

BST Recombinante et lactation

Kann G.

in

Demarly Y. (ed.).

Place et rôle des biotechnologies dans les systèmes de recherche agronomique des pays méditerranéens

Zaragoza : CIHEAM

Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens; n. 14

1991

pages 51-58

Article available on line / Article disponible en ligne à l'adresse :

<http://om.ciheam.org/article.php?IDPDF=92605113>

To cite this article / Pour citer cet article

Kann G. **BST Recombinante et lactation**. In : Demarly Y. (ed.). *Place et rôle des biotechnologies dans les systèmes de recherche agronomique des pays méditerranéens*. Zaragoza : CIHEAM, 1991. p. 51-58 (Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens; n. 14)



<http://www.ciheam.org/>
<http://om.ciheam.org/>

BST Recombinante et lactation

G. KANN

Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire
Unité de Recherches Endocrinologiques sur le Placenta
et la Périnatalité
INRA CRJ, 78352 JOUY-EN-JOSAS Cedex
FRANCE

RESUME - Des hormones de croissance bovine ont pu être fabriquées par génie génétique et sont très proches de l'hormone native. Ces hormones recombinantes, lors d'expérimentations sur des vaches en lactation, ont permis des accroissements de production laitière. Des hypothèses sur le mode d'action de l'hormone au cours de la lactation sont discutées : elles précisent par quels moyens l'hormone de croissance serait susceptible d'intervenir en terme de galactopoïèse (entretien ou stimulation d'une sécrétion lactée établie). Divers niveaux sont envisagés : augmentation du flux sanguin mammaire, réorientation des flux métaboliques vers la mamelle, éventuelle action sur le parenchyme épithélial mammaire. En tout état de cause, l'apparition, sur le marché, de cette hormone recombinante devrait ouvrir de nouvelles possibilités pour le progrès de la productivité laitière.

Mots-clés : Hormones recombinantes - Hormone de croissance bovine - Somatotropine - Clonage de gène - Lactation - Contrôle homéostatique - Glande mammaire.

SUMMARY - "Recombinant BST and lactation". Synthesis of bovine growth hormones very similar to the original ones has been achieved by genetic engineering. In the course of experiments on milking cows, these recombinant hormones have generated an increase in milk production. Hypotheses on the action mechanisms of this hormone are discussed: they specify how the growth hormone is susceptible to play a role in the galactopoiesis (maintenance or stimulation of milk secretion). Different levels are studied: increase of mammary blood flow, reorientation of metabolic flow to the udder, possible action on the mammary epithelial parenchyma. In any case, should this hormone be marketed, it would open new possibilities for progress in milk production levels.

Key words : Recombinant hormones - Bovine growth hormone - Somatotropin - Gene cloning - Lactation - Homeostatic control - Mammary gland.

L'hormone de croissance bovine, présentation

Depuis les années 1930, on sait que l'administration d'extraits antéhypophysaires bruts est susceptible d'améliorer la croissance de jeunes animaux (Evans et Simpson, 1931) ou d'augmenter la production laitière de femelles en lactation (Asdell, 1932). Par la suite, à partir de ces extraits, on a isolé et purifié deux hormones polypeptidiques dont l'importance pour la lactation est fondamentale. La prolactine (Lyons, 1942) est essentielle pour le déclenchement de la lactation (Kann et al., 1978) ; l'hormone de croissance, somatotropine ou GH, a une action importante au cours de la lactation établie chez les ruminants en stimulant la galactopoïèse (Asimov et Krouze, 1937 ; Cotes et al., 1949).

Les quelques expérimentations ayant pour objectif d'augmenter la production laitière des ruminants (Young, 1947; Brumby et Hancock, 1955 ; Folley, 1961 ; Machlin, 1973) à partir de la somatotropine naturelle, sont relativement peu nombreuses à cause des faibles quantités d'hormone disponibles : l'hypophyse d'un bovin contient environ 4 à 6 mg de GH et c'est cette quantité d'hormone qu'il faut injecter quotidiennement à une vache en lactation pour obtenir un gain de productivité laitière.

Les somatotropines sont des hormones polypeptidiques de grande taille (190 à 199 acides aminés) dont une caractéristique biologique essentielle consiste en une grande spécificité d'activité. L'hormone extraite des hypophyses humaines n'est active que chez les primates et l'hormone bovine, complètement inactive chez l'homme, n'est fonctionnelle que chez les ruminants.

