone , human chorionic gonadotropin or progesterone on pregnancy per artificial insemination in repeat-breeder dairy cows. *Research in Veterinary Science* 90:312–315. doi:10.1016/j.rvsc.2010.05.025.
- Kittok, R.J., J.H. Britt, and E.M. Convey. 1973. Endocrine response after GnRH in luteal phase cows and cows with ovarian follicular cysts.. *Journal of animal science* 37:985–989.  
doi:10.2527/jas1973.374985x.
- Knobil, E. 2006. *Knobil and Neill’s Physiology of Reproduction*. Gulf Professional Publishing.
- Korzekwa, A.J., M. Shuko, J. Jaroszewski, I. Wocławek-Potocka, K. Okuda, and D.J. Skarzynski. 2006. Nitric oxide induces programmed cell dead in the bovine corpus luteum: mechanism of action. *J Reprod Dev* 52:353–361.
- Kotwica, J., D. Skarzynski, J. Mlynarczuk, and R. Rekawiecki. 2003. Role of prostaglandin E2 in basal and noradrenaline-induced progesterone secretion by the bovine corpus luteum. *Prostaglandins & other lipid mediators* 70:351–359.
- Kumar, R.A.J., and E.B. Thompson. 2003. Transactivation functions of the N-terminal domains of nuclear hormone receptors: protein folding and coactivator interactions. *Molecular Endocrinology* 17:1–10.
- Lajili, H., P. Humblot, and M. Thibier. 1991. Effect of PG F2 alpha treatment on conception rates of dairy cows treated with a GnRH agonist 12 to 14 days after Artificial Insemination. *Theriogenology* 36:335–347. doi:10.1016/0093-691X(91)90391-P.
- Lattoo, M.Z., S. Prasad, H.P. Gupta, and A. Hussain. 2013. Effect of Post - Mating GnRH Treatment on Serum P Progesterone Profile and Conception Rate in Buffaloes 3:83–90.
- Leslie, K.E., W.T.K. Bosu, K. Lissemore, and D. Kelton. 1986. The effects of gonadotrophin releasing hormone administration four days after insemination on first-service conception rates and corpus luteum function in dairy cows. *Canadian Journal of Veterinary Research* 50:184–187.
- Lewis, G.S., D.W. Caldwell, C.E.R. Jr., H.H. Dowlen, and J.R. Owen. 1990. Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone and Human Chorionic Gonadotropin on Pregnancy Rate

- in Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science* 73:66–72.  
doi:[http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(90\)78647-X](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(90)78647-X).
- Liebermann, J., and D. Schams. 1994. Actions of somatotrophin on oxytocin and progesterone release from the microdialysed bovine corpus luteum in vitro. *Journal of endocrinology* 143:243–250.
- Lokhande, S., C. Massenot, P. Humblot, and M. Thibier. 1982. Lack of luteolytic effect of gonadotropin releasing hormone (GnRH) with therapeutic and repeated doses in dairy cows.. *Annales de recherches veterinaires. Annals of veterinary research* 12:353–62.
- Lonergan, P. 2011. Influence of progesterone on oocyte quality and embryo development in cows. *Theriogenology* 76:1594–1601. doi:10.1016/j.theriogenology.2011.06.012.
- de los Santos-Valadez, S., G.E. Seidel, and R.P. Elsdén. 1982. Effect of HCG on pregnancy rates in bovine embryo transfer recipients. *Theriogenology* 17:85. doi:10.1016/0093-691X(82)90129-7.
- Luck, M.R., and Y. Zhao. 1993. Identification and measurement of collagen in the bovine corpus luteum and its relationship with ascorbic acid and tissue development. *Journal of reproduction and fertility* 99:647–652.
- Lucy, M.C. 2001. Reproductive Loss in High-Producing Dairy Cattle: Where Will It End?. *Journal of Dairy Science* 84:1277–1293. doi:10.3168/jds.S0022-0302(01)70158-0.
- Lucy, M.C., J.D. Savio, L. Badinga, R.L. De La Sota, and W.W. Thatcher. 1992. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *Journal of animal science* 70:3615–3626.
- Machado, R., J.C.B. Silva, R.T. Barbosa, C. Niemeyer, and M. Binelli. 2006. Taxas de prenhez em receptoras após suplementação com GnRH e hCG. *Acta Scientiae Veterinariae* 34, Supl.:s533.
- MacMillan, K.L., A.M. Day, V.K. Taufa, M. Gibb, and M.G. Pearce. 1985. Effects of an agonist of gonadotrophin releasing hormone in cattle. I. Hormone concentrations and oestrous cycle length. *Animal Reproduction Science* 8:203–212. doi:10.1016/0378-4320(85)90025-9.
- Macmillan, K.L., V.K. Taufa, and A.M. Day. 1986. Effects of an agonist of gonadotrophin releasing hormone (Buserelin) in cattle. III. Pregnancy rates after a post-insemination injection during metoestrus or dioestrus. *Animal Reproduction Science* 11:1–10. doi:10.1016/0378-4320(86)90096-5.

- Maillo, V., P. Duffy, L. O'Hara, C. De Frutos, A.K. Kelly, P. Lonergan, and D. Rizos. 2014. Effect of hCG administration during corpus luteum establishment on subsequent corpus luteum development and circulating progesterone concentrations in beef heifers. *Reproduction, Fertility and Development* 26:367–374. doi:10.1071/RD12353.
- Mann, G.E. 2009. Corpus luteum size and plasma progesterone concentration in cows. *Animal Reproduction Science* 115:296–299. doi:10.1016/j.anireprosci.2008.11.006.
- Mann, G.E., M.D. Fray, and G.E. Lamming. 2006. Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon- $\tau$  production in the cow. *Veterinary Journal* 171:500–503. doi:10.1016/j.tvjl.2004.12.005.
- Mann, G.E., and G.E. Lamming. 2001. Relationship between maternal endocrine environment, early embryo development and inhibition of the luteolytic mechanism in cows. *Reproduction* 121:175–180. doi:10.1530/rep.0.1210175.
- Martin, T.L., L. V. Swanson, L.H. Appell, K.E. Rowe, and F. Stormshak. 1990. Response of the bovine corpus luteum to increased secretion of luteinizing hormone induced by exogenous gonadotropin releasing hormone. *Domestic Animal Endocrinology* 7:27–34. doi:10.1016/0739-7240(90)90051-Z.
- McCracken, J.A., E.E. Custer, J.A. Eldering, and A.G. Robinson. 1996. The central oxytocin pulse generator: a pacemaker for the ovarian cycle.. *Acta neurobiologiae experimentalis* 56:819–832.
- McCracken, J.A., E.E. Custer, and J.C. Lamsa. 1999. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiological reviews* 79:263–323.
- McDermott, J.M., W.W. Thatcher, J.M. Drost, M., Martin, and D.J. Putney. 1986. Effects of hCG on cycle length, response to PGF $2\alpha$ , and pregnancy rate in dairy cattle. *Journal of Animal Science* 63:354.
- Mendonça, L.G.D., F.M. Mantelo, and J.S. Stevenson. 2017. Fertility of lactating dairy cows treated with gonadotropin-releasing hormone at AI, 5 days after AI, or both, during summer heat stress. *Theriogenology* 91:9–16. doi:10.1016/j.theriogenology.2016.11.032.
- Michael, D.D., I.M. Alvarez, O.M. Ocón, A.M. Powell, N.C. Talbot, S.E. Johnson, and A.D. Ealy. 2006a. Fibroblast growth factor-2 is expressed by the bovine uterus and stimulates interferon- $\tau$  production in bovine trophectoderm. *Endocrinology* 147:3571–3579.

- Michael, D.D., S.K. Wagner, O.M. Ocón, N.C. Talbot, J.A. Rooke, and A.D. Ealy. 2006b. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating-Factor Increases Interferon- $\tau$  Protein Secretion in Bovine Trophectoderm Cells. *American Journal of Reproductive Immunology* 56:63–67.
- Milvae, R.A., H.W. Alila, S.L. Bushmich, and W. Hansel. 1991. Bovine corpus luteum function after removal of granulosa cells from the preovulatory follicle. *Domestic animal endocrinology* 8:439–443.
- Milvae, R.A., B.D. Murphy, and W. Hansel. 1984. Prolongation of the Bovine Estrous Cycle with a Gonadotropin-Releasing Hormone Analog. *Biology of Reproduction* 31:664–670. doi:10.1095/biolreprod31.4.664.
- Miyamoto, A., K. Shirasuna, and K. Sasahara. 2009. Local regulation of corpus luteum development and regression in the cow: impact of angiogenic and vasoactive factors. *Domestic animal endocrinology* 37:159–169.
- Miyamoto, A., K. Shirasuna, M.P.B. Wijayagunawardane, S. Watanabe, M. Hayashi, D. Yamamoto, M. Matsui, and T.J. Acosta. 2005. Blood flow: a key regulatory component of corpus luteum function in the cow. *Domestic animal endocrinology* 29:329–339.
- Moody, E.L., and W. Hansel. 1971. Effect of pretreating heifers with human chorionic gonadotropin and estradiol on subsequent in vitro luteal tissue progesterone biosynthesis.. *Journal of animal science* 33:1032–7.
- De Moraes, A.A.S., F.F. Paula-Lopes, N. Chegini, and P.J. Hansen. 1999. Localization of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the bovine reproductive tract. *Journal of reproductive immunology* 42:135–145.
- Muir, M.R., A. Stannett, J.E. Offer, P.J.H. Ball, C. Taylor, and D.N. Logue. 1998. Oestrus synchronisation combined with buserelin administration in beef cattle. *Veterinary Record* 143:143–144. doi:10.1136/vr.143.5.143.
- Murdoch, W.J. 1996. Microtubular dynamics in granulosa cells of periovulatory follicles and granulosa-derived (large) lutein cells of sheep: relationships to the steroidogenic folliculo-luteal shift and functional luteolysis. *Biology of reproduction* 54:1135–1140.
- Musilová, D., J. Bartoněk, S. Čech, T. Páleník, and R. Doležel. 2014a. Induction of accessory corpus luteum in cows by gonadotropin-releasing hormone administrated after

