

La lactation : rappels physiologiques et induction. Application à l'espèce bovine

C. HANZEN

Faculté de Médecine Vétérinaire U.Lg.
Rue des Vétérinaires 45, 1070 Bruxelles
Chaire d'Obstétrique
et des Troubles de la reproduction

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années déjà on sait que différentes hormones placentaires ovariennes et hypophysaires ont un rôle approprié à jouer dans le développement de la glande mammaire. Nombreuses furent les expériences réalisées tant *in vivo* qu'*in vitro* pour tenter d'expliquer les mécanismes inducteurs de la lactation. La reproduction expérimentale de cette induction fut tentée, sans grand succès, avec de nombreuses associations hormonales. En 1973, SMITH et SCHANBACKER (130) mettent au point un traitement inducteur de 7 jours à base d'œstrogènes et de progestérone dont les résultats s'avèrent très encourageants. La compréhension des mécanismes physiologiques mis en jeu est autrement plus ardue que son application devenue aujourd'hui relativement simple.

Une approche de ces mécanismes complexes mérite cependant d'être tentée. Elle aura l'aspect d'un tryptique. Le premier volet sera constitué d'un bref rappel de l'évolution de la glande mammaire à

savoir la mammogénèse ou phase de prolifération et de différenciation, la phase de lactation et la phase d'involution mammaire.

Le second traitera plus particulièrement les différents aspects de la lactation. Le troisième volet sera consacré au problème de l'induction de la lactation.

I. EVOLUTION DE LA GLANDE MAMMAIRE

A. MAMMOGENESE

Lors de la *période embryonnaire* les crêtes mammaires d'origine épidermique se fractionnent en corps mammaires primitifs dont la régression se fait en nombre variable selon les espèces. La prolifération des corps mammaires primitifs entraîne la formation de bourgeons épidermiques qui après ramification se creusent en tubules et acini se réunissant au niveau du mamelon par des canaux collecteurs.

De la *naissance à la période prépubertaire* les changements observés sont minimes. Lors de la *période prépubertaire*, le développement des conduits mammaires,

faible et limité à la base du téton chez la chatte et la lapine, est par contre plus important chez les ruminants, la souris et le rat.

Cette phase de multiplication s'accélère à la *puberté* et son importance est fonction du type de cycle sexuel et du développement corporel acquis (23). La glande mammaire est formée de deux grands systèmes : l'un, caniculaire avec le canal du trayon, le sinus galactophore ou bassinnet et les canaux galactophores collectant le lait, l'autre, alvéolaire, c'est-à-dire les acini formés de l'ensemble des cellules élaborant le lait. Dans les espèces à cycle court (rat, souris, ruminants) la prolifération mammaire se limite au système canaliculaire. Les espèces à cycle long présentent par contre un développement lobulo-alvéolaire semblable à celui induit par un état gestatif.

Lors d'un état *gestatif*, le développement acquis lors des cycles précédents va se poursuivre : les systèmes canaliculaire et surtout alvéolaire se multiplient. Chez les espèces à cycle court, ce développement réduit du système alvéolaire avant tout état gestatif s'expliquerait par une exposition trop brève du tissu mammaire à l'influence progestéronique (36).

Cette multiplication débute près de la citerne c'est-à-dire à la base du trayon et se poursuit vers la périphérie. En général, le parenchyme mammaire termine sa croissance pendant les deux derniers tiers de la gestation. La chèvre ne présente un développement alvéolaire mammaire que pendant la deuxième moitié de la gestation (31) c'est-à-dire entre J 70 et J 100 surtout, une sécrétion étant rarement visible avant J 80 et J 100 de gestation. La brebis pour sa part présente deux phases de croissance l'une avant, l'autre après le 100^e jour de gestation. Ces deux phases

de prolifération doivent sans doute correspondre à des équilibres endocriniens différents (30). La différenciation en cellules sécrétoires commencée en fin de gestation, se poursuit pendant les premiers temps de la lactation (36). Dans l'espèce bovine, la capacité de synthèse de lait n'est acquise que deux jours avant le part. (2, 57, 117).

B. PHASE DE LACTATION

Elle comprend l'ensemble des phénomènes physiologiques présidant à l'élaboration puis à l'excrétion des constituants du lait. Certains facteurs sont lactogéniques : ils interviennent dans le déclenchement de la lactation. D'autres, de nature hormonale ou alimentaire, sont galactopoiétiques ; ils peuvent augmenter ou entretenir une production laitière déjà en place.

C. PHASE D'INVOLUTION MAMMAIRE

Commencée pendant les premiers stades de la lactation, elle ne deviendra évidente que lors d'arrêt de la traite ou de la succion, c'est-à-dire lors d'une diminution de la stimulation prolactinique. Cette phase de régression et de dégénérescence mammaire en fin de lactation prend en moyenne 6 à 7 semaines (82). La glande a alors l'aspect d'une glande de nullipare mais avec un système canaliculaire beaucoup plus ramifié.

II. LA LACTATION

A. RAPPELS GENERAUX

1. Histologie

La cellule mammaire présente une morphologie classique à savoir :

- le noyau qui est le lieu de la synthèse des acides ribo (ARN) et désoxyribonucléiques (ADN).

- le cytoplasme qui renferme les enzymes intervenant dans les réactions génératrices des cofacteurs et autres éléments formateurs des protéines, lipides et glucides du lait.
- les mitochondries qui constituent la « génératrice » de l'énergie cellulaire de par l'activité respiratoire qui s'y localise.
- l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique (R.E.) qui transforment quant à eux les éléments constitutifs (acides aminés, acides gras) en produits finis (protéines, lactose, triglycérides).

Lors de son entrée en fonction, la cellule mammaire va subir différentes modifications :

En *prélactation* l'ultrastructure d'une cellule mammaire (Fig. 1) se caractérise par un noyau de forme irrégulière, des mitochondries de taille égale et peu nombreuses, un R.E. et un appareil de Golgi de faible importance, par quelques microvillosités et 1 ou 2 gouttelettes graisseuses au pôle apical de la cellule (57). L'apparition de ces gouttelettes lipidiques est fréquente dans les moments précédents le part (62). Une étude comparée de tissus mammaires prélevés à 1 jour d'intervalle avant le part a mis en évidence l'importante augmentation des alvéoles et des inclusions lipidiques : les tissus épithéliaux adipeux et vasculaires se retrouvent pour leur part en quantités égales (81). Immédiatement avant le part, de profonds remaniements cellulaires sont observa-

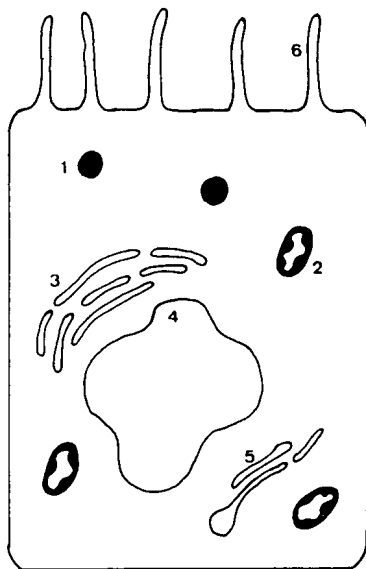


fig. 1 cellule mammaire
en pré-lactation

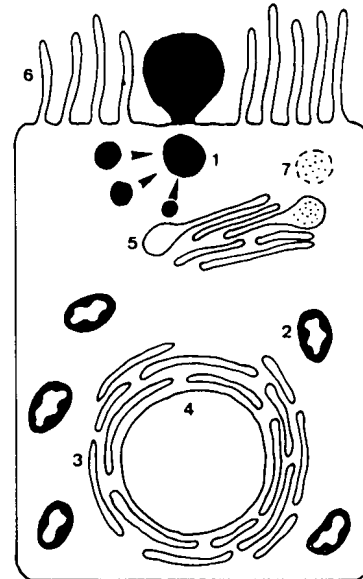


fig. 2 cellule mammaire
en lactation

1 gouttelette graisseuse
2 mitochondrie
3 reticulum endoplasmique
4 noyau

5 appareil de Golgi
6 microvillosité
7 vésicule protéique

bles : hypertrophie du R.E. et de l'appareil de Golgi avec apparition de vésicules renfermant des micelles protéiques, décharge de matériel granuleux dans la lumière cellulaire, augmentation du nombre de gouttelettes graisseuses cytoplasmiques et de microvillosités apicales, augmentation enfin du nombre de mitochondries cellulaires (117).