Chez l'enfant, une carence en hormone de croissance entraîne des troubles divers dont le nanisme hypophysaire est l'expression la plus évidente. Contrairement à ce qui s'est passé il y a quelques années pour l'insuline, il est exclu de songer à traiter ces enfants atteints de nanisme hypophysaire par des hormones animales puisque celles-ci sont inactives chez l'homme. Sans évoquer les problèmes légaux auxquels on se heurte en la matière, le coût annuel du traitement d'un seul enfant avec de la somatotropine extraite à partir d'hypophyses prélevées sur des cadavres humains s'élève à une somme comprise entre 30.000 et 60.000 F. En outre, la pureté totale de l'hormone est difficile à obtenir et ce phénomène risque de déclencher des réponses immunitaires sans évoquer la contamination éventuelle des préparations par des particules virales (SIDA, etc...). La synthèse d'un polypeptide aussi long est techniquement impossible. La culture cellulaire n'a qu'un rendement fort bas et est l'objet de dégradations diverses rapides. Aussi, dès 1978, la firme Kabi Vitrum qui détient plus de la moitié du marché mondial de l'hormone de croissance humaine signe un contrat de recherches en génie génétique avec la firme Genentech qui, un an plus tard, obtient le clonage et l'expression du gène de l'hormone de croissance humaine dans une souche industrielle non pathogène d'*E. coli*. Phénomène curieux, l'hormone obtenue (rHGH - recombinant Human Growth Hormone) contient, au niveau de son extrémité N terminale un acide aminé supplémentaire, la méthionine, dont la présence ne semble pas modifier l'activité biologique de l'hormone (Flodh, 1986). Au Japon, Suminoto Chemicals, partenaire depuis longtemps de Kabi Vitrum, se penche sur la question, s'interroge sur la possibilité d'éliminer la méthionine sur la chaîne de l'hormone de croissance et étudie dans la foulée d'autres molécules pouvant réguler la croissance : la somatostatine, facteur hypothalamique inhibant la sécrétion hypophysaire de GH (découvert en 1972 par l'équipe de R. Guillemin au Salk institute) et surtout le GRF (Growth Releasing Factor) découvert par la même équipe et facteur hypothalamique responsable à l'inverse de la somatostatine (ou SRIF) de la stimulation hypophysaire de la GH. Ce peptide (44 acides aminés dans sa forme complète) présente plusieurs avantages sur les différentes GH : la molécule étant plus petite, sa synthèse chimique a été obtenue en phase liquide par la firme Sanofi en septembre 1983 et la même molécule réduite aux 29 acides aminés de l'extrémité N terminale est active dans toutes les espèces de mammifères, y compris l'homme, sans spécificité d'espèce particulière. Bien que le gène clonant, le GRF, ait été isolé par l'équipe de R. Guillemin, en collaboration avec l'Institut Hoffman - La Roche, l'utilisation du génie génétique pose quelques problèmes pour la synthèse du GRF à cause de l'instabilité du peptide en milieu bactérien.

A la suite de ces travaux ayant uniquement concerné au début l'obtention d'hormones recombinantes à usage médicamenteux humain, des entreprises à vocation agroalimentaire se sont lancées dans les années 1980 dans la fabrication par génie génétique de l'hormone de