- insemination. *Acta Veterinaria Brno* 83:107–111. doi:10.2754/avb201483020107.
- Musilová, D., J. Bartoněk, S. Čech, T. Páleník, and R. Doležel. 2014b. Induction of accessory corpus luteum in cows by gonadotropin-releasing hormone administrated after insemination Over the past five decades the pregnancy rate in dairy cows rapidly decreased while milk production increased ( Walsh et al . 2011 ). *Early emb* 107–111. doi:10.2754/avb201483020107.
- Nakao, T., M. Tomita, H. Kanbayashi, H. Takagi, T. Abe, Y. Takeuchi, H. Ochiai, M. Moriyoshi, and K. Kawata. 1992. Comparisons of several dosages of a GnRH analog with the standard dose of hCG in the treatment of follicular cysts in dairy cows. *Theriogenology* 38:137–145. doi:10.1016/0093-691X(92)90225-G.
- Nascimento, A.B., R.W. Bender, A.H. Souza, H. Ayres, R.R. Araujo, and J.N. Guenther. 2013. Effect of treatment with human chorionic gonadotropin on day 5 after timed artificial insemination on fertility of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 96:2873–2882. doi:10.3168/jds.2012-5895.
- Niswender, G.D. 2002. Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reproduction* 123:333–339.
- Niswender, G.D., J.L. Juengel, P.J. Silva, M.K. Rollyson, and E.W. McIntush. 2000. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiological reviews* 80:1–29.
- Niswender, G.D., L.E. Reichert, A.R. Midgley, and A. V. Nalbandov. 1969. Radioimmunoassay for bovine and ovine luteinizing hormone.. *Endocrinology* 84:1166–1173. doi:10.1210/endo-84-5-1166.
- Niswender, G.D., R.H. Schwall, T.A. Fitz, C.E. Farin, and H.R. Sawyer. 1985. Regulation of luteal function in domestic ruminants: new concepts.. *Recent progress in hormone research* 41:101–51.
- Okuda, K., Y. Miyamoto, and D.J. Skarzynski. 2002. Regulation of endometrial prostaglandin F2 $\alpha$  synthesis during luteolysis and early pregnancy in cattle. *Domestic animal endocrinology* 23:255–264.
- Oliveira, J.F., L.E. Henkes, R.L. Ashley, S.H. Purcell, N.P. Smirnova, D.N.R. Veeramachaneni, R. V. Anthony, and T.R. Hansen. 2008. Expression of Interferon (IFN)-Stimulated Genes in

- Extrauterine Tissues during Early Pregnancy in Sheep Is the Consequence of Endocrine IFN- $\tau$  Release from the Uterine Vein. *Endocrinology* 149:1252–1259. doi:10.1210/en.2007-0863.
- Pandey, A.K., G.S. Dhaliwal, S.P.S. Ghuman, and S.K. Agarwal. 2015. Impact of buserelin acetate or hCG administration on day 5 post-ovulation on subsequent luteal profile and conception rate in Murrah buffalo (*Bubalus bubalis*). *Animal Reproduction Science* 162:80–87. doi:10.1016/j.anireprosci.2015.09.013.
- Penny, L.A., D. Armstrong, T.A. Bramley, R. Webb, R.A. Collins, and E.D. Watson. 1999. Immune cells and cytokine production in the bovine corpus luteum throughout the oestrous cycle and after induced luteolysis. *Journal of reproduction and fertility* 115:87–96.
- Pescador, N., K. Soumano, D.M. Stocco, C.A. Price, and B.D. Murphy. 1996. Steroidogenic acute regulatory protein in bovine corpora lutea. *Biology of reproduction* 55:485–491.
- Peters, A.R., T. Martinez, and A.J.C. Cook. 2001. A meta-analysis of studies of the effect of GnRH 11-14 days after insemination on pregnancy rates in cattle. *BSAP Occasional Publication* 26:457–459.
- Peters, A.R., T.A. Martinez, and A.J.C. Cook. 2000. A meta-analysis of studies of the effect of GnRH 11-14 days after insemination on pregnancy rates in cattle. *Theriogenology* 54:1317–1326. doi:10.1016/S0093-691X(00)00438-6.
- Picard-Hagen, N., G. Lhermie, S. Florentin, D. Merle, P. Frein, and V. Gayrard. 2015. Effect of gonadorelin, lecirelin, and buserelin on LH surge, ovulation, and progesterone in cattle. *Theriogenology* 84:177–183. doi:10.1016/j.theriogenology.2015.03.004.
- Pierson, R.A., and O.J. Ginther. 1984. Ultrasonography of the bovine ovary.. *Theriogenology* 21:495–504.
- Portaluppi et al. 2006. Ovarian responses and conception rates in response to gNrh , Hcg , and progesterone. *Dairy Research* 0. doi:https://doi.org/10.4148/2378-5977.3155.
- Price, C.A., and P.D. Carrière. 2004. Alternate two- and three-follicle wave interovulatory intervals in Holstein heifers monitored for two consecutive estrous cycles. *Canadian Journal of Animal Science* 84:145–147. doi:doi:10.4141/A03-094.
- Price, C.A., and R. Webb. 1989. Ovarian response to hCG treatment during the oestrous cycle in heifers.. *Journal of reproduction and fertility* 86:303–8.

- Pritchard, J.Y., F.N. Schrick, and E.K. Inskeep. 1994. Relationship of pregnancy rate to peripheral concentrations of progesterone and estradiol in beef cows. *Theriogenology* 42:247–259. doi:10.1016/0093-691X(94)90269-0.
- Rajamahendran, R., and P.C. Sianangama. 1992. Effect of human chorionic gonadotrophin on dominant follicles in cows: formation of accessory corpora lutea, progesterone production and pregnancy rates.. *Journal of reproduction and fertility* 95:577–584. doi:10.1530/jrf.0.0950577.
- Reeves, J.J., A. Arimura, and A. V. Schally. 1971. Pituitary responsiveness to purified luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) at various stages of the estrous cycle in sheep.. *Journal of animal science* 32:123–131.
- Rekawiecki, R., and J. Kotwica. 2006. Molecular regulation of progesterone (P4) synthesis within the bovine corpus luteum (CL). Page 356 in *REPRODUCTION IN DOMESTIC ANIMALS*. BLACKWELL PUBLISHING 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXON, ENGLAND.
- Rekawiecki, R., M.K. Kowalik, D. Slonina, and J. Kotwica. 2008. Regulation of progesterone synthesis and action in bovine corpus luteum. *J Physiol Pharmacol* 59:75–89.
- De Rensis, F., F. López-Gatius, I. García-Ispuerto, and M. Techakumpu. 2010. Clinical use of human chorionic gonadotropin in dairy cows: An update. *Theriogenology* 73:1001–1008. doi:10.1016/j.theriogenology.2009.11.027.
- De Rensis, F., P. Marconi, T. Capelli, F. Gatti, F. Facciolongo, S. Franzini, and R.J. Scaramuzzi. 2002. Fertility in postpartum dairy cows in winter or summer following estrus synchronization and fixed time AI after the induction of an LH surge with GnRH or hCG. *Theriogenology* 58:1675–1687.
- De Rensis, F., R. Valentini, F. Gorrieri, E. Bottarelli, and F. Lopez-Gatius. 2008. Inducing ovulation with hCG improves the fertility of dairy cows during the warm season. *Theriogenology* 69:1077–1082. doi:10.1016/j.theriogenology.2008.01.020.
- Rettmer, I., J.S. Stevenson, and L.R. Corah. 1992. Pregnancy rates in beef cattle after administering a GnRH agonist 11 to 14 days after insemination.. *Journal of animal science* 70:7–12. doi:10.2527/1992.7017.
- Rhinehart, J.D., M.J. Starbuck-Clemmer, J.A. Flores, R.A. Milvae, J. Yao, D.H. Poole, and E.K.

- Inskip. 2009. Low peripheral progesterone and late embryonic/early fetal loss in suckled beef and lactating dairy cows. *Theriogenology* 71:480–490.  
doi:10.1016/j.theriogenology.2008.07.031.
- Rizos, D., S. Scully, A.K. Kelly, A.D. Ealy, R. Moros, P. Duffy, A. Al Naib, N. Forde, and P. Lonergan. 2012. Effects of human chorionic gonadotrophin administration on Day 5 after oestrus on corpus luteum characteristics, circulating progesterone and conceptus elongation in cattle. *Reproduction, Fertility and Development* 24:472–481. doi:10.1071/RD11139.
- Roberts, R.M., J.C. Cross, and D.W. Leaman. 1992. Interferons as hormones of pregnancy. *Endocrine Reviews* 13:432–452.
- Robinson, N. a, K.E. Leslie, and J.S. Walton. 1989. Effect of treatment with progesterone on pregnancy rate and plasma concentrations of progesterone in Holstein cows.. *Journal of dairy science* 72:202–7. doi:10.3168/jds.S0022-0302(89)79098-6.
- Robinson, R.S., A.J. Hammond, D.C. Wathes, M.G. Hunter, and G.E. Mann. 2008. Corpus luteum–endometrium–embryo interactions in the dairy cow: underlying mechanisms and clinical relevance. *Reproduction in Domestic Animals* 43:104–112.
- Robinson, R.S., G.E. Mann, G.E. Lamming, and D.C. Wathes. 1999. The effect of pregnancy on the expression of uterine oxytocin, oestrogen and progesterone receptors during early pregnancy in the cow. *Journal of Endocrinology* 160:21–33. doi:10.1677/joe.0.1600021.
- Robinson, R.S., G.E. Mann, G.E. Lamming, and D.C. Wathes. 2001. Expression of oxytocin, oestrogen and progesterone receptors in uterine biopsy samples throughout the oestrous cycle and early pregnancy in cows. *Reproduction* 122:965–979. doi:10.1530/rep.0.1220965.
- Rodger, L.D., and F. Stormshak. 1986. Gonadotropin-releasing hormone-induced alteration of bovine corpus luteum function.. *Biology of reproduction* 35:149–56.
- Rossetti, R.C., A. Perdigão, F.S. Mesquita, M.S. Filho, and G.P. Nogueira. 2011. Effects of flunixin meglumine , recombinant bovine somatotropin and / or human chorionic gonadotropin on pregnancy rates in Nelore cows. *THE* 76:751–758.  
doi:10.1016/j.theriogenology.2011.04.008.
- Rueda, B.R., I.R. Hendry, W.J. Hendry III, F. Stormshak, O.D. Slayden, and J.S. Davis. 2000. Decreased progesterone levels and progesterone receptor antagonists promote apoptotic cell death in bovine luteal cells. *Biology of reproduction* 62:269–276.