A J 1 post-partum (Fig. 2) apparaît une bipolarité (117) : on distingue une zone apicale comprenant l'appareil de Golgi avec des vésicules renfermant des micelles protéiques, une zone basale avec un RE hypertrophié et le noyau.

La glande *en lactation* présente des acini qui se trouvent à différents stades de développement. Chez la vache, il y a au cours de la lactation, environ 10 % d'alvéoles restées immatures. Lors de la phase excrétrice, les gouttelettes lipidiques qui se trouvent au pôle apical de la cellule fusionnent. La cellule mammaire a, à ce moment, une forme pyramidale. Elle s'étête et le matériel lipidique s'échappe dans la lumière alvéolaire.

2. Biochimie

Hydrates de carbone, graisses et protéines constituent les éléments essentiels de la sécrétion lactée. Ils sont synthétisés à partir de l'épithélium glandulaire mammaire ou proviennent directement du sang.

La proportion de ces différents composants varie avec les espèces animales et humaine (Tableau 1).

a) *Hydrates de carbone.*

L'importance de la production du lait est fonction des concentrations sanguines en glucose (91). La glande mammaire de chèvre lactante prélève 60 à 85 % du glucose utilisé par l'organisme (3). La glande mammaire de truie en lactation utilise plus de glucose que le reste du corps (92). Le glucose aura deux destinations essentielles : d'une part sa métabolisation en lactose (chez la vache par exemple, cette transformation vise 50 à 70 % du glucose) (154) et d'autre part son utilisation pour la synthèse des acides

TABLEAU I. — Pourcentages des principaux composants du lait de différentes espèces (66).

Espèces	Graisses	Protéines	Lactose	Eau
Cheval	1,9	2,5	6,2	88,8
Vache	3,7	3,4	4,8	87,3
Homme	3,8	1,0	7,0	87,6
Chèvre	4,5	3,3	4,4	86,8
Porc	6,8	4,8	5,5	81,2
Brebis	7,5	5,6	4,4	80,7
Rat	10,3	8,4	2,6	79,0
Souris	13,1	9,0	3,0	70,7
Ours polaire	33,1	10,9	0,3	52,4
Phoque	53,2	11,2	2,6	32,3

gras à chaîne courte via le cycle des pentoses et le cycle d'Embden - Meyerhoff.

L'importance de ces deux cycles est variable selon les espèces. Ainsi chez les ruminants, la majorité du glucose non transformé en lactose sera métabolisé via le cycle des pentoses générateur du coenzyme nicotinamide- adenine- dinucléotide - phosphate (NADP). Chez les monogastriques par contre, l'utilisation du glucose non transformé en lactose se fera surtout via le cycle d'Embden-Meyerhoff générateur d'acétates (89).

La synthèse de lactose nécessite par ailleurs l'intervention d'une enzyme : la lactose-synthétase dans la constitution de laquelle on retrouve deux protéines (10) : l' α lactalbumine et la galactosyl-transférase. Alors que la première n'est présente que dans le tissu mammaire, la seconde se retrouve également dans les tissus qui ne synthétisent pas le lactose. La synthèse de ces protéines est modulée d'une part par la prolactine qui a une action stimulatrice et d'autre part par la progestérone qui, à concentration élevée inhibe la synthèse d' α lactalbumine. Cette influence inhibitrice disparaît à l'approche du part, c'est-à-dire au moment où les concentrations progestéroniques diminuent (146). En témoignent l'augmentation de concen-

tration d' α lactalbumine et l'activation de la lactose -synthétase 7 jours avant le part environ (102, 101).

b) *Acides gras*

Chez de nombreuses espèces, 95 % des lipides du lait sont constitués de triglycérides (67). Ces triglycérides sont constitués d'acides gras à courte, moyenne et longue chaîne dont la proportion varie selon les espèces (tableau 2). Leur origine est double (153) : les acides gras à courte chaîne proviennent de la transformation des polysaccharides en acide butyrique et acide acétique par la microflore du rumen ; les acides gras à longue chaîne résultent de la lipolyse dans le tissu adipeux de réserve et de la résorption intestinale sous forme de chylomicrons et de lipoprotéines. 60 % des acides gras du lait sont synthétisés par la glande mammaire (112).

Le métabolisme des triglycérides sanguins par la glande mammaire requiert l'intervention d'une enzyme tissulaire, la lipoprotéine - lipase. En fin de gestation et en début de lactation (100) l'activité de cette enzyme augmente dans la glande mammaire (127) alors qu'elle diminue dans les autres tissus à activité lipogénique (156).

TABLEAU 2. — Pourcentage des acides gras entrant dans la composition des triglycérides du lait de différentes espèces.

Acides gras	Phoque (66)	Homme (9)	Rat (66)	Vache (9)	Lapin (132)
Chaîne courte (C ₄ - C ₆)	0	0	1	14,8	1
Chaîne moyenne (C ₈ - C ₁₂)	0	9,3	27,7	11,3	69,4
Chaîne longue (C ₁₄ - C ₂₂)	100	90,7	72,3	73,9	30,6

Cette activité enzymatique est stimulée par la prolactine (156). Inversement l'arrêt de la traite supprime la décharge prolactinique qu'elle provoque normalement entraînant par la-même une diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase dans le tissu mammaire mais une augmentation de l'activité de cette même enzyme dans les autres tissus (49).

Une fois synthétisés les acides gras fusionnent en gouttelettes lipidiques dont la taille va aller sans cesse croissante jusqu'à leur élimination par exocytose dans le canalicule excréteur.

c) *Protéines*

Elles sont représentées par plusieurs grandes fractions (90)

- les *albumines* : lactalbumine et serum-albumine
- les globulines dont font partie les immunoglobulines, la β lactoglobuline et quelques autres protéines
- les *caséines* et leurs complexes α (s, k) β , γ .

La synthèse de ces protéines est à la fois sous contrôle hormonal et génétique. Une fois synthétisées au niveau du R.E., les protéines migrent vers l'appareil de Golgi (59). Ce dernier forme un compartiment pour la condensation des protéines et leur permet ainsi de se décharger par fusion de la vacuole de Golgi avec la membrane plasmique apicale (117).

— *Enzymes divers*

Le métabolisme mammaire requiert de très nombreux enzymes (125). Au niveau de la mamelle leur activité augmente rapidement dans les 2 à 3 semaines précédant le part (127).

3. Aspect clinique : le let-down

Le processus de décharge (let-down) de lait par la glande mammaire présuppose l'augmentation de la pression intramammaire et l'ouverture du canal du trayon obtenue par le vide résultant d'une traite ou d'une succion. Ce *let-down* met en jeu un système neuro-endocrinien. Les impulsions sensorielles perçues par l'hypothalamus via le système nerveux sont converties en informations hormonales par l'hypophyse qui libère ocytocine et vasopressine. Ces deux hormones par leur action myoépithéliale, entraînent une augmentation de la pression intramammaire et l'évacuation du lait vers les plus gros conduits. Un stress quelconque provoquera une décharge d'adrénaline dont l'effet vasoconstricteur réduira l'apport des deux hormones hypophysaires précitées empêchant ainsi une vidange totale de la mamelle.

B. ELEMENTS INDUCTEURS DE LA LACTATION NATURELLE

De nombreuses études ont montré que ces changements prolifératifs relevaient d'une séquence « temps et d'une séquence hormodépendante ».

I. La séquence « temps-dépendante »

Chaque étape de la multiplication cellulaire mammaire nécessite un certain temps pour développer sa réponse maximale à une stimulation hormonale. La non intervention d'une des hormones lors d'une étape de la multiplication cellulaire bloque la cellule au stade de développement acquis (36).

II. Séquence hormono-dépendante

Le rôle joué par les principaux éléments de ce complexe hormonal est différent

selon les phases de multiplication, différenciation et sécrétion mammaire (tableau 3).