croissance bovine (recombinant Bovine Somatotropin, rBST). Monsanto, Upjohn, Cyanamid, Lilly, Pitman Moore, pour ne citer que les plus importants, ont ainsi pu fabriquer des quantités importantes de rBST dont les formules (probablement différentes les unes des autres - secret industriel oblige) sont très proches de l'hormone native (l'hormone mise au point par Monsanto comporte une méthionine supplémentaire comme la première hormone humaine). L'usage de cette hormone dont le marché potentiel est estimé entre 250 et 500 millions de dollars rien qu'aux Etats-Unis, ne peut pas pour l'instant être utilisée autrement que pour des expérimentations à but scientifique (l'autorisation de mise sur le marché n'a pas encore été obtenue ni aux U.S.A. (F.D.A.) ni en Europe (C.E.E.) pour des raisons essentiellement socio-économiques). De nombreuses publications réalisées avec le concours des firmes ayant mis au point ces produits ont été présentées ces dernières années et nous renvoyons le lecteur intéressé aux excellentes revues de Peel et Bauman (1987), Chilliard (1988a et b), Hart (1988). L'administration de rBST à des vaches en lactation après le deuxième mois de lactation permet une augmentation de la production laitière de 4 kg par jour et par vache à l'étable et de 2 kg quand les animaux sont à l'herbe. De tels résultats ne peuvent être obtenus qu'avec un contrôle très strict des conditions d'élevage des animaux. L'alimentation, en particulier, nécessite de l'éleveur une attention particulière : si au début d'un traitement par la BST, l'animal puise dans ses propres réserves sans augmenter sa consommation alimentaire, il compense au bout de quelques semaines le déficit résultant d'une exportation d'énergie plus importante dans le lait par une plus grande prise de nourriture.

Il n'est pas dans notre propos de prendre part ici dans la querelle qui oppose depuis plusieurs années les industriels produisant la BST au monde rural ou au monde politique de ce côté-ci de l'Atlantique ou de l'autre. L'enjeu politique et financier découlant de la mise sur le marché de la BST ou de produits analogues (le GRF est également sur les rangs) est d'une telle nature dans ses conséquences socio-économiques qu'il échappe totalement à l'esprit critique d'un simple biologiste.

Notons toutefois qu'à ce jour aucun effet nocif n'a été démontré chez les ruminants lorsque la BST ou le GRF sont administrés selon les règles édictées par les nombreux chercheurs ayant publié des résultats d'expérimentations avec ces produits. Les hormones peptidiques ou protéiques qui préexistent en dehors de tout traitement zootechnique dans le lait des ruminants sont détruites dans le tube digestif de l'homme par les différents enzymes et, à la différence des hormones stéroïdes qui de par leur ubiquité peuvent être suspectées d'être actives chez un individu par voie orale, on ne connaît aucun danger découlant de l'absorption "per se" d'hormones protéiques dont l'étroite spécificité d'action est de plus un gage d'innocuité chez l'homme.

Mode d'action de la BST au cours de la lactation

Quelles peuvent être à ce jour les hypothèses permettant d'expliquer le mode d'action des hormones de l'axe somatotrope au cours de la lactation ?

La régulation hormonale du métabolisme, dont la régulation endocrine de la lactation fait partie, prend en compte un certain nombre de facteurs : concentrations plasmatiques des hormones, nombre et affinité des récepteurs hormonaux sur les organes cibles et enfin, globalement, état métabolique de l'animal.

Le contrôle homéostatique permet d'assurer un équilibre physiologique en assurant la constance des variables nécessaires aux fonctions vitales. A ce titre, l'homéostasie assure une régulation à courte échéance assurant le maintien des constantes fondamentales de la vie face à des conditions d'environnement variables (température, etc...). Une coordination plus subtile du métabolisme animal, l'homéorrhèse, permet l'adaptation de l'organisme à des modifications dominantes (mais non vitales) comme des processus de croissance ou des processus physiologiques temporaires (Bauman et al., 1982 ; Bauman et Currie, 1980). Il s'agit d'une régulation chronique du métabolisme qui se substitue aux contrôles homéostatiques dans des circonstances particulièrement difficiles (gestation, lactation) afin de préserver les fonctions vitales de l'organisme.

L'hormone de croissance GH (Bovine Somatotropine ou BST) intervient dans le processus de l'homéorrhèse et agit par une régulation chronique du métabolisme, comportant une réorientation préférentielle sélective et directive des nutriments pour assurer la croissance ou la lactation en dépit de la compétition tendant à utiliser l'énergie procurée par ces aliments à d'autres fins (réserves corporelles, etc..).

Chez la femelle en lactation, la production de lait est en définitive régulée en dernière approche par des réorientations de l'homéorrhèse (modification de taux hormonaux) dont l'origine est l'état métabolique de l'animal et qui ont pour but final d'assurer, malgré une augmentation de l'exportation de glucides (lactose du lait), l'homéostasie en matière de glycémie.