- Rueda, B.R., K.I. Tilly, T.R. Hansen, P.B. Hoyer, and J.L. Tilly. 1995. Expression of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in the bovine corpus luteum: evidence supporting a role for oxidative stress in luteolysis. *Endocrine* 3:227–232.
- Ryan, D.P., S. Snijders, T. Condon, M. Greal, J. Sreenan, and K.J. O’Farrell. 1994. Endocrine and ovarian responses and pregnancy rates in dairy cows following the administration of a gonadotrophin releasing hormone analog at the time of artificial insemination or at mid-cycle post insemination. *Animal Reproduction Science* 34:179–191. doi:10.1016/0378-4320(94)90015-9.
- Sakumoto, R., M. Vermehren, R.A.-M. Kenngott, K. Okuda, and F. Sinowatz. 2010. Changes in the levels of progesterone receptor mRNA and protein in the bovine corpus luteum during the estrous cycle. *Journal of Reproduction and Development* 56:219–222.
- Salfen, B.E., J.R. Cresswell, Z.Z. Xu, B. Bao, and H. a Garverick. 1999. Effects of the presence of a dominant follicle and exogenous oestradiol on the duration of the luteal phase of the bovine oestrous cycle. *Journal of reproduction and fertility* 115:15–21. doi:10.1530/jrf.0.1150015.
- Santos, J.E., W.W. Thatcher, L. Pool, M.W. Overton, J.E.P. Santos, W.W. Thatcher, L. Pool, and M.W. Overton. 2001a. Effect of human chorionic gonadotropin on luteal function and reproductive performance of high-producing lactating Holstein dairy cows The online version of this article , along with updated information and services , is located on the World Wide Web at : 2881–2894.
- Santos, J.E.P., T.R. Bilby, W.W. Thatcher, C.R. Staples, and F.T. Silvestre. 2008. Long Chain Fatty Acids of Diet as Factors Influencing Reproduction in Cattle. *Reproduction in Domestic Animals* 43:23–30. doi:10.1111/j.1439-0531.2008.01139.x.
- Santos, J.E.P., W.W. Thatcher, L. Pool, and M.W. Overton. 2001b. Effect of human chorionic gonadotropin on luteal function and reproductive performance of high-producing lactating Holstein dairy cows. *Journal of Animal Science* 79:2881–2894.
- Sartori, R., P.M. Fricke, J.C.P. Ferreira, O.J. Ginther, and M.C. Wiltbank. 2001. Follicular Deviation and Acquisition of Ovulatory Capacity in Bovine Follicles1. *Biology of Reproduction* 65:1403–1409. doi:10.1095/biolreprod65.5.1403.
- Sauerwein, H., A. Miyamoto, J. Günther, H.H.D. Meyer, and D. Schams. 1992. Binding and action of insulin-like growth factors and insulin in bovine luteal tissue during the oestrous

- cycle. *Journal of reproduction and fertility* 96:103–115.
- Schallenberger, E., D. Schams, and H.H. Meyer. 1989. Sequences of pituitary, ovarian and uterine hormone secretion during the first 5 weeks of pregnancy in dairy cattle. *Journal of reproduction and fertility. Supplement* 37:277–286.
- Schally, A. V., C.Y. Bowers, W.F. White, and A.I. Cohen. 1967. Purification and in vivo and in vitro studies with porcine luteinizing hormone-releasing factor (LRF). *Endocrinology* 81:77–87. doi:10.1210/endo-81-1-77.
- Schams, D., B. Berisha, T. Neuvians, W. Amselgruber, and W.-D. Kraetzel. 2003. Real-time changes of the local vasoactive peptide systems (angiotensin, endothelin) in the bovine corpus luteum after induced luteal regression. *Molecular Reproduction and Development* 65:57–66. doi:10.1002/mrd.10257.
- Schemm, S.R., D.R. Deaver, L.C. Griel Jr, and L.D. Muller. 1990. Effects of recombinant bovine somatotropin on luteinizing hormone and ovarian function in lactating dairy cows. *Biology of reproduction* 42:815–821.
- Schmitt, E.J., T. Diaz, C.M. Barros, R.L. De Sota, M. Drost, E.W. Fredriksson, R. Thorner, W.W. Thatcher, E.W. Fredriksson, C.R. Staples, R. Thorner, and W.W. Thatcher. 1996a. Differential response of the luteal phase and fertility in cattle following ovulation of the first-wave follicle with human chorionic gonadotropin or an agonist of gonadotropin-releasing hormone The online version of this article , along with updated info 1074–1083.
- Schmitt, É.J.P., C.M. Barros, P.A. Fields, M.J. Fields, T. Diaz, J.M. Kluge, and W.W. Thatcher. 1996b. A Cellular and Endocrine Characterization of the Original and Induced Corpus Luteum after Administration of a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist or Human Chorionic Gonadotropin on Day Five of the Estrous Cycle. *Journal of Animal Science* 74:1915–1929. doi:10.2527/1996.7481915x.
- Schmitt, É.J.P., T. Diaz, C.M. Barros, R.L. De La Sota, M. Drost, E.W. Fredriksson, C.R. Staples, R. Thorner, and W.W. Thatcher. 1996c. Differential Response of the Luteal Phase and Fertility in Cattle Following Ovulation of the First-Wave Follicle with Human Chorionic Gonadotropin or an Agonist of Gonadotropin-Releasing Hormone. *Journal of Animal Science* 74:1074–1083. doi:10.2527/1996.7451074x.
- Schmitt, É.J.P., T. Diaz, M. Drost, and W.W. Thatcher. 1996d. Use of a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist or Human Chorionic Gonadotropin for Timed Insemination in Cattle.

- Journal of Animal Science 74:1084–1091. doi:10.2527/1996.7451084x.
- Schwarzer, G., J.R. Carpenter, and G. Rücker. 2015a. *Meta-Analysis with R. Use R!* Springer International Publishing, Cham.
- Schwarzer, G., J.R. Carpenter, and G. Rücker. 2015b. *Heterogeneity and meta-regression.* Springer.
- Shabankareh, H.K., M. Zandi, and M. Ganjali. 2010. First Service Pregnancy Rates Following Post-AI Use of hCG in Ovsynch and Heatsynch Programmes in Lactating Dairy Cows 716:711–716. doi:10.1111/j.1439-0531.2008.01339.x.
- Shams-Esfandabadi, N., A. Shirazi, P. Mirshokrai, and M. Bonyadian. 2007. Influence of hCG administration after AI on conception rates and serum progesterone concentration in cattle. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 10:2709–2713. doi:10.3923/pjbs.2007.2709.2713.
- Shaw, D.W., and J.H. Britt. 1995. Concentrations of tumor necrosis factor  $\alpha$  and progesterone within the bovine corpus luteum sampled by continuous-flow microdialysis during luteolysis in vivo. *Biology of reproduction* 53:847–854.
- Sheldon, I.M., and H. Dobson. 1993. Effects of gonadotrophin releasing hormone administered 11 days after insemination on the pregnancy rates of cattle to the first and later services. *Veterinary Record* 133:160–163. doi:10.1136/vr.133.7.160.
- Shelton, K., M.F. Gayerie De Abreu, M.G. Hunter, T.J. Parkinson, and G.E. Lamming. 1990. Luteal inadequacy during the early luteal phase of subfertile cows.. *Journal of reproduction and fertility* 90:1–10. doi:10.1530/jrf.0.0900001.
- Shibaya, M., A. Matsuda, T. Hojo, T.J. Acosta, and K. Okuda. 2007. Expressions of estrogen receptors in the bovine corpus luteum: cyclic changes and effects of prostaglandin F $2\alpha$  and cytokines. *Journal of Reproduction and Development* 53:1059–1068.
- Shipley, S.K., J.W. Fuquay, A.E. Smith, and M.J. Stuart. 1988. Response of dairy heifers to Prostaglandin F $2\alpha$  after treatment with human chorionic gonadotropin1. *Theriogenology* 29:743–749. doi:10.1016/S0093-691X(88)80018-9.
- Silvia, W.J., J.S. Ottobre, and E.K. Inskeep. 1984. Concentrations of prostaglandins E $2$ , F $2\alpha$  and 6-keto-prostaglandin F $1\alpha$  in the utero-ovarian venous plasma of nonpregnant and early pregnant ewes. *Biology of reproduction* 30:936–944.

- Skarzynski, D.J., M.M. Bah, K.M. Deptula, I. Woclawek-Potocka, A. Korzekwa, M. Shibaya, W. Pilawski, and K. Okuda. 2003. Roles of tumor necrosis factor- $\alpha$  of the estrous cycle in cattle: an in vivo study. *Biology of reproduction* 69:1907–1913.
- Skarzynski, D.J., G. Ferreira-Dias, and K. Okuda. 2008. Regulation of luteal function and corpus luteum regression in cows: hormonal control, immune mechanisms and intercellular communication. *Reproduction in Domestic Animals* 43:57–65.
- Smith, M.F., E.W. McIntush, and G.W. Smith. 1994. Mechanisms associated with corpus luteum development.. *Journal of animal science* 72:1857–1872.
- Spencer, T.E., T.L. Ott, and F.W. Bazer. 1998. Expression of interferon regulatory factors one and two in the ovine endometrium: effects of pregnancy and ovine interferon tau. *Biology of reproduction* 58:1154–1162.
- Spicer, L.J., J.L. Voge, and D.T. Allen. 2004. Insulin-like growth factor-II stimulates steroidogenesis in cultured bovine thecal cells. *Molecular and cellular endocrinology* 227:1–7.
- Starbuck, G. 1999. The importance of progesterone during early pregnancy in the dairy cow. *Cattle Practice* 7:397–399.
- Starbuck, G., A. Darwash, G. Mann, and G. Lamming. 2001. The detection and treatment of post insemination progesterone insufficiency in dairy cows. *BSAS Occasional ...* 38–41.
- Sterry, R.A., M.L. Welle, and P.M. Fricke. 2006. Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone After First Timed Artificial Insemination Improves Fertility in Noncycling Lactating Dairy Cows 4237–4245.
- Stevenson, J.S., Y. Kobayashi, and K.E. Thompson. 1999. Reproductive Performance of Dairy Cows in Various Programmed Breeding Systems Including OvSynch and Combinations of Gonadotropin-Releasing Hormone and Prostaglandin F $2\alpha$ . *Journal of Dairy Science* 82:506–515. doi:10.3168/jds.S0022-0302(99)75261-6.
- Stevenson, J.S., A.P. Phatak, I. Rettmer, and R.E. Stewart. 1993. Postinsemination Administration of Receptal: Follicular Dynamics, Duration of Cycle, Hormonal Responses, and Pregnancy Rates. *J. Dairy Sci.* 76:2536–2547. doi:10.3168/jds.S0022-0302(93)77589-X.
- Stevenson, J.S., M.A. Portaluppi, D.E. Tenhouse, A. Lloyd, D.R. Eborn, S. Kacuba, and J.M.

- DeJarnette. 2007. Interventions After Artificial Insemination: Conception Rates, Pregnancy Survival, and Ovarian Responses to Gonadotropin-Releasing Hormone, Human Chorionic Gonadotropin, and Progesterone. *Journal of Dairy Science* 90:331–340. doi:10.3168/jds.S0022-0302(07)72634-6.
- Stevenson, J.S., and S.L. Pulley. 2012. Characteristics and retention of luteal structures, extended postinsemination cycle, progesterone, and pregnancy-specific protein B in serum after human chorionic gonadotropin treatment of dairy cows<sup>1</sup>. *Journal of Dairy Science* 95:4396–4409. doi:10.3168/jds.2011-5286.
- Stevenson, J.S., S.M. Tiffany, and E.K. Inskeep. 2008. Maintenance of Pregnancy in Dairy Cattle After Treatment with Human Chorionic Gonadotropin or Gonadotropin-Releasing Hormone. *Journal of Dairy Science* 91:3092–3101. doi:10.3168/jds.2008-1027.
- Stormshak, F., and C. V Bishop. 2008. Board-invited review: estrogen and progesterone signaling: genomic and nongenomic actions in domestic ruminants. *Journal of animal science* 86:299–315.
- Taniguchi, H., Y. Yokomizo, and K. Okuda. 2002. Fas-Fas ligand system mediates luteal cell death in bovine corpus luteum. *Biology of reproduction* 66:754–759.
- Taufa, V.K., K.L. Macmillan, A.M. Day, M.J. Ashcroft, and S. Morgan. 1998. Some effects of using progesterone and gonadotrophin releasing hormone on the reproductive performance of inseminated cows. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production* 58:92–94.
- Telgmann, R., R.A.D. Bathgate, S. Jaeger, G. Tillmann, and R. Ivell. 2003. Transcriptional regulation of the bovine oxytocin receptor gene. *Biology of reproduction* 68:1015–1026.
- Thatcher, W.W., a Guzeloglu, a Meikle, S. Kamimura, T. Bilby, a a Kowalski, L. Badinga, R. Pershing, J. Bartolome, and J.E.P. Santos. 2003. Regulation of embryo survival in cattle.. *Reproduction (Cambridge, England) Supplement* 61:253–66.
- Thatcher, W.W., A. Guzeloglu, R. Mattos, M. Binelli, T.R. Hansen, and J.K. Pru. 2001. Uterine-conceptus interactions and reproductive failure in cattle. *Theriogenology* 56:1435–1450.
- Thatcher, W.W., K.L. Macmillan, P.J. Hansen, and M. Drost. 1989. Concepts for regulation of corpus luteum function by the conceptus and ovarian follicles to improve fertility. *Theriogenology* 31:149–164. doi:10.1016/0093-691X(89)90572-4.