- Plus que d'une hormone de lactation, c'est d'un complexe hormonal que dépend l'évolution de la glande mammaire (117, 139). De ce complexe font partie les œstrogènes, la progestérone, les corticoïdes, l'insuline, l'hormone placentaire de lactation (12), la prolactine (23, 117, 136), l'ocytocine, l'hormone de croissance (65, 136), les hormones adreno (ACTH) somato (STH) et thyreo (TSH) tropes (108).
- Parmi ces hormones, il faut différencier les hormones dites « permissives » dont la présence est nécessaire mais non suffisante à la lactation (les œstrogènes par exemple) et les *trigger-hormones* ou hormones de déclic dont le changement de concentration plasmatique déclencherait la lactation (la progestérone notamment). Ainsi lors du part, la chute de la concentration

progestéronique (élément déclenchant) et l'augmentation des concentrations plasmatiques en œstrogènes (98, 121) et corticoïdes (éléments permissifs) (141) sont à mettre en relation avec l'action lactogénique de la prolactine à ce moment.

- Il faut tenir compte également de différences d'espèces à espèces. Si chez les ruminants, le rôle galactopoïétique de la prolactine paraît être mineur, il serait beaucoup plus déterminant chez les non ruminants. Le déclenchement de la parturition et de la lactation est donc constitué par deux processus physiologiques étroitement mêlés au cours desquels les variations des concentrations hormonales apparaissent très caractéristiques (Fig. 3). En fin de gestation l'augmentation des œstrogènes entraîne une chute de la concentration relative de la progestérone (I). Deux à trois jours avant le part, en réponse à une stimulation

TABLEAU 3. — Hormones intervenant au cours du développement et du fonctionnement de la mamelle.

Etat physiologique de l'animal		Puberté	Gestation	Parturition	Lactation
Etat physiologique de la mamelle		Mammogénèse	Lactogénèse	Galactopoïèse	
Complexe hormonal	Œstrogènes	+		+	—
	Progestérone	+		+	—
	Corticoïdes	+		+	—
	Insuline	+		—	+
	Hormone placentaire de lactation	+		—	—
	Prolactine	+		+	+
	Ocytocine	—		—	+
	Hormone de croissance	—		—	+

(non ruminants)

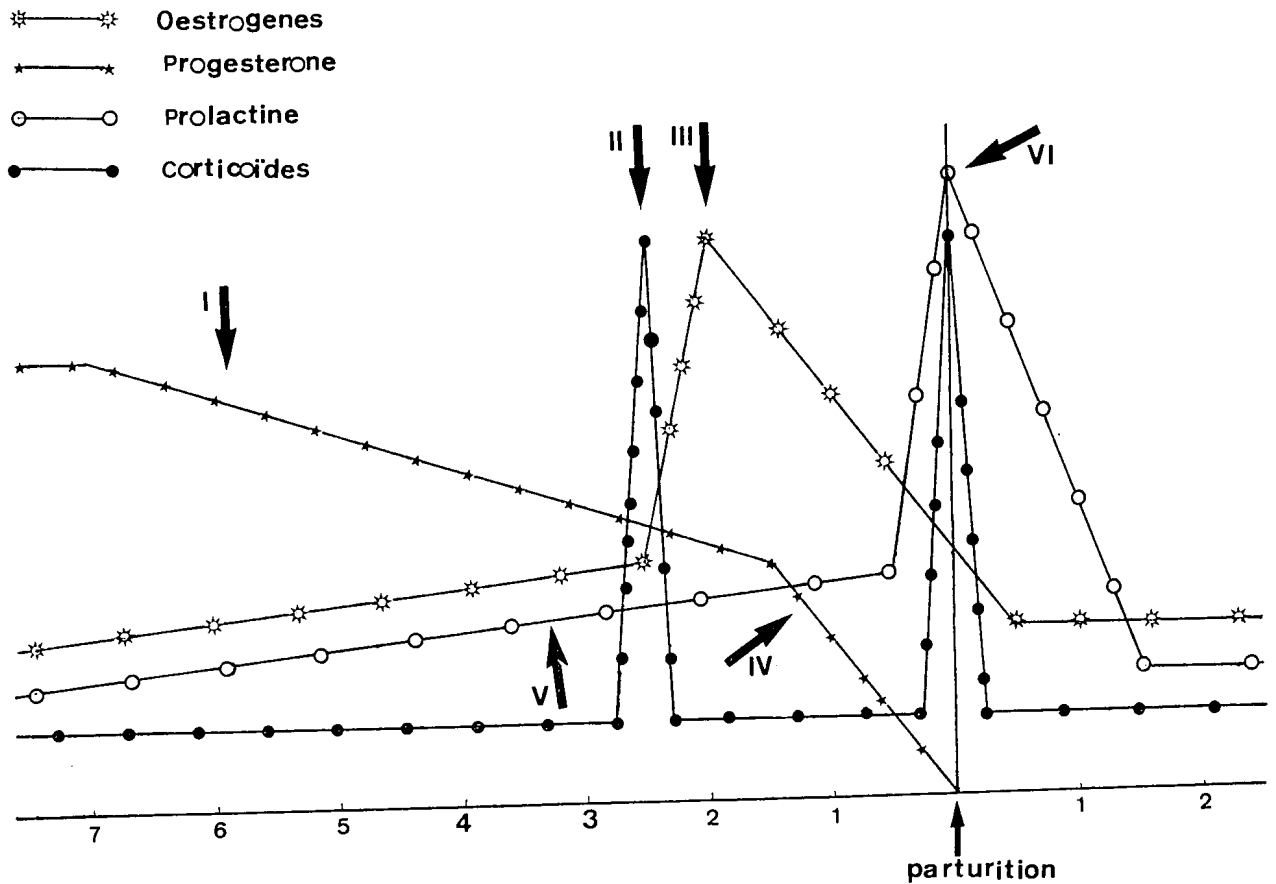


Fig. 3. — Profil hormonal de la fin de gestation.

encore mal définie, les corticoïdes fœtaux augmentent brutalement (II).

Cela entraîne un pic d'œstrogènes (III) et une chute de la progestérone (IV) par l'action lutéolytique des prostaglandines. La suppression de l'inhibition progestéronique est responsable du rôle lactogénique de la prolactine dont on peut observer l'augmentation de concentration en fin de gestation sous l'effet des œstrogènes (V).

Enfin, en réponse au stress que constitue la parturition corticoïdes et prolactine présentent une augmentation brutale de leurs concentrations (VI).

1. Les œstrogènes

Ils favorisent l'action d'autres composants du complexe hormonal leur rôle est

permissif. Ainsi ont-ils été, par exemple, rendus responsables de la libération prolactinique prepartum (98, 121) étant donné leur augmentation suivie d'un pic au moment du part (35, 60, 116, 133). Ils déterminent la prolifération du système canaliculaire et avec la progestérone, le développement lobulo-alvéolaire et la synchronisation des cellules sécrétoires. Il faut cependant noter qu'il existe des différences d'espèce à espèce.

Par ailleurs un parallélisme a été établi entre l'augmentation des œstrogènes en fin de gestation et la mise en activité de différents enzymes.

La dualité de leurs effets galacto-inhibiteurs sur une glande mammaire en lactation et galacto-exciteurs sur une glande mammaire au repos demeure encore mal connue.

2. La progestérone

Elle est en partie responsable du développement observé dans la deuxième moitié de la gestation chez la vache comme en témoigne l'augmentation de sa concentration plasmatique à ce moment (23).

Elle serait d'autre part une hormone de déclic (86, 87) : en fin de gestation en effet la chute de sa concentration provoque une décharge hypophysaire de prolactine, de G.H. et d'A.C.T.H.

Chez certaines espèces, la concentration sérique de cette hormone inhibitrice du déclenchement de la lactation (25, 55) tombe avant l'accouchement : ainsi en est-il chez la vache (133, 135), la truie (97), la chèvre (58), la brebis (134), la lapine (17), le hamster (94). Ceci éclaire la corrélation négative existant entre lactogénèse et progestérone observée chez ces espèces. Par contre chez la femme (93), le singe (107), le cochon d'Inde (42) les concentrations progestéroniques demeurent fort élevées jusqu'au moment de l'accouchement.

Par ailleurs chez la lapine (4) et la brebis (73) l'action inhibitrice de la progestérone sur l'activité lactogène de la prolactine a été clairement mise en évidence.

3. L'insuline

Elle favorise l'absorption des éléments indispensables au métabolisme cellulaire et exerce une action mitogène (140).

Une synergie d'action a été constatée avec la prolactine et le cortisol (150).