Bien que l'on observe de façon générale une augmentation de la production laitière chez les animaux traités par la BST, il faut observer que l'amplitude de la réponse demeure toujours de nature individuelle. La modulation de la régulation endogène de la répartition des nutriments comporte des facteurs génétiques (on connaît des différences de comportement entre races), endocriniens (taux hormonaux), des facteurs dus à la variation des signaux de reconnaissance (récepteurs) ou à la variation intracellulaire de l'expression de ces signaux (synthèse ou dégradation d'enzymes de régulation).

La variation endogène (et inhérente au système) du contrôle homéorrhétique du métabolisme peut être remplacée artificiellement par 1°) l'administration exogène de BST, 2°) l'utilisation de substances provoquant la sécrétion endogène de BST (GRF ou TRH) ou de facteurs de croissance, 3°) en diminuant la sécrétion d'agents inhibant naturellement la sécrétion de BST (somatostatine). Ce qui caractérise toutes les études sur le rôle galactopoiétique de la BST ou du GRF, c'est la rapidité avec laquelle l'animal répond à la stimulation somatotrope en matière de production laitière mais, en dehors du rôle exercé par l'administration exogène de BST à des femelles en lactation, il est intéressant de savoir ce qui se passe chez un animal ne recevant pas d'hormone exogène. Le rôle principal de la BST est probablement sur le plan métabolique un rôle d'épargne au niveau des protéines et des lipides de l'organisme. Ainsi en période de déficience en apports alimentaires, la BST sanguine est plus élevée dans le plasma et elle intervient en diminuant la dégradation des protéines et en stimulant l'incorporation des acides aminés dans les muscles et les organes (Hart, 1983). Ainsi, la BST endogène intervient sur un contrôle homéostatique pour préserver les fonctions vitales.

Il en est de même pour les lipides : Bocquier, Kann et Thériez (1990) montrent que sur des brebis gestantes puis en lactation, soumises à deux régimes énergétiques différents (haut et bas), les animaux en régime restreint présentent en lactation une bonne corrélation entre leur production laitière, l'aptitude à mobiliser les réserves corporelles lipidiques et l'amplitude de la pulsativité selon laquelle la somatotropine est sécrétée.

La potentialité laitière d'une vache est génétiquement déterminée par le développement du parenchyme mammaire, les capacités de sécrétion de ces cellules et, en dernier lieu, par l'apport nutritionnel nécessaire pour exercer la fonction de lactation. Individuellement, chaque individu diffère de l'autre par des modifications phénotypiques dues à la modification de l'un ou l'autre de ces différents facteurs. La BST peut intervenir au niveau de chacune de ces interfaces pour assurer la continuité d'une fonction vitale tout en assurant à la glande mammaire des priorités métaboliques. Nous envisagerons de façon brève les moyens par lesquels cette hormone peut intervenir en terme de galactopoièse (entretien ou stimulation d'une sécrétion lactée établie).

L'augmentation du flux sanguin

Les événements métaboliques associés à une augmentation de la production laitière due à l'administration de BST (ou de GRF) sont hautement corrélés à une augmentation du flux sanguin mammaire (+ 18% selon Mephram (1984) pour la chèvre, + 35% chez la vache selon Davis et al (1983)). Johnsson et Hart (1986) montrent que le débit cardiaque mesuré en

sortie du cœur augmente immédiatement après l'administration de somatotropine et avant toute augmentation de production laitière. De ce fait, l'augmentation du débit sanguin traversant la glande mammaire permettrait de contribuer davantage au prélèvement d'éléments nécessaires à la synthèse du lait que ne le ferait une augmentation de la concentration plasmatique de ces précurseurs, ou même une modification du taux d'extraction de ces substances par les cellules des acini.

La réorientation des flux métaboliques vers la mamelle

L'énorme apport d'énergie et de nutriments nécessaire pour permettre à une vache d'augmenter son potentiel laitier sous l'action de la BST suppose une action au niveau de la lipolyse, de la diabétogénèse, de la néoglucogénèse et de la rétention azotée. Dans une revue récente, Lewis (1984) passe en revue toutes les hypothèses permettant à un seul facteur hormonal d'être aussi ubiquiste dans ses modes d'action. Tout peut être envisagé à l'heure actuelle, depuis l'expression d'une grande variété de récepteurs, chaque type de récepteur réagissant avec une région différente de la molécule de BST, jusqu'à considérer la BST comme une prohormone qui activerait à son tour de plus petits peptides modifiant le métabolisme des hydrates de carbone (voir plus loin).