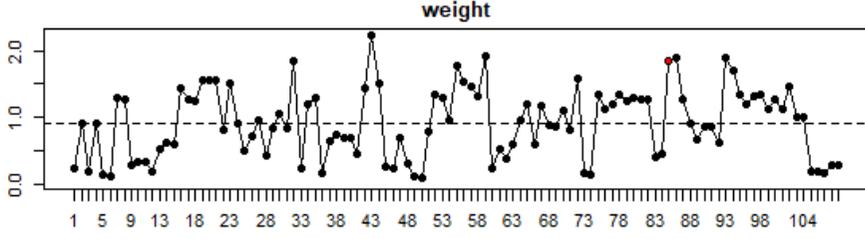
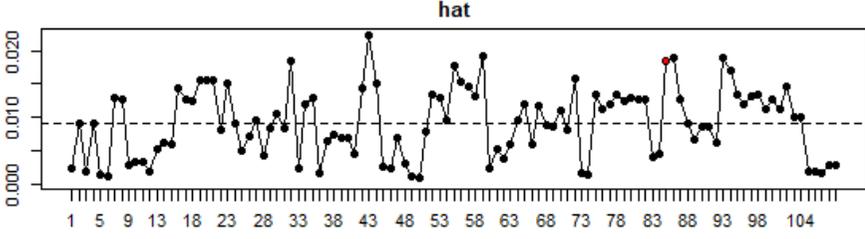
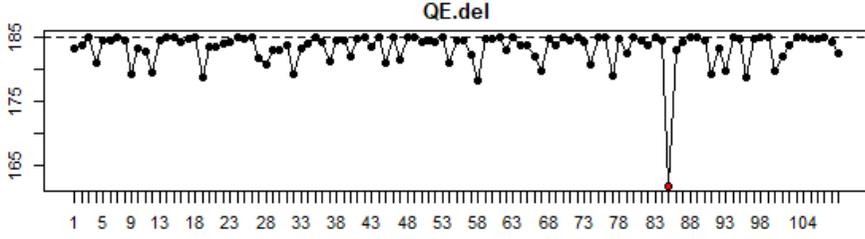
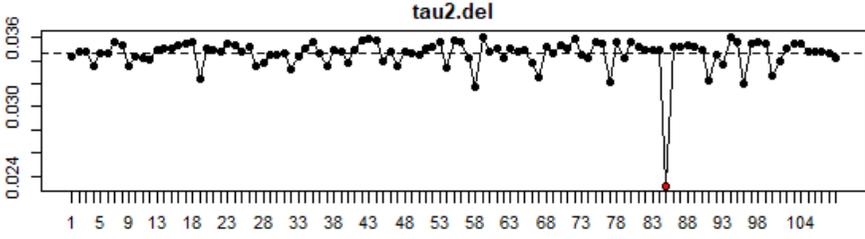
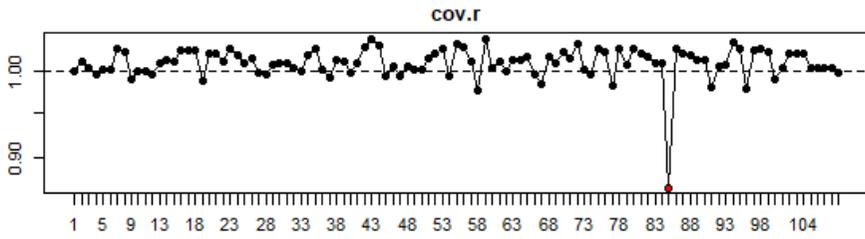
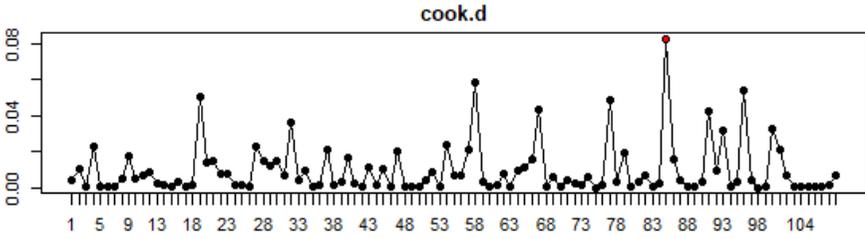
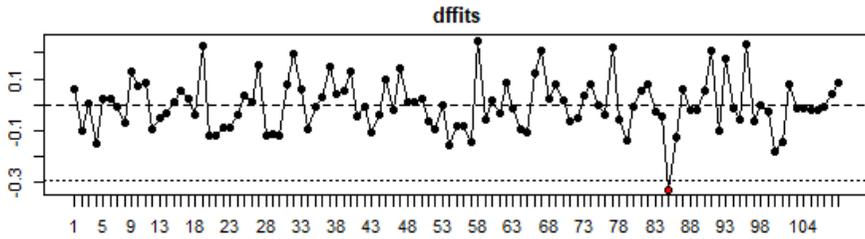
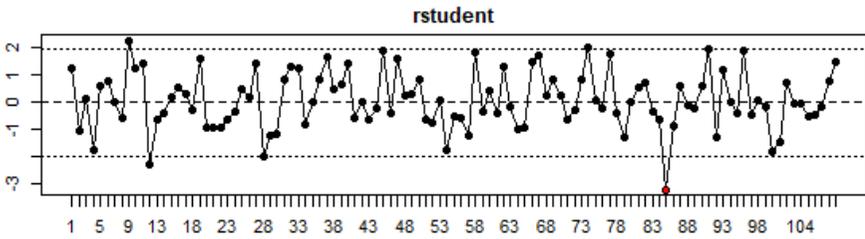
- Thompson, F.N., T. Clekis, T.E. Kiser, H.J. Chen, and C.K. Smith. 1980. Serum progesterone concentrations in pregnant and nonpregnant heifers and after gonadotropin releasing hormone in luteal phase heifers. *Theriogenology* 13:407–417. doi:10.1016/0093-691X(80)90067-9.
- Urzúa González, E., L. Ángel, V. Pérez, A. Garza, and G. Mapes. 2017. Pregnancy rate in dairy cows treated with human chorionic gonadotropin five days after insemination 122:119–122.
- Vancleeff, J., M. Drost, and W.. Thatcher. 1991. Effects of postinsemination progesterone supplementation on fertility and subsequent estrous responses of dairy heifers. *Theriogenology* 36:795–807. doi:10.1016/0093-691X(91)90345-E.
- Vasconcelos, J.L.M., O.G.S. Filho, P.L.T. Justolin, P. Morelli, F.L. Aragon, and M.B. Veras. 2011. Effects of postbreeding gonadotropin treatments on conception rates of lactating dairy cows subjected to timed artificial insemination or embryo transfer in a tropical environment. *Journal of Dairy Science* 94:223–234. doi:10.3168/jds.2010-3462.
- Velázquez, J.E.C., C.A.E. Vázquez, R.U. Arvizu, and I.G.F. García. 2009. Efecto de la GnRH postinseminación sobre la concentración de progesterona y las tasas de concepción en vacas repetidoras Holstein en condiciones de estrés calórico. *Tecnica Pecuaria en Mexico* 47:107–115.
- Viechtbauer, W. 2010. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software* 36:1–48. doi:10.1103/PhysRevB.91.121108.
- Voss, A.K., and J.E. Fortune. 1993a. Levels of messenger ribonucleic acid for cytochrome P450 17 alpha-hydroxylase and P450 aromatase in preovulatory bovine follicles decrease after the luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 132:2239–2245.
- Voss, A.K., and J.E. Fortune. 1993b. Levels of messenger ribonucleic acid for cholesterol side-chain cleavage cytochrome P-450 and 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in bovine preovulatory follicles decrease after the luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 132:888–894.
- Walton, J.S., G.W. Halbert, N.A. Robinson, and K.E. Leslie. 1990. Effects of progesterone and human chorionic gonadotrophin administration five days postinsemination on plasma and milk concentrations of progesterone and pregnancy rates of normal and repeat breeder dairy cows. *Canadian Journal of Veterinary Research* 54:305–308.

- Weems, Y.S., P.J. Bridges, R.G. Sasser, L. Ching, B.R. LeaMaster, D.L. Vincent, and C.W. Weems. 2002. Effect of mifepristone on pregnancy, pregnancy-specific protein B (PSPB), progesterone, estradiol-17 $\beta$ , prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) and prostaglandin E (PGE) in ovariectomized 90-day pregnant ewes. *Prostaglandins & other lipid mediators* 70:195–208.
- Willard, S., S. Gandy, S. Bowers, and K. Graves. 2003. The effects of GnRH administration postinsemination on serum concentrations of progesterone and pregnancy rates in dairy cattle exposed to mild summer heat stress 59:1799–1810.
- Wilson, J.M., D.D. Zalesky, C.R. Looney, K.R. Bondioli, and R.R. Magness. 1992. Hormone secretion by preimplantation embryos in a dynamic in vitro culture system. *Biology of reproduction* 46:295–300.
- Wiltbank, J.N., J.A. Rothlisberger, and D.R. Zimmerman. 1961. Effect of Human Chorionic Gonadotrophin on Maintenance of the Corpus Luteum and Embryonic Survival in the Cow. *Journal of Animal Science* 20:827–829. doi:10.2527/jas1961.204827x.
- Wiltbank, M.C., A.H. Souza, P.D. Carvalho, R.W. Bender, and A.B. Nascimento. 2012. Improving fertility to timed artificial insemination by manipulation of circulating progesterone concentrations in lactating dairy cattle. *Reproduction, Fertility and Development* 24:238–243. doi:10.1071/RD11913.
- Wiltbank, M.C., A.H. Souza, P.D. Carvalho, A.P. Cunha, J.O. Giordano, P.M. Fricke, G.M. Baez, and M.G. Diskin. 2014. Physiological and practical effects of progesterone on reproduction in dairy cattle. *Animal* 8:70–81. doi:10.1017/S1751731114000585.
- Wlodawer, P., H. Kindahl, and M. Hamberg. 1976. Biosynthesis of prostaglandin F2 $\alpha$  from arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides in the uterus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism* 431:603–614.
- Xiao, C.W., J.M. Liu, J. Sirois, and A.K. Goff. 1998. Regulation of cyclooxygenase-2 and prostaglandin F synthase gene expression by steroid hormones and interferon- $\tau$  in bovine endometrial cells. *Endocrinology* 139:2293–2299.
- Yamashita, H., D. Kamada, K. Shirasuna, M. Matsui, T. Shimizu, K. Kida, B. Berisha, D. Schams, and A. Miyamoto. 2008. Effect of local neutralization of basic fibroblast growth factor or vascular endothelial growth factor by a specific antibody on the development of the corpus luteum in the cow. *Molecular reproduction and development* 75:1449–1456.