4. Les corticoïdes

D'une façon générale les glucocorticoïdes semblent être indispensables à la

croissance et à la différenciation histologique de la glande mammaire tant chez les ruminants (21) que chez les monogastriques (44, 57).

Leur rôle dans le mécanisme de la lactogénèse est étayé par différents faits expérimentaux :

— des récepteurs spécifiques pour le cortisol et le dexaméthasone ont été identifiés dans la glande mammaire (48, 143).

— Ils peuvent induire la lactation s'ils sont injectés en début de gestation chez la rat (99), le lapin (99) et la souris (105) ou dans sa deuxième moitié chez la vache (144) et la brebis (28).

L'inhibition progestéronique pourrait être levée à ce moment par un pic de corticoïdes ou d'ACTH (21). Ces corticoïdes déplaceraient donc la progestérone de ses récepteurs mammaires.

La spécificité des récepteurs mammaires en fin de gestation serait fonction des concentrations relatives des stéroïdes progestéroniques, corticoïdes et œstrogéniques (46, 47, 129).

— En cas d'insuffisance sécrétoire en fin de gestation ils diminuent le rôle lactogène de la prolactine chez la brebis (75).

— Lors d'induction du part aux corticoïdes, la lactation se déclenche normalement (124).

— A l'inverse de la progestérone ils stimulent l'activité du R.E. (117).

5. Hormone de croissance

Alors qu'OXENDER(111) n'a constaté aucune modification caractéristique de sa concentration au cours de la gestation chez la vache, INGALLS et CONVEY

(65) ont signalé une légère augmentation en fin de gestation avec un maximum au moment de l'accouchement.

Par ailleurs, cette hormone s'est révélée galactopoiétique chez la vache (95, 155), la brebis (71) et la chèvre (24) en raison vraisemblablement de son rôle stimulant sur la multiplication et le métabolisme cellulaire de la mamelle. En cours de lactation, des concentrations plus élevées chez le bétail laitier que chez le bétail viandeux (54) ont été signalées.

6. Hormone placentaire de lactation

Trouvant probablement son origine dans les cotylédons (12) cette hormone voit *chez la vache* ses valeurs sériques rester faibles (moins de 50 ng/ml) pendant les deux premiers mois de la gestation et augmenter ensuite rapidement pour atteindre un plateau entre les 160 et 200 jours de gestation (8).

Les valeurs calculées sont significativement plus élevées chez les races laitières que chez les races à viande pendant le premier trimestre de la gestation. Elles sont en relation avec la production laitière subséquente (8).

Chez la brebis, une hormone placentaire (ovine placental lactogen, OPL) mimant les effets de la prolactine hypophysaire a également été mise en évidence dans le plasma de bêtes gestantes entre le 40^e et le 80^e jours de gestation (34, 80). Le maximum de sécrétion fut observé vers le 110^e-120^e jour de gestation ce qui correspond à la seconde phase de croissance mammaire dans cette espèce. Après ce maximum, une décroissance sensible est observée jusqu'à la parturition (34). Chez la brebis, l'hormone placentaire de lactation serait la principale responsable du développement lobulo-alvéolaire (13).

Elle sensibiliserait les cellules mammaires à l'action de la prolactine pendant leur phase de croissance et en cours de lactation. Tant chez la vache, la chèvre que chez la brebis, une corrélation positive a été établie entre les concentrations sanguines de « placental lactogen » et le nombre de fœtus (8, 34, 80).

7. Prolactine

On lui a imputé de très nombreux effets différents au niveau de divers organes dans de multiples espèces (109). Cela démontre la complexité de son activité et la difficulté d'en interpréter les variations sanguines et les effets réels sur la glande mammaire. Multiples ont été les paramètres envisagés pour expliquer les fluctuations de cette hormone :

- le cycle sexuel a été étudié chez la brebis (11) et la vache (137)
- la saison, les facteurs climatiques et la durée d'ensoleillement journalier exercent une influence certaine non encore complètement élucidée (76, 77, 84, 88, 122, 139)
- le cycle circadien a été envisagé chez la vache (85), l'homme (118), la chèvre (53), le bélier (115)
- la gestation (70, 111)
- le stress (69, 77, 114, 142)

Les résultats des recherches effectuées s'accordent néanmoins sur deux faits :

- la spécificité de la stimulation des tétons vis-à-vis de la décharge prolactinique chez la chèvre la vache et le rat notamment (68, 69, 74, 84, 142). Les tétons peuvent être considérés comme un endroit privilégié des récepteurs extéroceptifs transformant en réponse endocrine les impulsions reçues par l'intermédiaire du système

nerveux central (77). Cela est surtout vrai dans les jours qui suivent l'accouchement ; la réponse prolactinique à une stimulation mammaire diminue en effet au cours du postpartum tant chez la chèvre que chez la vache (70).

Par ailleurs aucune relation n'a pu être établie entre l'importance du pic observé après la traite et la quantité de lait produite (120).

Cette libération prolactinique se fait par l'intermédiaire de l'hormone thyroïdienne (TRH (74)). Une décharge prolactinique a en effet été constatée après injection de TRH à des taureaux natures (22), des vaches (22, 79, 149), des génisses (149), des veaux (110), des brebis (43) ou des rats (7).

L'ocytocine ne joue aucun rôle dans ce processus (83).

- La concentration prolactinique va croissante dans les 3 à 5 derniers jours de la gestation (21) et présente un maximum au moment du part tant chez la vache (61, 65, 70) que chez la brebis (27, 96) et la chèvre (70).

Ce pic prolactinique serait un symptôme du part plus qu'un élément déterminant. L'inhibition de ce pic ne s'oppose en effet pas à un accouchement normal (123). De plus, ce pic reste associé au part même lorsqu'on commence la traite avant l'accouchement (76).

Des différentes recherches effectuées, il ressort que la prolactine intervient au cours de différentes phases d'évolution de la glande mammaire.

- dans la mammogénèse : la prolactine y joue un rôle essentiel. Elle bénéficie pour ce faire de l'influence favorable des œstrogènes (75) et de la progés-

térone (15). Celle-ci s'opposerait en cours de gestation à l'augmentation du nombre de récepteurs prolactiniques (33) présents au niveau de la cellule mammaire (129).

- Dans la lactogénèse, le rôle de la prolactine apparaît également essentiel (32). Elle coordonnerait l'activité sécrétoire de la cellule mammaire en activant la transcription génique des caséines (63) et des enzymes, et le développement du R.E. (4). Ces effets ne se manifestent qu'après la levée de l'inhibition progestéronique.

L'importance de la prolactine dans le déclenchement de la lactation est confirmée par l'utilisation d'un dérivé de l'ergot de seigle connu pour ses effets inhibiteurs sur la sécrétion de prolactine : la bromocryptine. Ainsi après induction de la parturition aux corticoïdes et injection de ce composé le pic prolactinique n'apparaît pas et les productions de lait sont plus faibles (123).

Dans la galactogénèse, le rôle de la prolactine est mineur chez les ruminants tout au moins (78). L'injection de la bromocryptine en cours de lactation inhibe le pic prolactinique de la traite mais les productions laitières restent inchangées ou diminuent légèrement (78). Chez la brebis cependant l'inhibition de la production de lait semble être beaucoup plus nette (72).

Dans cette espèce (27) et chez la chèvre (70), la chute prolactinique postpartum est beaucoup plus lente que chez la vache. Ce fait a été imputé à une fréquence des tétées beaucoup plus élevées (70). La prolactine induit donc la lactation naturelle mais ne l'entretient pas à l'exception de quelques espèces monogastriques (119).

III. L'INDUCTION DE LA LACTATION

A. APPLICATION A L'ESPECE BOVINE

L'induction artificielle de la lactation permet de tirer profit des capacités laitières d'animaux condamnés à être réformés pour cause d'infertilité. Elle peut d'autre part constituer un test de prédiction de la valeur laitière des génisses étant donné l'étroite corrélation existant entre les rendements obtenus en lactation induite et en lactation naturelle (29).