Le traitement par la BST ne modifiant apparemment pas la composition du lait, le lactose étant le constituant le plus important synthétisé par la mamelle, une augmentation de l'apport de glucose à la glande est évidemment la clé de la réponse à la BST. Selon Johnsson et Hart (1986), il y a une augmentation de la néoglucogénèse hépatique et une économie de 30% de la dépense en glucose comme source d'énergie pour les phénomènes oxydatifs (Peel et Bauman, 1987 ; Bauman et al., 1988). D'ordinaire, en réponse à une augmentation de la glycémie, on observe une augmentation de la libération d'insuline pour rétablir le taux sanguin de glucose. C'est par l'intermédiaire de la sensibilité à l'insuline des tissus corporels que le glucose est utilisé pour l'oxydation ou la synthèse des acides gras. Selon Bauman et al. (1982), la BST exogène modifie l'efficacité de l'insuline au niveau du métabolisme glucidique cellulaire ; la BST s'opposerait aussi à la libération d'insuline par les cellules pancréatiques β en diminuant la sensibilité de ces dernières aux modifications de la glycémie. La compétition en besoins de glucose entre la glande mammaire et les autres tissus reflète donc l'influence de la BST (ou de ses métabolites ou des peptides qu'à son tour elle est capable de stimuler) sur la sensibilité des cellules cibles à l'insuline (au niveau des récepteurs ou en aval). Parce que l'apport en acides aminés pour contribuer à la néoglucogénèse est réduit dans le cas de la vache soumise à un traitement BST, parce que le

glycogène hépatique n'est que peu mobilisable dans ces circonstances, il apparaît que le glycérol (provenant de l'hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux) participe à hauteur de 27% dans la synthèse du glucose nécessaire à une augmentation de production de lait due à l'administration de BST (Peel et Bauman, 1987).

Dans le cas d'un bilan énergétique négatif (début de lactation) et si la vache reçoit alors de la BST, on observe une augmentation des acides gras libérés non estérifiés du plasma et une augmentation de leur utilisation (Bauman et Mc Cutcheon, 1986 ; Peel et al., 1982). Ceci semble dû à l'activité intrinsèque lipolytique de la molécule de BST in vivo. Par contre, des animaux en bilan énergétique positif et traités par la BST ne présentent pas d'augmentation des acides gras non estérifiés du plasma. La BST exogène agit apparemment en augmentant la sensibilité des adipocytes à des agents lipolytiques comme l'adrénaline (Vernon et Finley, 1985) permettant ainsi à l'animal de mobiliser ses réserves adipeuses pour procurer à la glande mammaire des acides gras à longue chaîne, du glycérol au foie et éventuellement du glucose à la glande mammaire.

Action sur le parenchyme épithélial mammaire

Beaucoup de questions demeurent sans réponse à ce niveau. En particulier et pour rester dans le domaine du métabolisme, on ignore si la BST agit de façon primordiale pour éviter des limitations dans l'apport de nutriments à la mamelle ou s'il y a une action directe au niveau du tissu sécrétoire lui-même pour stimuler la sécrétion de lait, ce qui créerait un "vide" dans l'apport énergétique et, en conséquence, une réorientation des matériaux à partir d'autres tissus pour le combler. Pour l'instant, on n'a pas isolé de récepteurs à la BST dans le parenchyme mammaire (Gertler et al., 1983 ; Keys et Djiane, 1988) mais l'augmentation sensible des productions laitières après traitement à la BST découle, soit d'une augmentation de l'activité synthétique de chaque cellule du parenchyme mammaire, soit/ou/et d'une multiplication cellulaire (Bauman et Mc Cutcheron, 1986 ; Baumrucker, 1986a et b). La dernière hypothèse, séduisante quand on stimule l'axe somatotrope pendant une induction artificielle de lactation (Périer, Kann, Martinet, 1987) ou pendant la fin de la gestation (Kann, Périer et Martinet, 1988), ne semble que peu plausible pendant la galactopoièse. En effet, dès que l'on arrête le traitement BST ou GRF chez un animal en lactation, la production laitière retourne au niveau des animaux témoins non injectés en un temps si court (48-72h) qu'il semble difficile de corréler augmentation de la galactopoièse et multiplication cellulaire. Par contre, l'allure d'une courbe de lactation chez un animal traité par la BST et celle d'une vache témoin sont identiques bien que décalées en amplitude : la BST intervient peut-être dans

la pérennité des cellules du parenchyme mammaire en modifiant la durée de vie de ces cellules.