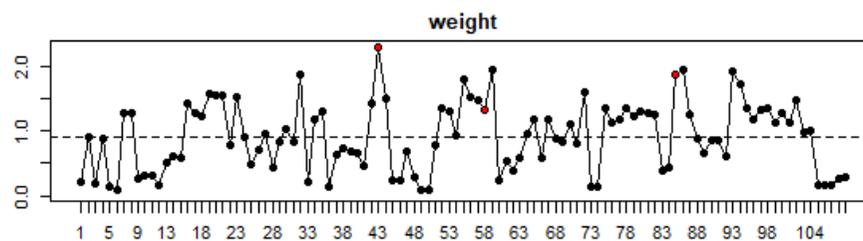
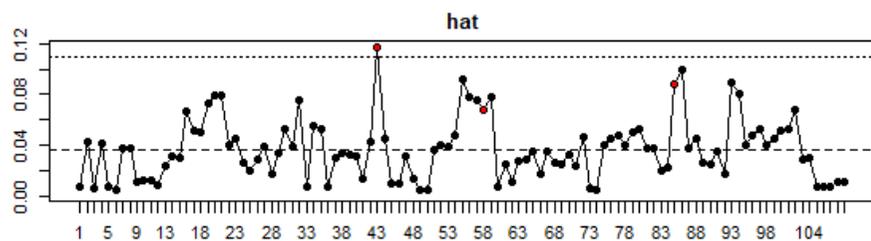
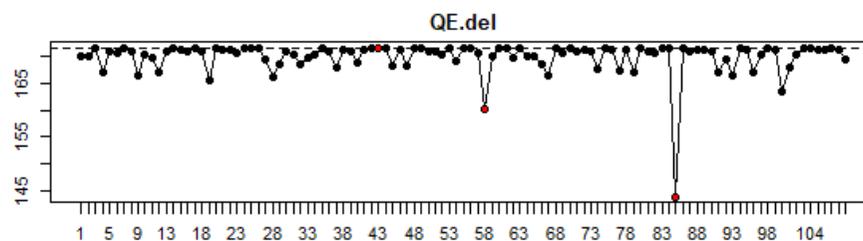
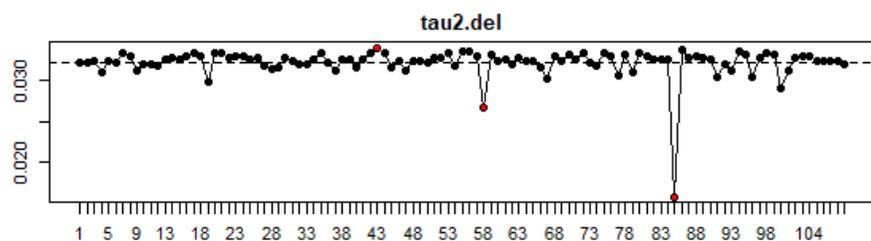
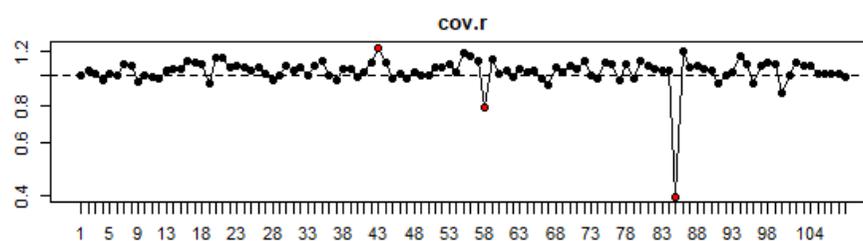
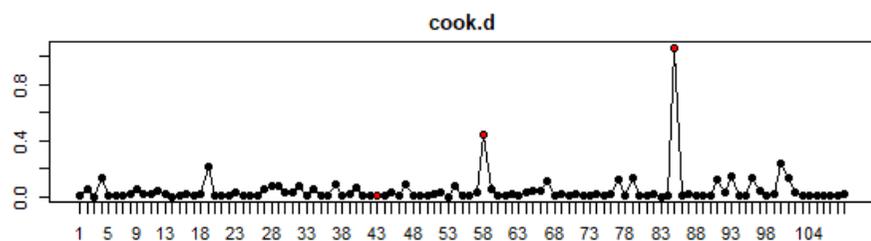
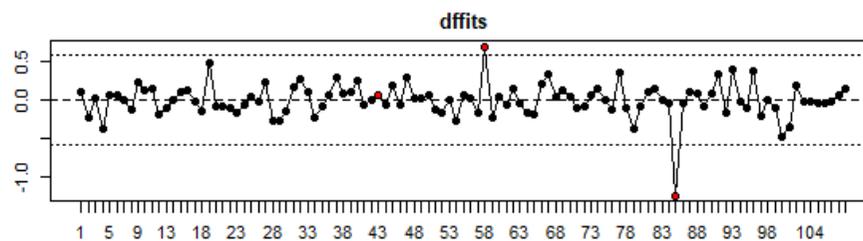
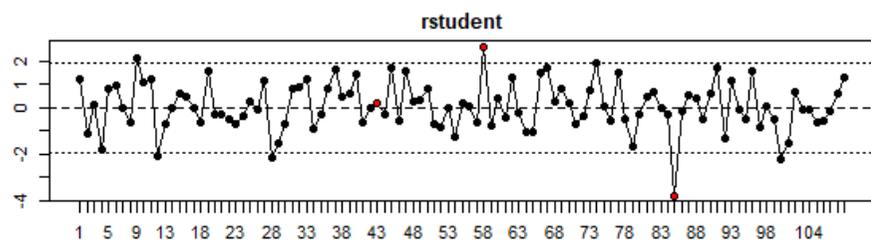
- Yan, L., R. Robinson, Z. Shi, and G. Mann. 2016. Efficacy of progesterone supplementation during early pregnancy in cows: A meta-analysis. *Theriogenology* 85:1390-1398.e1. doi:10.1016/j.theriogenology.2015.12.027.
- Yancopoulos, G.D., S. Davis, N.W. Gale, J.S. Rudge, S.J. Wiegand, and J. Holash. 2000. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 407:242.
- Yildiz, H., E. Kaygusuzoğlu, M. Kaya, and A.M. Çenesiz. 2009. Effect of post-mating GnRH treatment on serum progesterone, luteinizing hormone levels, duration of estrous cycle and pregnancy rates in cows. *Pakistan Veterinary Journal* 29:110–114.
- Young, K.A., B. Tumlinson, and R.L. Stouffer. 2004. ADAMTS-1/METH-1 and TIMP-3 expression in the primate corpus luteum: divergent patterns and stage-dependent regulation during the natural menstrual cycle. *Molecular human reproduction* 10:559–565.
- Zheng, J., P.M. Fricke, L.P. Reynolds, and D.A. Redmer. 1994. Evaluation of Growth, Cell Proliferation, and Cell Death in Bovine Corpora Lutea throughout the Estrous Cycle. *Biology of Reproduction* 51:623–632. doi:10.1095/biolreprod51.4.623.

# **Annexes**

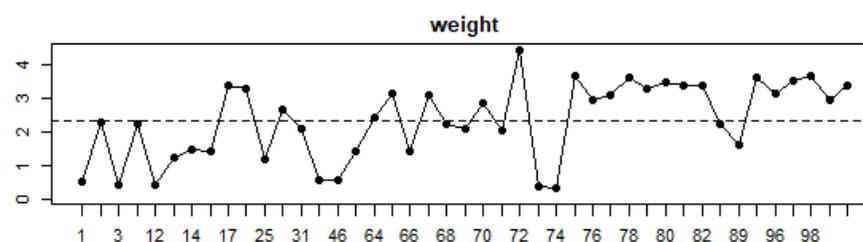
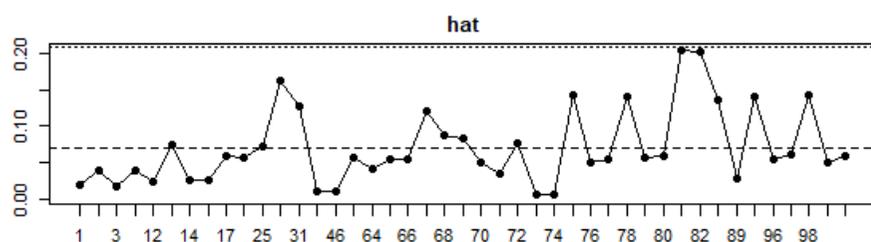
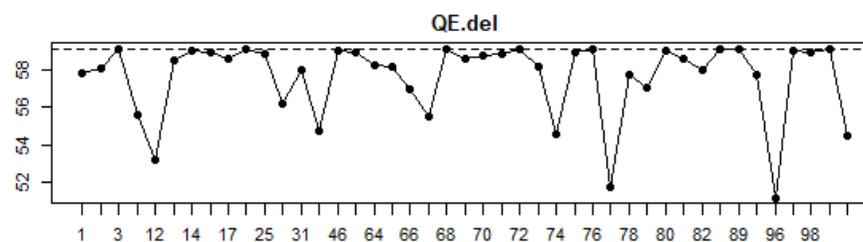
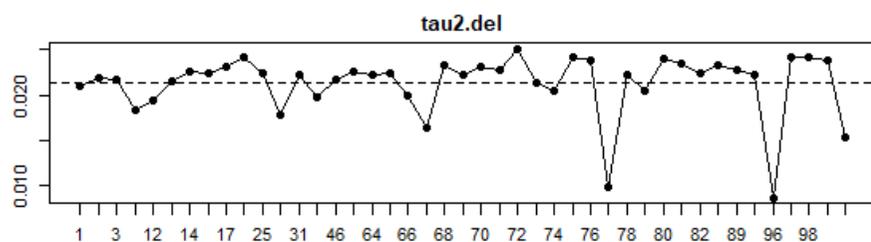
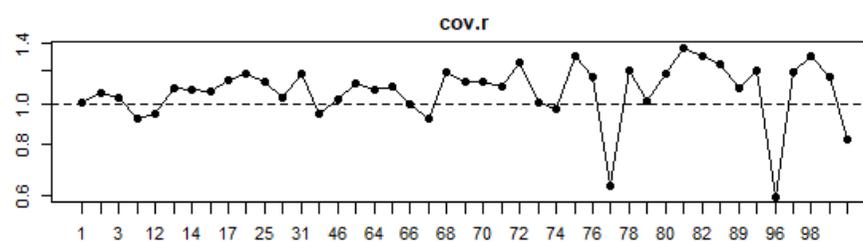
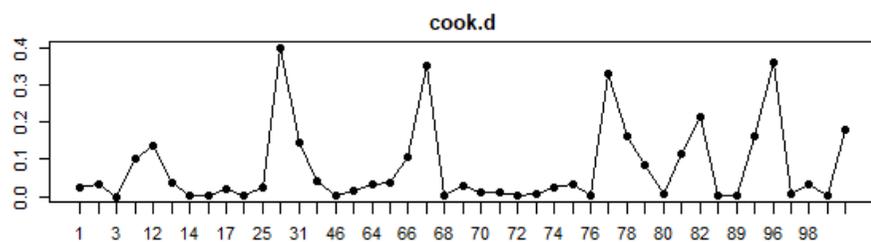
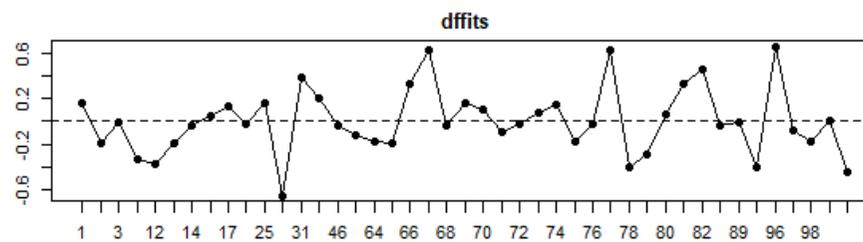
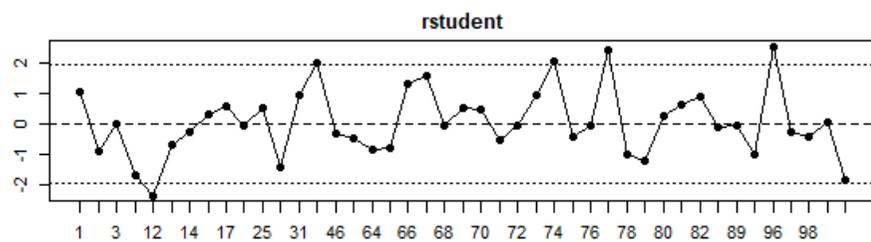
Annexe. A : Test de sénilité des études du modèle globale