B. METHODES

Nombreux sont depuis une trentaine d'années les procédés appliqués pour induire la lactation. Leur point commun est l'injection d'œstrogènes et de progestérone. Leur principale différence réside dans la longueur du traitement. Ainsi les premiers auteurs (50, 51, 98) prévoyaient dans le cas de génisses nullipares un double traitement. Un premier de 180 jours comportait de faibles doses d'œstrogènes et de progestérone. Ce laps de temps semblait nécessaire pour permettre un développement lobulo-alvéolaire adéquat. Le second traitement qui déclenchait la lactation proprement dite prenait 14 jours pendant lesquels des doses croissantes d'œstrogènes et décroissantes de progestérone étaient injectées.

Pour les auteurs plus récents au contraire (130) la première phase d'injection semble inutile tout au moins dans le cas de génisses de 2 ans ayant déjà eu des cycles sexuels normaux qui ont apporté en quantité suffisante les hormones ovariennes nécessaires au développement de la glande mammaire.

1. Quantités injectées et durée du traitement

Le traitement proposé (130) et maintes fois appliqué (16, 18, 19, 20, 29, 52, 64, 108, 113, 131) consiste en l'injection journalière et pendant 7 jours d'une association d'œstrogènes (0,1 mg/kg/j) et de progestérone (0,2 mg/kg/j). Ces hormones sont mises en solution dans de l'éthanol absolu à raison de 20 mg d'œstrogènes et de 50 mg de progestérone par ml (130).

L'utilisation isolée de benzoate d'œstradiol (0,011 mg/kg/j) pendant 10 jours a également été testée. Les résultats d'une telle méthode d'induction furent meilleurs chez les génisses que chez les vaches (52). Il est conseillé de commencer la série d'injections en phase postœstrale (130, 131). Certains auteurs (16, 19, 20, 29, 52, 64) préconisent d'injecter également des corticoïdes (dexaméthasone 20 mg/jour/animal) aux jours 17, 18 et 19 après le début du traitement inducteur.

Ce recours aux corticoïdes repose sur plusieurs observations.

- le pic présenté par les corticoïdes surrénaliens en fin de gestation (19, 133).
- l'effet positif qu'ont les corticoïdes *in vitro* sur la multiplication et la différenciation mammaire (26, 57, 64)
- les productions laitières supérieures obtenues par leur utilisation lors de traitements inducteurs tant chez la vache que chez la brebis (56).

2. La voie d'injection

C'est un paramètre important. La dose journalière est répartie en 2 injections souscutanée en arrière de l'épaule (130).

Le métabolisme des stéroïdes injectés peut se trouver modifié dans certaines

conditions notamment après injection intramusculaire. Cette modification expliquerait en partie les échecs constatés après traitement inducteur (151).

3. Début de la traite

Il est conseillé de commencer la traite 18 à 21 jours après le début du traitement inducteur (130), c'est-à-dire au moment où les concentrations hormonales et les modifications correspondent à un engorgement mammaire clinique jugé idéal.

C. CONSEQUENCE DU TRAITEMENT INDUCTEUR

1. Sur la lactation

La réussite d'un traitement inducteur (50 à 70 %) dépend de différents facteurs : âge, protocole d'injection, état de la mamelle, race, alimentation, nombre de lactations antérieures (16, 18, 130).

La production de lait augmente 10 à 21 jours après la dernière injection et atteint un maximum après 60 jours (40). D'autres auteurs ont relevé ce maximum après 30 jours ou après 30 à 50 jours (18, 39) ou plus tard encore (29). D'une façon générale, le pic de production maximale semble donc être atteint après un délai plus long que celui que l'on observe lors de lactation physiologique (3 à 6 semaines environ). La quantité totale de lait produite pendant 80 à 352 jours selon les cas reste inférieure à celle d'une lactation post-partum (16). L'importance de cette production laitière n'est pas en relation avec la durée de la période de tarissement préalable (20). Une corrélation étroite a été relevée entre la production de lait sur 305 jours et celle enregistrée après 50 jours (18).

En cas d'échec d'induction, un nouveau traitement peut être mis en place après une période de repos mammaire de un mois environ (16).

2. Sur les capacités reproductrices des animaux induits

Pendant les 30 jours suivant le début du traitement inducteur, l'animal présente des manifestations œstrales plus ou moins importantes et prolongées (40, 16). La reprise d'une activité cyclique normale survient après 2 mois (18) ou plus tardivement encore (29, 40, 130).

Le risque d'apparition de troubles ovariens (kystes, notamment) n'est pas à négliger (18, 29, 40, 52).

3. Sur la croissance mammaire

Elle reste après un traitement inférieure à celle observée pendant le dernier mois de gestation (20, 26, 57, 106). La plupart des processus cellulaires mammaires apparaissent entre le 7^e et le 14^e jour suivant la dernière injection (26, 29, 131). Malgré de larges variations individuelles le stade de cellule sécrétoire déterminé par le moment d'apparition du lactose (102) est observé 16 jours (20, 26) environ après le début du traitement inducteur. Cette croissance se poursuit jusqu'au moment où est atteint le pic de lactation (131). L'histologie mammaire lors d'induction s'apparente davantage à l'histologie d'une glande d'avant le part (64). Le développement mammaire ne se poursuit que grâce aux stimulations que constituent les traites successives.

4. Sur l'état hormonal

La figure 4 schématise les variations des concentrations hormonales que l'on constate après un traitement inducteur.

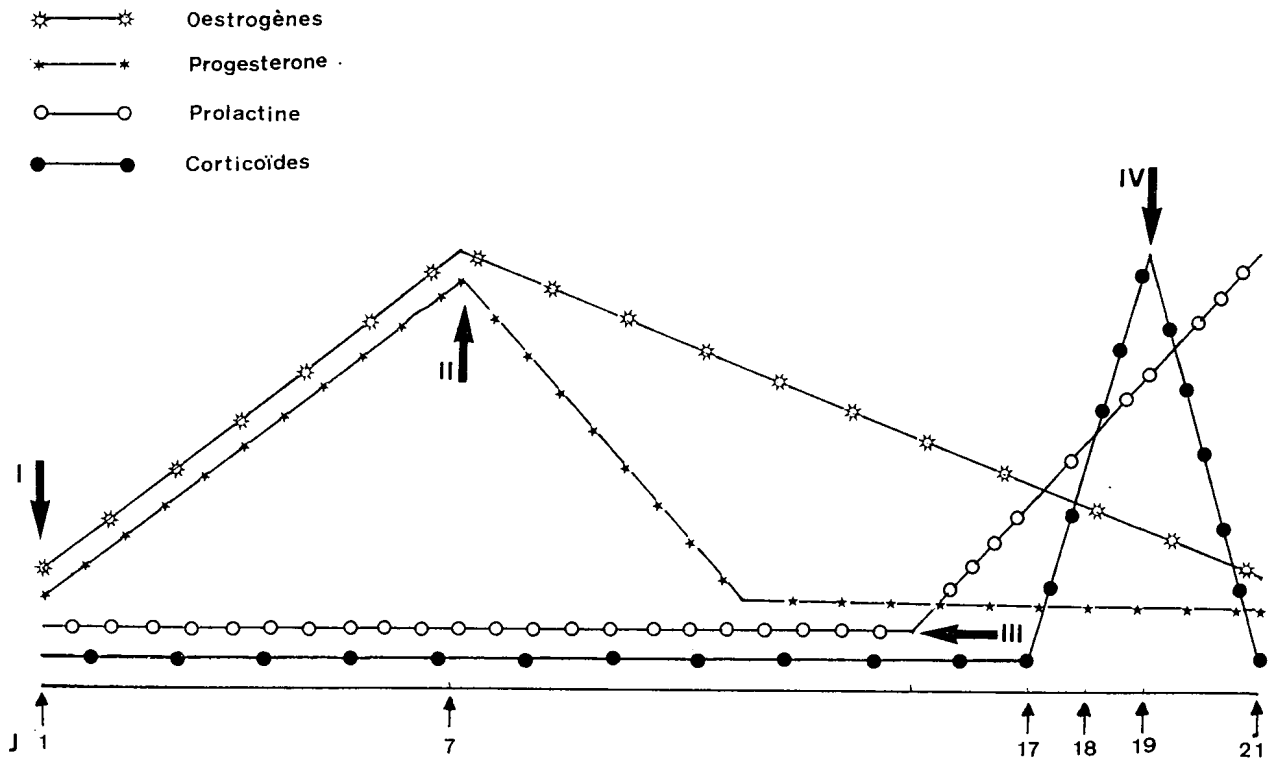


Fig. 4. — Profil hormonal lors d'induction de lactation.