Comment concilier absence de récepteurs au niveau du parenchyme mammaire et action de la BST sur la production laitière ? Quand la BST est administrée in vivo, on observe une augmentation de la multiplication cellulaire dans les cartilages de conjugaison : des explants cellulaires contenant des chondrocytes d'animaux traités incorporent plus de thymidine tritiée que ceux des animaux témoins. Ces explants ne répondent pas in vitro à l'addition de BST dans le milieu mais sont sensibles à l'addition de sérums provenant d'animaux préalablement traités à la BST (Daughaday et Reeder, 1966). Les facteurs du sérum incriminés sont des peptides, les somatomédines IGF¹ et IGF², et à l'heure actuelle, on pense que ces facteurs de croissance, dont la structure est proche de la proinsuline, sont les médiateurs de l'action de la BST.

L'activité biologique des IGF (Insulin like Growth Factor) est essentiellement mitogène (Zapf, Froesch et Humbel, 1981) mais à ce jour, en plus de la stimulation du DNA et des protéines, on a montré que ces molécules avaient une action pléiotrope : activités métaboliques précises (capture par les cellules de cations, de vitamines, de glucose, de xylose et d'acides aminés) synthèse de macromolécules (Moses et Pilistine, 1985). Chez l'animal, les taux sériques d'IGF sont essentiellement régulés par le taux circulant de somatotropine : les taux d'IGF1 et d'IGF2 sont réciproquement très ou modérément diminués lors d'états où l'on observe une déficience en hormone de croissance. A l'inverse, une augmentation de la somatotropine circulante (anormale (acromégalie, administration de BST ou de GRF) résulte en une augmentation des taux sériques d'IGF¹ essentiellement produite par le tissu hépatique très riche en récepteurs à l'hormone de croissance. La régulation de la sécrétion des IGF est probablement contrôlée par des facteurs nutritionnels contrôlant l'homéostasie de la glycémie et par conséquence la sécrétion de somatotropine.

On a identifié des récepteurs à IGF¹ et IGF² dans la glande mammaire de truie (Gregor et Burleigh, 1985), de vache (Baumrucker, 1986a et b) et de brebis (Disenhaus, Belair et Djiane, 1987) et récemment, on a même démontré que la glande mammaire pouvait elle-même sécréter ses propres IGF (Murphy, Bell et Friesen, 1987; Jammes et al., 1988). Cette synthèse, par le tissu lui-même d'un facteur contrôlant sa multiplication, serait alors une des composantes de la régulation autocrine de la croissance du parenchyme mammaire dont le contrôle échapperait en première analyse à celui de la BST en raison de l'absence démontrée de récepteurs somatotropes sur ces cellules ! Signalons enfin l'hypothèse générale de Green et al. (1985) selon laquelle l'action de la somatotrope s'exercerait selon une double modalité : la BST agirait directement sur les cellules souches (donc en petit nombre) pour promouvoir une première

différenciation. IGF¹ qui ne serait pas susceptible de se substituer à la BST pour cette différenciation serait par contre responsable, de par son action mitotique, de la multiplication cellulaire des jeunes clones tout juste différenciés. Un tel schéma est applicable aux cellules adipeuses dont seuls les préadipocytes ont des récepteurs à la somatotropine. Il est peut-être transposable au tissu parenchymateux mammaire.

Conclusion

Une connaissance plus approfondie des mécanismes de fonctionnement de la glande mammaire, liée à l'apparition sur le marché des molécules hormonales naturelles produites en grandes quantités grâce aux techniques du génie génétique, doit permettre dans les années à venir de poursuivre le progrès en matière de productivité laitière, alors que les améliorations dues à l'effort de sélection génétique commencent à s'essouffler. En dehors de toutes considérations éthiques, socio-économiques, l'utilisation de la BST au cours de la lactation établie a déjà fait ses preuves. Il existe peut-être une autre alternative qui permettrait une meilleure préparation de la mamelle pendant la gestation dans la période où la femelle ne produit pas de lait (après le tarissement parturum) en stimulant de façon intense lors d'une période appropriée la mammogénèse pendant une courte période. Des travaux dans ce sens sont en cours (Kann et al., 1988).