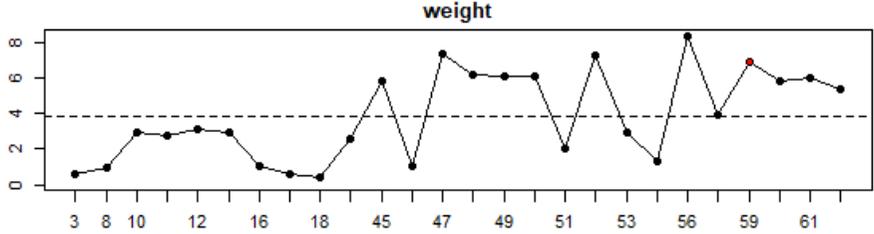
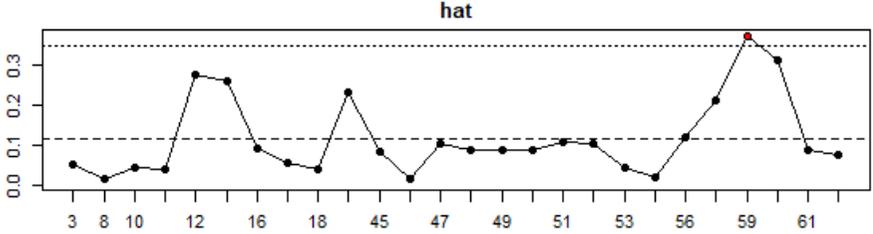
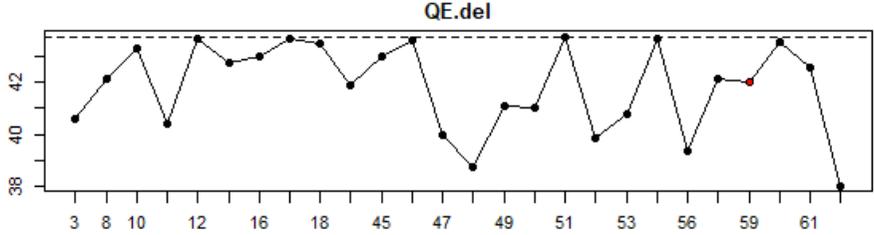
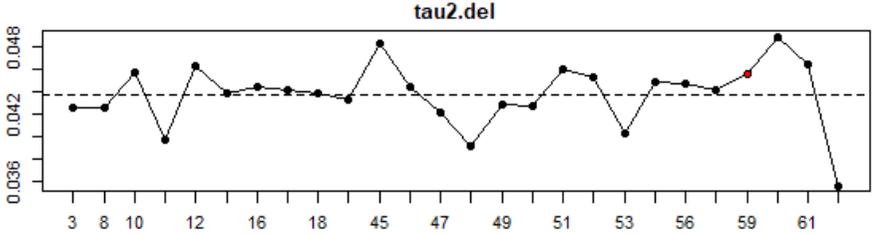
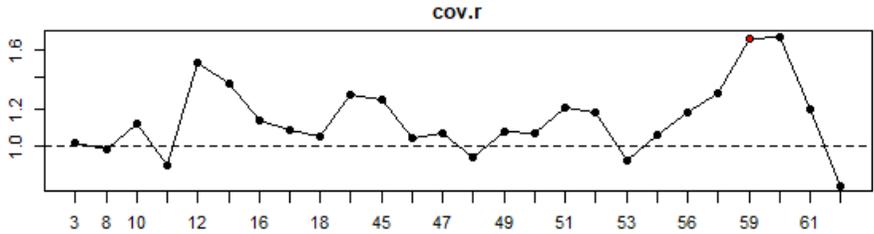
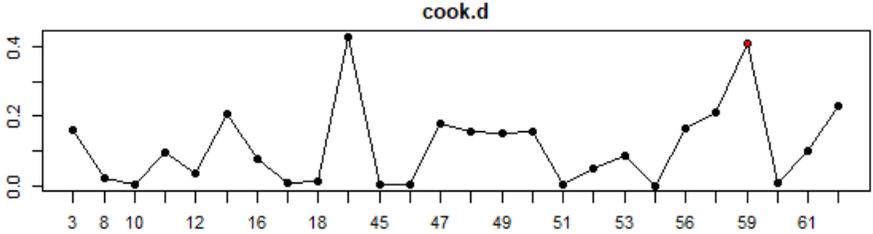
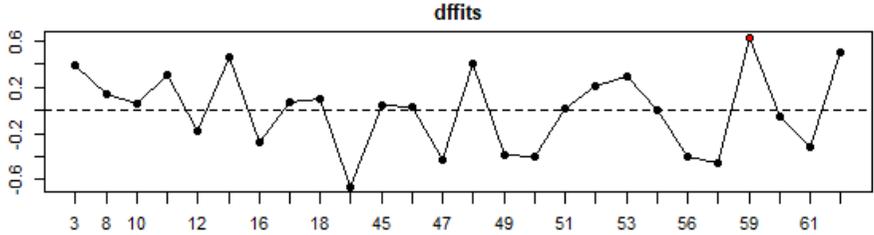
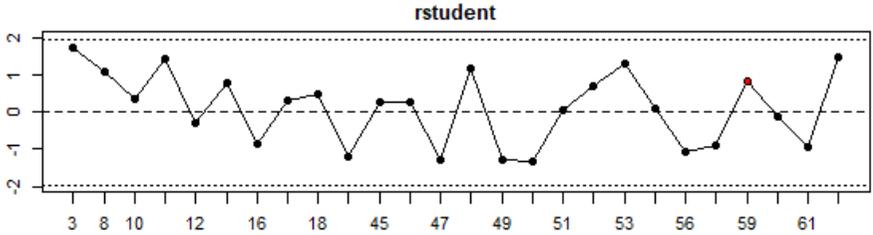
Annexe. B : Test de sénilité des études sur le modèle fertilité



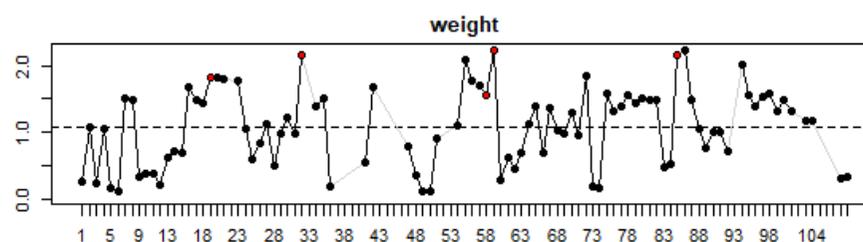
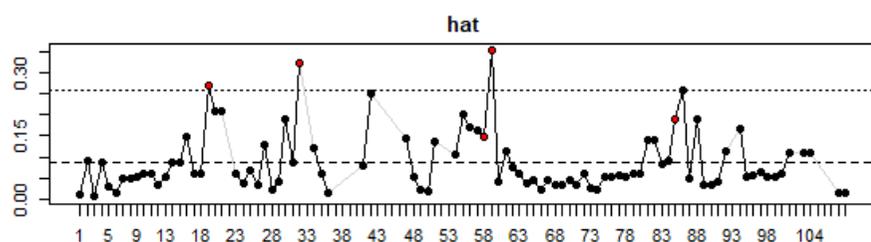
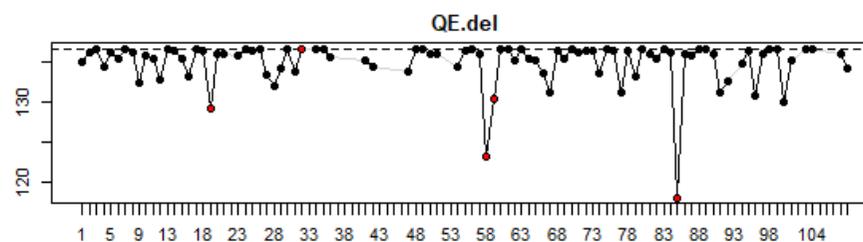
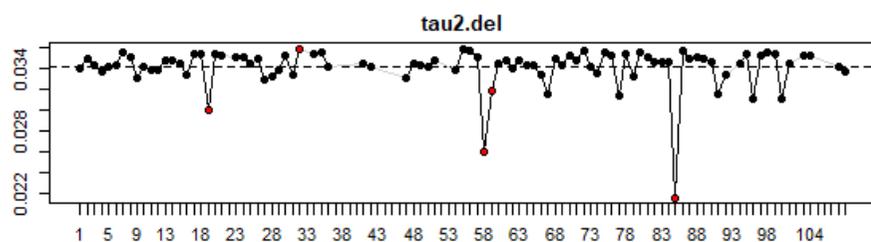
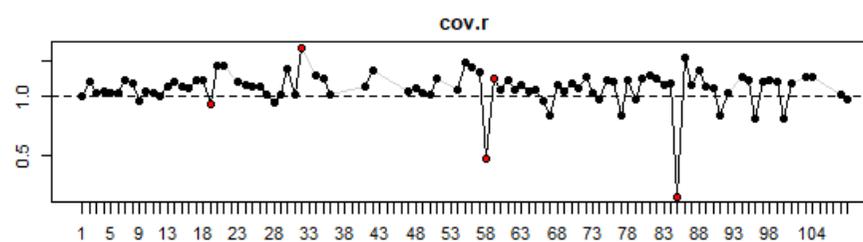
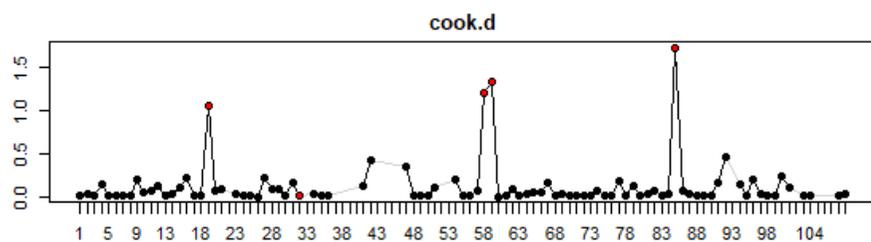
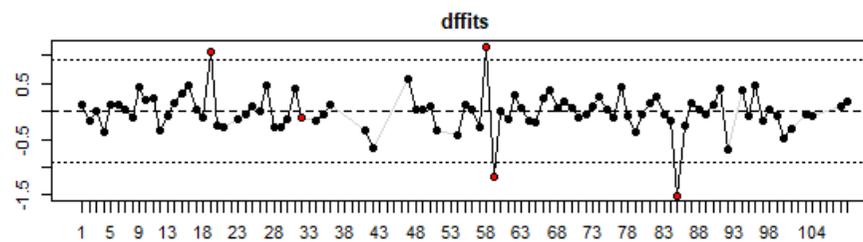
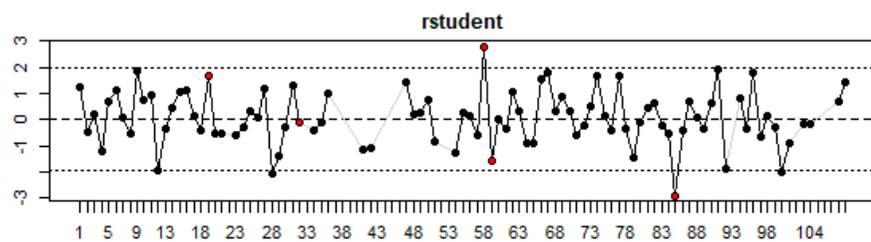
Annexe. C : Test de sénilité des études sur le modèle parité