La séquence hormonale observée devrait idéalement pouvoir être mise en parallèle avec celle relevée avant l'accouchement à savoir : augmentation des œstrogènes et de la prolactine, chute de la progestérone et augmentation brutale des corticoïdes. Certains échecs d'induction peuvent s'expliquer par des concentrations anormales de l'une ou l'autre hormone à des moments déterminés :

— de faibles valeurs plasmatiques en progestérone et œstrogènes au début de la phase d'induction apparaissent déterminante (I) (39). Ces quantités d'œstrogènes nécessaires à l'induction sont donc fonction des valeurs progestéroniques au moment de la première injection (36). Cela explique pourquoi certains états physiologiques ovariens sont compatibles avec la mise

en place d'un traitement inducteur (kyste ovarien, anœstrus, postœstrus) alors que d'autres par contre le sont beaucoup moins (diœstrus, corps jaune persistant) (130, 13).

- une insuffisance du déclin progestéronique en fin de traitement inducteur (II) constitue une seconde cause d'échec (36, 39), la progestérone inhibant, on le sait, l'augmentation de la prolactine et le déclenchement de la lactation (151)
- les concentrations en prolactine restent faibles pendant la durée des injections d'œstrogènes et de progestérone puis augmentent quand ces dernières sont relativement basses c'est-à-dire 15 jours après le début du traitement inducteur (III) (16, 39, 41, 104, 151).

Une augmentation insuffisante de la concentration prolactinique à ce moment peut constituer une autre explication d'échec (16, 19). Pour pallier à cette insuffisance, plusieurs auteurs ont utilisé des composés stimulant la prolactine. Citons, par exemple, les prostaglandines, (45), le TRH (145), la sérotonine, les dérivés psychoactifs, la réserpine (19, 113).

L'injection de cette dernière substance aux J. 13, 14, 15 et 16 à raison de 5 mg par jour augmente les chances de succès d'une induction.

- des concentrations élevées en corticoïdes favorisent la réponse des cellules mammaires à la prolactine (36) (IV).

5. Sur la présence des œstrogènes et de la progestérone dans le lait

Au moment où la traite commence, ces deux stéroïdes se retrouvent en quantité non significative dans le lait (39). Chez les bovins, la plus grande partie des œstrogènes et de la progestérone s'élimine dans les matières fécales et les urines (38, 103, 151, 152, 37).

De plus, la perméabilité cellulaire aux œstrogènes plasmatiques circulants ou résultant d'injection thérapeutique est faible (147).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) AKERS R.M., HEALD C.W., BIBB T.L. Stimulatory effect of prepartum milk removal on bovine lactogenesis measured cytological. In Proc 71 St Ann Meeting Amer. Dairy Sci. Ass., Champaign IL 61820, 1976, p. 123.
- (2) ANDERSON R.R. Endocrinological control. In lactation : a comprehensive treatise. Larson B.L., Smith V. eds. Academic Press N.Y., 1974, p. 97.
- (3) ANNISON E.F., LINZLL J.L. The oxidation and utilisation of glucose and acetate by the mammary gland of the goat in relation to their over-all metabolism and to milk formation. *J. Physiol.*, Lond., 1964, **175**, 372.
- (4) ASSAIRI L., DELOUIS C., GAYE P., HOUEBINE L.M., OLLIVIER-BOUSQUET M., DENAMUR R. Inhibition by progesterone of the lactogenic effect of prolactin in the pseudo pregnant rabbit. *Biochem. J.*, 1974, **144**, 245.
- (5) BALWIN R.L. Enzymatic activities in mammary glands of several species. *J. Dairy sci.*, 1966, **49**, 1533.
- (6) BAUMAN D.E., BROWN R.E., DAVIS C.L. Pathways of fatty acid synthesis and reducing equivalent generation in mammary gland of rat sow and cow. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1970, **140**, 237.
- (7) BLAKE C.A. Stimulation of pituitary prolactin and TSH release in lactating

- and prooestrus rats. *Endocrinology*, 1974, **94**, 503.
- (8) BOLANDER F.F., ULBERG L.C., FELLOWS R.E. Circulating placental lactogen levels in dairy and beef cattle. *Endocrinology*, 1976, **99**, 1273.
 - (9) BRECKENRIDGE W.E., KUKSIS A. Molecular weight distribution of milk fat triglycerides from seven species. *J. Lipid. Res.*, 1967, **8**, 473.
 - (10) BREWK K. Secretion of α lactalbumin into milk and its relevance to the organisation and control of lactose synthetase. *Nature*, Lond., 1969, **222**, 671.
 - (11) BRYANT G.D., GREENWOOD F.C., KANN G., MARTINET J., DENAMUR R. Plasma prolactin in the oestrus cycle of the ewe : effect of pituitary stalk section. *J. Endocr.*, 1971, **51**, 405.
 - (12) BUTTLE H.L., FORSYTH I.A. Placental lactogen in the cow. *J. Endocr.*, 1976, **68**, 141.
 - (13) BUTTLE H.L., FORSYTH I.A., KNAGGS G.S. Plasma prolactin measured by R.I. and bioassay in pregnant and lactating cows and the occurrence of a placental lactogen. *J. Endocr.*, 1972, **53**, 483.
 - (14) CERIANI R.L. Fetal mammary gland differentiation in vitro response to hormones. I Morphological findings. *Develop. Biolog.*, 1970, **21**, 506.
 - (15) CERIANI R.L., BLANK E.W. Response to prolactin and ovarian steroids of normal mammary epithelial cell cultures. Molecular and cellular. *Endocrinology*, 1977, **8**, 95.
 - (16) CHAKRIYARAT S., HEAD H.H., TATCHER W.W., NEAL F.C., WILCOX C.J. Induction of lactation lactational physiological and hormonal responses in the bovine. *J. Dairy Sci.*, 1978, **61**, 1715-1724.
 - (17) CHALLIS J.R.G., DAVIES I.J., RYAN K.J. The concentration of progesterone, estrone and oestradiol 17 B in the plasma of pregnant rabbits. *Endocrinology*, 1973, **93**, 971.
 - (18) COLLIER R.J., BAUMAN D.E., HAYS R.L. Milk production and reproductive performance of cows hormonally induced lactation. *J. Dairy Sci.*, 1975, **58**, 1524.
 - (19) COLLIER R.J., BAUMAN D.E., HAYS R.L. Effect of reserpine on milk production and serum prolactin of cows hormonally induced into lactation. *J. Dairy Sci.*, 1977, **60** (6), 896.
 - (20) COLLIER R.J., CROOM W.J., BAUMAN D.E., HAYS R.L., NELSON D.R. Cellular studies of mammary tissue from cows hormonally induced into lactation : lactose and fatty acid synthesis. *J. Dairy Sci.*, 1976, **59**, 1226.
 - (21) CONVEY E.M. Serum hormone concentrations in ruminants during mammary growth lactogenesis and lactation. A review. *J. Dairy Sci.* 1974, **57**, 905.
 - (22) CONVEY E.M., TUCKER H.A., SMITH V.G., ZOLMAN J. Bovine prolactin, G.H., thyroxine and corticoid response to T.R.H. *Endocrinology*, 1973, **92**, 471.
 - (23) COWIE A.T. Influence of hormones on mammary growth and milk secretion. In I.R. Falconer ed lactation Butterworths London, 1970, p. 123.
 - (24) COWIE A.T., TINDALL J.S. The maintenance of lactation in the goat after hypophysectomy. *J. Endocr.*, 1961, **23**, 79.
 - (25) COWIE A.T. The physiology of lactation. Edward, Arnold LTD London, 1971.
 - (26) CROOM W.J., COLLIER R.J., BAUMAN D.E., HAYS R.L. Cellular studies of mammary tissue from cows hormonally induced into lactation : histology and ultrastructure. *J. Dairy. Sci.*, 1976, **59**, 1232.
 - (27) DAVIS S.L., REICHERT L.E., NISWENDER G.D. Serum levels of prolactin in sheep as measured by radioimmunoassay. *Biology of reproduction*, 1971, **4**, 145.
 - (28) DELOUIS C., DENAMUR R. Induction expérimentale de la sécrétion lactée pendant la gestation de la brebis. *Comp. Rend. Acad. Sci. Paris*, série D. 1967, **264**, 2493.
 - (29) DELOUIS C., DJIANE J., KANN G., TERQUI M., HEAD H.H. Induced lactation in cows and heifers by short term treatment with steroid hormones. *Annls. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 1978, **18** (3), 721.
 - (30) DENAMUR R. Contribution à l'endocrinologie comparée de la lactogénèse. Thèse de doctorat ès Sciences, Paris VI, 1966.
 - (31) DENAMUR R. Reviews of the progress of dairy science, section A physiology : Hormonal control of lactogenesis. *J. Dairy Res.*, 1971, **38**, 237.
 - (32) DENAMUR R., DELOUIS C. Effect of progesterone and prolactin on the secretory activity and the nucleic acid content of the mammary gland of pregnant rabbits. *Acta. Endocrinol.*, 1972, **70**, 603.