Bibliographie

- ASDELL, S.A. (1932) : The effect of the injection of hypophyseal extract in advanced lactation. *Ann. J. Physiol.* 100, 137.
- ASIMOV, G.J. and KROUZE, N.K. (1937) : The lactogenic preparations from the anterior pituitary and the increase of milk yield in cows. *J. Dairy Sci.* 20, 289.
- BAUMAN, D.E. and CURRIE, W.B. (1980) : Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation : a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.* 63, 1514.
- BAUMAN, D.E., EISEMANN, J.H. and CURRIE, W.B. (1982) : Hormonal effects on partitioning of nutrients for tissue growth : role of growth hormone and prolactin. *Fed. Proc.* 41, 2538.
- BAUMAN, D.E., PEEL, C.J., STEINDHOUR, W.D., REYNOLDS, P.J., TYRREL, H.F., BROWN, A.C.G. and HAALAND, G.L. (1988) : Effect of bovine somatotropin on metabolism of lactating cows : influence on rates of irreversible loss and oxidation of glucose and nonesterified fatty acids. *J. Nutr.* 118, 1031.
- BAUMRUCKER, C.R. (1986a) : Insulin like growth factor 1 (IGF¹) and insulin stimulates lactating bovine

mammary tissue DNA synthesis and milk production in vitro. *J. Dairy Sci.* 69 Suppl. 1, 120 (Abst.).

BAUMRUCKER, C.R. (1986b) : Insulin like growth factor 1 and insulin stimulates DNA synthesis in bovine mammary tissue explants obtained from pregnant cows. *J. Dairy Sci. Suppl.* 1, 120 (Abst).

BOCQUIER, F., KANN, G. and THERIEZ, M. (1990) : Relationships between secretory patterns of GH, PRL and body reserves on milk yield in dairy ewes under different photoperiod and food controlled conditions. *Anim. Prod.* (sous presse).

BRUMBY, P.J. and HANCOCK, J. (1955) : The galactopoietic role of growth hormone in dairy cattle. *New Zealand J. of Sci. and Tech.* 36A, 417.

CHILLIARD, Y. (1988) : Rôles et mécanismes d'action de la somatotropine (hormone de croissance chez le ruminant en lactation). *Reprod. Nutr. Develop.* 28, 39.

CHILLIARD, Y. (1989) : Long term effects of recombinant bovine somatotropin (rBST) on dairy cow performance : a review in Commission of the European Communities (CEE). Seminar on Use of Somatotropin in Livestock production. Bruxelles, 27-29 sept. 1988.

COTES, P.M., CRICHTON, J.A., FOLLEY, S.J. and YOUNG, F.G. (1949) : Galactopoietic activity of purified anterior pituitary growth hormone. *Nature* 164, 992.

DAUGHADAY, W.H. and REEDER, C. (1966) : Synchronous activation of DNA synthesis in hypophysectomized rat cartilage by growth hormone. *J. Lab. Clin. Med.* 68, 357.

DAVIS, S.R., COLLIER, R.J., McNAMARA, J.P. and HEAD, H.H. (1983) : Effect of growth hormone and thyroxine treatment of dairy cows on milk production, cardiac output and mammary blood flow. *Proc. New Zeal. Soc. Endocr.* 26, Suppl. 2, 31 (Abst).

DISENHAUS, C., BELAIR, L. et DJIANE, J. (1987) : Caractéristiques et évolution physiologique des récepteurs pour IGF¹ et IGF² dans la glande mammaire de brebis. *Reprod. Nutr. Develop.* 28, 241.

EVANS, H.M. and SIMPSON, M.E. (1931) : Hormones of the anterior hypophysis. *Am. J. Physiol.* 96, 511.

FLODTH, H. (1987) : Present situation, worldwide, regarding the use and clinical experience of somatostatin (Somatostatin); *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 331, 1-4.

FOLLEY, S.J. (1971) : Recent advances in the physiology and biochemistry of lactation. *Dairy Sci. Abstr.* 23, 511.