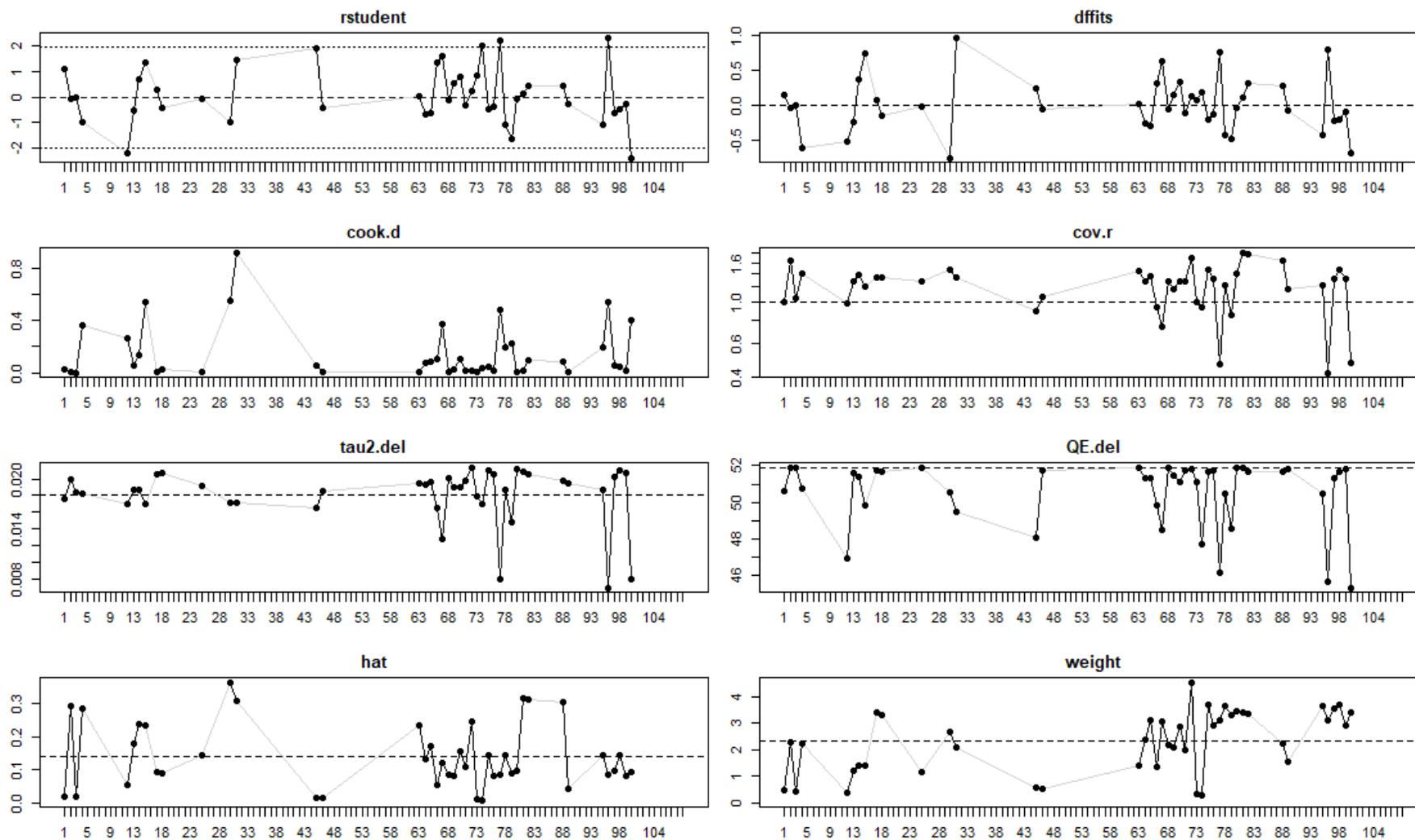
Annexe. D : Test de sénilité des études sur le modèle dose Buserelin



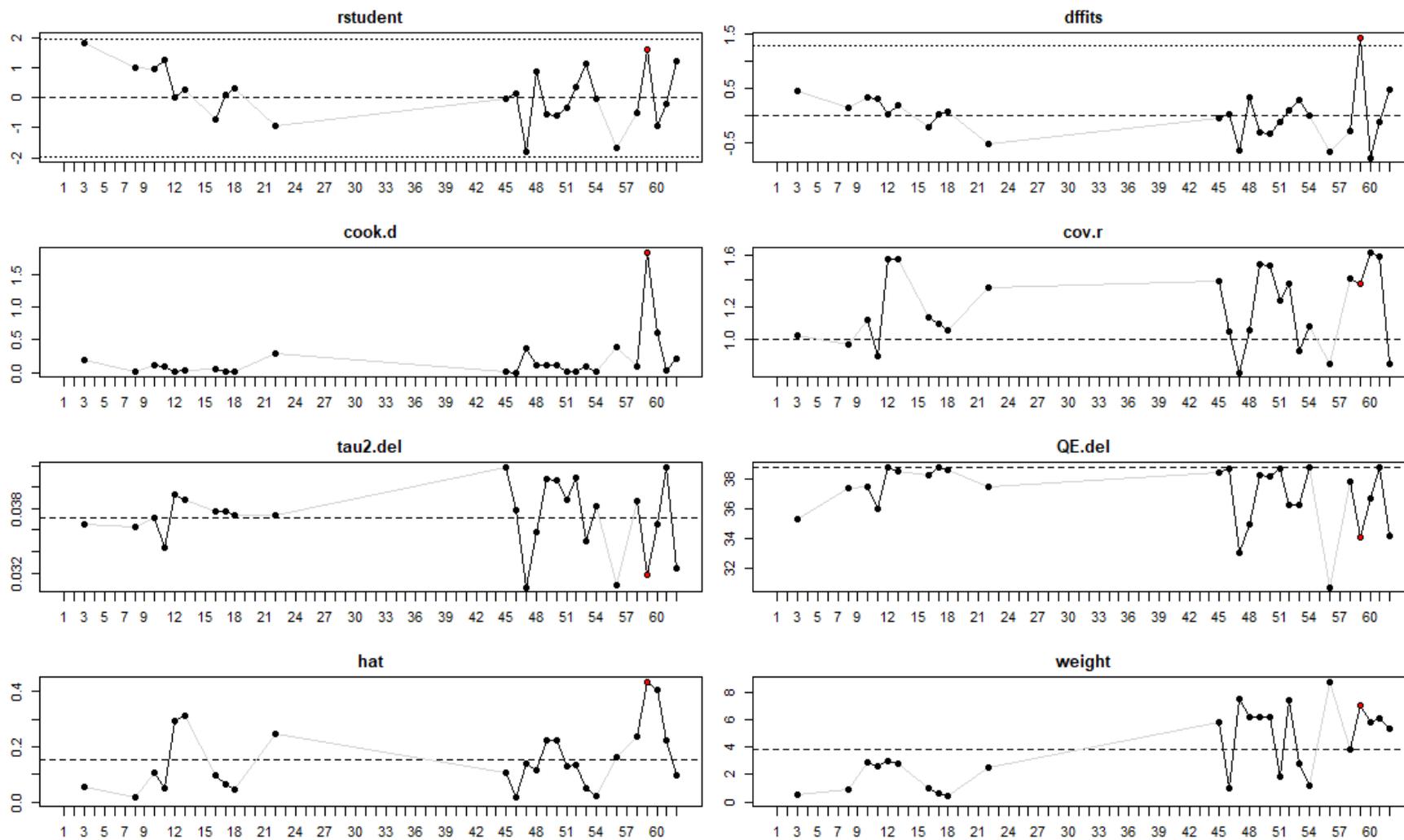
Annexe. E : Test de sénilité des études sur le modèle adition la fertilité et la synchronisation