- (57) HEALD C.W. Hormonal effects on mammary cytology. *J. Dairy Sci.*, 1974, **57**, 917.
- (58) HEAP R.B., LINZELL J.L. Arterial concentration ovarian secretion and mammary uptake of progesterone in goats during the reproductive cycle. *J. Endocr.*, 1966, **36**, 389.
- (59) HEALD C.W., SAACKE R.G. Cytological comparison of milk protein synthesis of rat mammary tissue in vivo and in vitro. *J. Dairy Sci.*, 1972, **55**, 621.
- (60) HENDRICKS D.M., DECKEY J.F., HILL J.R. Plasma estrogen and progesterone levels in cows prior to and during estrus. *Endocrinology*, 1971, **89**, 1350.
- (61) HOFFMAN B., KARG H., SCHAMS D., GINVENEZ T., ENDER M.L., HERMANN C. Changes of progesterone total oestrogen, corticosteroids prolactin and L.H. in bovine peripheral plasma around parturition with special reference to the effect of exogenous corticoids and a prolactin inhibitor respectively. *Acta Endocr.*, 1973, **73**, 385.
- (62) HOLLMAN K.H. Quantitative electron microscopy of subcellular organisation in mammary gland cells before and after parturition. In lactogenesis : the initiation of milk secretion at parturition. Reynolds and Folley S.J. eds. Univ. of Pennsylvania Press Philadelphia, 1969, 27.
- (63) HOUEBINE L.M. Effects of prolactin and progesterone on expression of casein genes. Titration of casein in R.N.A. by hybridisation with complementary D.N.A. *Eur. J. Biochem.*, 1976, **68**, 219.
- (64) HOWE J.E., HEALD C.W., BIBB T.L. Histology of induced bovine lactogenesis. *J. Dairy Sci.*, 1975, **58**, 853.
- (65) INGALLS W.G., CONVEY E.M., HAFS H.D. Bovine serum L.H., G.H. and prolactin during late pregnancy parturition and early lactation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1973, **143**, 161.
- (66) JENNESS R. The composition of milk. In lactation. Larson B.L. and Smith V.R. eds Academic Press., 1974, Vol. III, 3.
- (67) JENSEN R.G. *J. Am. Mil. Chem. Soc.*, 1973, **50**, 18.
- (68) JOHKE T. Prolactin release in response to milking stimulus in the cow and goat estimated by radioimmunoassay. *Endocrinol. Japon*, 1969, **16**, 179.
- (69) JOHKE T. Factors affecting the plasma prolactin level in the cow and goat as determined by radioimmunoassay. *Endocrinol. Japon*, 1970, **17**, 393.
- (70) JOHKE T., FUSE H., OSHIMA M. Changes of plasma prolactin level during late pregnancy and early lactation in the goat and cow. *Jap. J. Zoot. Sci.*, 1971, **42**, 173.
- (71) JORDAN R.M., SCHAFFHAUSEN D.D. Effect of somatotropin on milk yield in ewe. *Journal of Animal Science*, 1954, **13**, 706.
- (72) KANN G. Inhibition of prolactin secretion in the ewe by ergocryptine during pregnancy or early lactation : effect on milk yield. *Int. Congress. Endocr. Abstract*, 1976, 611.
- (73) KANN G., CARPENTER M.C., FEVRE J., MARTINET J., MAUBON M., MEUSNIER C., PALLY J., VERMEURE N. Influence of cortisol and progesterone on prolactinemia and initiation of milk secretion at the end of pregnancy or after caesarian in the ewe. Symp. Interin. Prolactino. Robyn C et Marter M eds. Elsevier Amsterdam 1978.
- (74) KANN G., HABERT, MEUSINER C., RYNIEWICZ H.S. Prolactin release in response to nursing or milking stimulus in the ewe. Is it mediated by TRH ? *Anns. Biol. Anim. Biochim. Biophys.*, 1977, **17/3B**, 441.
- (75) KANN G., HOUEBINE L.M. Physiologie et pharmacologie de la lactation : rôle de la prolactine dans le développement et l'initiation de la sécrétion lactée. *Journal de gynécologie et Obstétrique*, 1978, **7**, (2), p. 262.
- (76) KARG H., SCHAMS D. Discussion on prolactin levels in bovine blood under different physiological conditions. In lactation. Falconer, I.R. Edit. Butterworths London, 1970, p. 141.
- (77) KARG H., SCHAMS D. Prolactin release in cattle. *J. Reprod. fert.*, 1974, **39**, 463.
- (78) KARG H., SCHAMS D., REINHARDT V. Effects of 2 Br α ergocryptine on plasma prolactine level and milk yield in cows. *Experientia*, 1972, **28**, 574.
- (79) KELLY P.A., BEDIRIAN K.N., BAKER R.D., FRIESEN H.G. Effect of synthetic TRH on serum prolactin, TSH and milk production in the cow. *Endocrinology*, 1973, **92**, 1289.
- (80) KELLY P.A., ROBERTSON H.A., FRIESEN H.G. Temporal pattern of placental lactogen and progesterone secretion in sheep. *Nature*, 1974, **248**, 435.
- (81) KINSELLA J.E., HEALD C.W. Na I-¹⁴C stearate and Na2-¹⁴C acetate metabolism and morphological analysis of late prepartum bovine mammary tissue. *J. Dairy Sci.*, 1972, **55**, 1085.