GREEN, H., MORIKAWA, M. and NIXON, T. (1985) : A dual effector theory of growth-hormone action. *Differentiation* 29, 195.

GREGOR, P. and BURLEIGH, B.D. (1985) : Presence of high affinity somatomedin/insulin-like growth factor receptors in porcine mammary gland. *Endocrinology* 116, Suppl. 1, 223 (Abst).

HART, I.C. (1988) : Altering the efficiency of milk production of dairy cows with somatotropin in Garnsworthy P.C. ed. *Nutrition and lactation in the dairy cow*, Butterworths, London 232-47.

JAMMES, H., BELAIR, L., DUCLOS, M. and DJIANE, J. (1988) : Identification of mRNA of IGF¹ in rabbit mammary gland and evolution during gestation and lactation, in press.

JOHNSON, I.D., and HART, I.C. (1986) : Manipulation of milk yield with growth hormone in Recent Advances in Animal Nutrition (W. Haresign, D.J.A. Cole Eds), Butterworths, London pp. 105-23.

KANN, G., CARPENTIER, M.C., FEVRE, J., MARTINET, J., MAUBON, M., MEUSNIER, C., PALY, J. et VERMEIRE, N. (1978) : Lactation and prolactin in sheep, role of prolactin in initiation of milk secretion in Progressive Prolactin Physiology and Pathology, pp. 201-212, C. Robyn et M. Harter (Eds) Elsevier/North Holland Biomedical Press.

KANN, G., PERIER, A. and MARTINET, J. (1988) : Use of GRF (1-29) NH₂ as a mammatropic hormone in the ewe. *J. Anim. Sci.* 66, Suppl. 1, 389 (Abst).

KEYS, J. and DJIANE, J. (1988) : Prolactin and growth hormone binding in mammary and liver tissue of lactating cows. *J. Recept. Res.* 8, 731.

LEWIS, V.J. (1984) : Variants of growth hormone and prolactin and their post-translational modifications. *Ann. Rev. Phys.* 46, 53.

LYONS, W.R. (1942) : The direct mammatrophic action of lactogenic hormone. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* 51, 308.

MACHLIN, L.J. (1973) : Effect of growth hormone on milk production and feed utilization in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 56, 575.

MEPHAM, T.B., LAWRENCE, S.E., PETERS, A.R. and HART, I.C. (1984) : Effects of exogenous growth hormone on mammary function in lactating goats. *Horm. Metab. Res.* 16, 248.

MOSES, A.C. and PILISTINE, S.J. (1985) : Insulin like growth factor in control of animal cell proliferation. Vol. 1 Acad. Press, Boston pp. 91-120.

MURPHY, L.J., BELL, G.I. and FRIESEN, H. (1987) : Tissue distribution of IGF¹ and II messenger ribonucleic acid in the adult rat. *Endocrinology* 120, 1279.

PEEL, C.J., STEINHOFF, W.D., BAUMAN, D.E., TYRREL, H.F., BROWN, A.C.B., REYNOLDS, P.J. and HAALAND, G.L. (1982) : Administration of bovine growth hormone to high yielding Holstein cows. II Influence on irreversible loss and oxidation rate of free fatty acids and glucose. *J. Dairy Sci.* 65, Suppl. 1, 120 (Abst).

PEEL, C.J. and BAUMAN, D.E. (1987) : Somatotropin and Lactation. *J. Dairy Sci.* 70, 474.

PERIER, A., KANN, G. and MARTINET, J. (1987) : Effect of somatostatin (GRF) on hormonal plasma levels, liver GH binding and mammary growth in induced lactation ewes. *J. Endocrinol. Invest.* 10, Suppl. 4, 52 (Abst).

WINDER, S.J. and FORSYTH, I.A. (1987) : Binding of IGF1 to ovine mammary epithelial microsomes. J. Endocr. 112 Suppl. Abst. 64.

YOUNG, F.G. (1947) : Experimental stimulation (galactopoiesis) of lactation. Brit. Med. Bull. 5, 155.

ZAPF, J., FROESCH, E.R. and HUMBEL, R.E. (1981) : The insulin like growth factor IGF of human serum : chemical and biological characterization and aspects of their possible physiological role. Curr. Top. Cell. Regul. 19, 257.