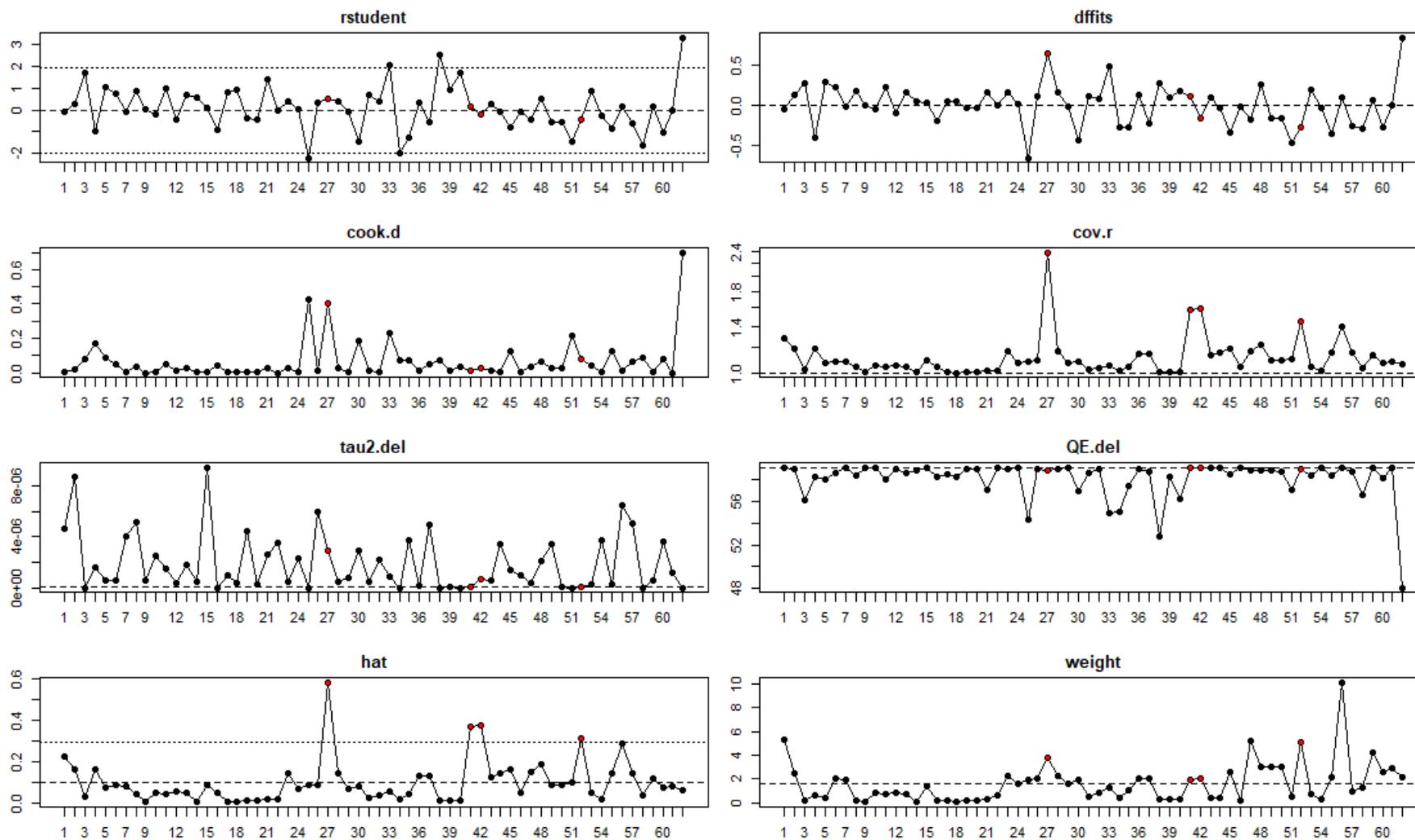
Annexe. F : Test de sénilité des études sur le modèle adition la fertilité et la parité



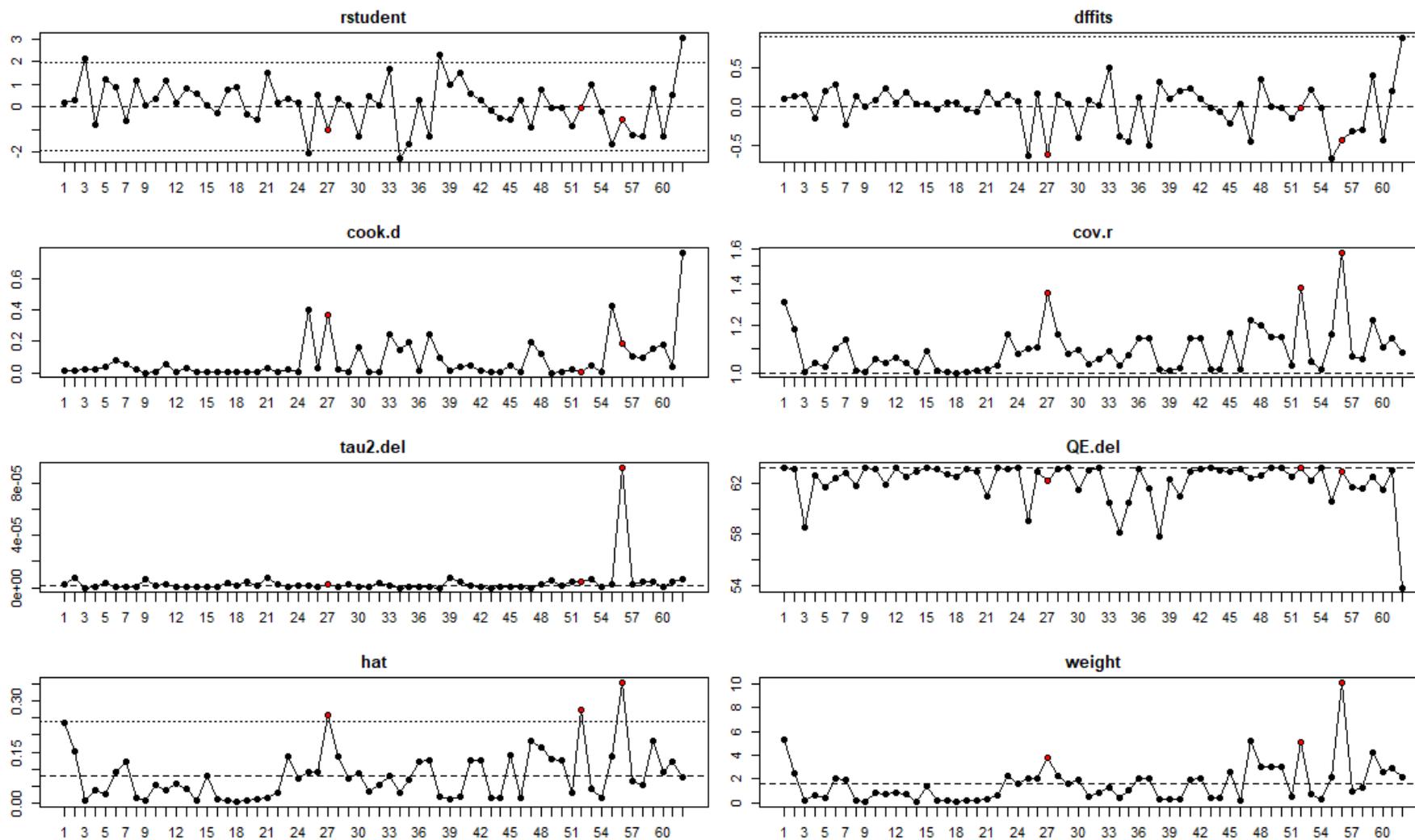
Annexe. G : Test de sénilité des études sur le modèle adition la dose de Buserelin et le jour du traitement



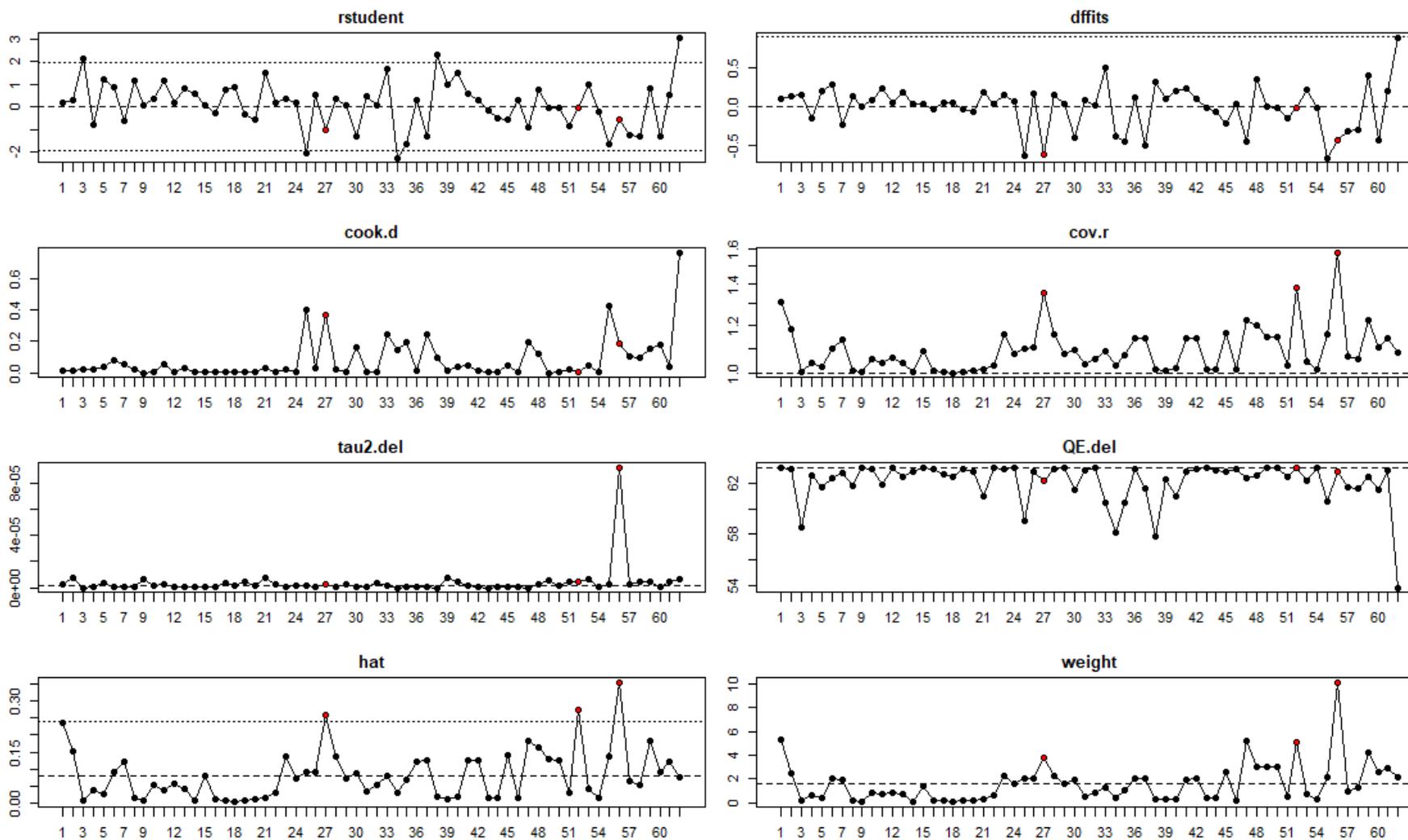
Annexe. H : Test de sénilité des études sur le modèle adition la molécule de GnRH et la fertilité



Annexe. I : Test de sénilité des études sur le modèle adition du jour du traitement (<10) par la GnRH et la fertilité



Annexe. J : Test de sénilité des études sur le modèle adition du jour du traitement ( $\geq 10$ ) par la GnRH et la fertilité



Annexe. K : Test de sénilité des études sur le modèle adition de la dose d'hCG et la fertilité