- (132) SMITH S., WATTS R., DILS R. Quantitative gas liquid chromatographic analysis of rodent milk triglycerides. *J. Lipid. Res.*, 1968, **9**, 52.
- (133) SMITH V.G., EDGERTON H.A., HAFS H.D., CONVEY E.M. Bovine serum estrogens progesterone and glucocorticoids during late pregnancy parturition and early lactation. *Journal of Animal Science*, 1973, **36**, 391.
- (134) STABENFELDT G.H., DROST M., FRANTI C. Peripheral plasma progesterone levels in the ewe during pregnancy and parturition. *Endocrinology*, 1972, **90**, 144.
- (135) STABENFELDT G.H., OSBURN B.I., EWING L.L. Peripheral plasma progesterone levels in the cow during pregnancy and parturition. *Am. J. Physiol.*, 1970, **218**, 57.
- (136) SUKAROA J., BILEK J. Response of mammary tissue from pregnant goats to prolactin and growth hormone in organ culture. *J. Endocr.*, 1975, **67**, 129.
- (137) SWANSON L.N., HAFS H.D., MORROW D.A. Ovarian characteristics and serum L.H. prolactin progesterone and glucocorticoids from first oestrus to breeding size in Holstein heifers. *Journal of animal Science*, 1972, **34**, 284.
- (138) THIMONIER C., RAVAUULT J.P., ORTAVANT P. Plasma prolactin variations and cyclic ovarian activity on ewe submitted to different light regimens. *Annl. Biol. Anim. Biochim. Biophys.*, 1978, **18**, (5), 1229.
- (139) TOPPER Y.J. Multiple hormone interactions in the development of mammary gland in vitro. *Recent. prog. Horm. res.*, 1970, **26**, 287.
- (140) TOPPER Y.J., OKA T. Some aspects of mammary gland development in the nature mouse. In lactation : a comprehensive treatise. Larson B.L. Smith V.R. eds., Academic Press N.Y. and London, 1974, Vol. I, p. 327.
- (141) TUCKER H.A. General endocrinological control of lactation. In lactation : a comprehensive treatise. Larson B.L., Smith V.R. eds. Academic Press N.Y. and London, vol. 1, 1974, p. 277.
- (142) TUCKER H.A., CONVEY E.M., KOPROWSKI J.A. Milking induced release of endogenous prolactin in cows infused with exogenous prolactin. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1973, **142**, 72.
- (143) TUCKER H.A., LARSEN B.L., GORSKI J. Cortisol binding in cultured bovine mammary cells. *Endocrinology*, 1971, **89**, 152.
- (144) TUCKER H.A., MEITES J. Induction of lactation in pregnant heifers with fluoroprednisolone acetate. *J. Dairy Sci.*, 1965, **48**, 403.
- (145) TUCKER H.A., VINES D.T., STELLFUG J.N., CONVEY E.M. Milking thyrotropin releasing hormone and prostaglandin induced release of prolactin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1975, **149**, 462.
- (146) TURKINGTON R.W., HILL R.L. Lactose synthetase progesterone, inhibition of the induction of α lactalbumin. *Science*, 1969, **163**, 1458.
- (147) TURNER C.M. Estrogen contents of colostrum and milk of dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 1958, **41**, 630.
- (148) TURNER C.W., YAMAMOTO H., RUPPERT H.L. The experimental induction of growth of the cow's udder and the initiation of milk secretion. *J. Dairy Sci.*, 1956, **39**, 1717.
- (149) VINES D.T., CONVEY E.M., TUCKER H.A. Serum prolactin and G.H. responses to thyrotropin in post pubertal cattle. *J. Dairy. Sci.*, 1977, **60**, 1949.
- (150) WANG D.Y., HALLOWES R.C., BEALING J., STRONG C.R., DILS R. The effect of prolactin and G.H. on fatty acid synthesis by pregnant mouse mammary gland in organ culture. *J. Endocr.*, 1972, **53**, 311.
- (151) WILLET L.B., SMITH K.L. SCHANBACKER F.L., ERB R.E., MALVEN P.V. Hormone induced lactation in the bovine : III dynamics of injected and endogenous hormone. *J. Dairy. Sci.*, 1976, **59** (3), 504.
- (152) WILLIAMS W.F. Excretion of progesterone and its metabolites in milk urine and feces. *J. Dairy. Sci.*, 1962, **45**, 1541.
- (153) WOLTER R. Alimentation de la vache laitière et qualité du lait. *Revue Med. Vét.*, 1978, **129**, (8-9), 1120.
- (154) WOOD H.G., PEETERS G.J., VERBEKE R., LAURYSENS M., JACOBSON B. Estimation of the pentose cycle in the perfused cow's udder. *Biochem. J.*, 1965, **96**, 607.
- (155) WRENN T.R., SYKES J.F. The response of hormonally induced bovine mammary tissue to anterior pituitary hormones. *J. Dairy. Sci.*, 1953, **36**, 1313.
- (156) ZINDER O., HAMOSH M., CLARY FLECK T.R., SCOW R.O. Effect of prolactin on lipoprotein lipase in mammary gland and adipose tissue of rats. *Am. J. Physiol.*, 1974, **226**, 744.

- (33) DJANE J., DURAND Ph. Prolactin-Progesterone antagonism in self regulation of prolactin receptors in the mammary gland. *Nature*, 1977, **266**, 641.
- (34) DJANE J., KANN G. Mise en évidence de l'activité lactogène et mesure dans le sérum de l'activité de placenta chez la brebis au cours de la gestation. *Comp. rend. Acad. Sci. Paris, série D.*, 1975, 2785.
- (35) EDQVIST L.E., EKMAN L., GUSTAFFSSON B., JOHANSON EDB. Peripheral plasma levels of oestrogens and progesterone during late bovine pregnancy. *Acta Endocrinologica*, 1973, **72**, 81.
- (36) ERB RE. Hormonal control of mammarygenesis and onset of lactation in cows. A review. *J. Dairy. Sci.*, 1977, **60** (2), 155-169.
- (37) ERB R.E., CHEW B.P., KELLER H.F. Relative concentrations of oestrogen progesterone in milk and blood and excretion of oestrogens in urine. *Journal of Animal Science*, 1977.
- (38) ERB R.E., CHEW B.P., KELLER H.F., MALVEN P.V. Effect of hormonal treatments prior to lactation on hormone in blood plasma and urine during early lactation. *J. Dairy. Sci.*, 1977, **60**, 4, 557.
- (39) ERB R.E., MALVEN P.V., MONK E.L., MOLLET T.A., SMITH K.L., SCHANBACKER F.L., WILLETT L.B. Hormone induced lactation in the cow I.V. Relationship between lactational performance and hormone concentrations in blood plasma. *J. Dairy. Sci.*, 1976, **59** (8), 120.
- (40) ERB R.E., MONK E.L., CALLAHAN C.J., MOLLETT T.A. Milk yield and reproductive traits subsequent to treatment of cows progesterone and oestrogens. *J. Dairy. Sci.*, 1973, **56**, 656.
- (41) ERB R.E., MONK E.L., MOLLETT T.A., MALVEN P.V., CALLAHAN C.J. Estrogen progesterone prolactin and other changes associated with bovine lactation induced with estradiol 17 B and progesterone. *Journal of Animal Science*, 1976, **42**, 644.
- (42) FEDER H.H., RESKO J.A., GOY R.W. Progesterone concentrations in the arterial plasma guinea-pigs during the oestrous cycle. *J. Endocr.*, 1968, **40**, 505.
- (43) FELL L.R., FINDLAY J.K., CUMMING I.A., GODING J.R. Effect of synthetic TRF on prolactin release in sheep. *Endocrinology*, 1973, **93**, 487.
- (44) FEVRE J., HOUEBINE L.M. Glucocorticoids and mammary gland development mammary cell multiplication and hypertrophy in rabbit. *Annls. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 1978, **18** (6), 1325.
- (45) FIELD M.C., GOW, Dowell. Artificial induction of lactation with prostaglandins F2 α . *Theriogenology*, 1977, **8** (4), 133.
- (46) FRANTZ W.L., MAC INDOE J.H., TURKINGTON R.W. Prolactin receptors characteristics of the particulate fraction binding capacity activity. *J. Endocr.*, 1974, **60**, 485.
- (47) GARDNER D.G., WITTLIFF J.L. Specific oestrogen receptors in the lactating mammary gland of the rat. *Biochem. J.*, 1973, **12**, 3090.
- (48) GOREWIT R.C., TUCKER H.A. Corticoids binding in mammary tissue slices from lactating cows. *J. Dairy. Sci.*, 1976, **59**, 232.
- (49) HAMOSH M., CLARY T.R., CHERNICK S.S., SCOW R.O. Lipoprotein lipase activity of adipose and mammary tissue and plasma triglycérine in pregnant and lactating rats. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1970, **210**, 473.
- (50) HAMMOND J.J., DAY F.T., Oestrogen treatment of cattle induced lactation and other effects. *J. Endocr.*, 1944, **4**, 53.
- (51) HANCOCK J., BRUMBY P.J., TURNER C.W. Hormonal induction of lactation in identical twin dairy cattle. *N.Z.J.L. Sr. Technol.*, 1954, **36**, 111.
- (52) HARNESS J.R., ANDERSON R.R., THOMPSON L.J., EARLY D.M., YOUNIS A.K. Induction of lactation by two techniques : success rate milk composition estrogen and progesterone in serum and milk and ovarian effects. *J. Dairy. Sci.*, 1978, **61**, 1725-1735.
- (53) HART I.C. Basal levels of prolactin in goat blood measured throughout a 24 h period by a rapid double antibody solid phase radioimmunoassay. *J. Dairy. Res.*, 1973, **40**, 235.
- (54) HART I.C., BINES J.A., BALCH C.C., COWIE A.T. Hormone and metabolite differences between lactating beef and dairy cattle. *Life Sci.*, 1975, **16**, 1285.
- (55) HARTMAN P.E., SHELTON J.N., TREVETHAN P. Progesterone and oestrogen and initiation of lactation in ewes. *J. Endocr.*, 1973, **59**, 249.
- (56) HEAD H.H., DELOWS C., TERQUI M., KANN G., DJANE J. Hormonal induction of lactation in sheep. *J. Dairy. Sci.*, 1975, **58**, 140.

- (82) KLEIN J.W., WOODWARD T.E. Influence of length of dry period on the quantity of milk produced in the subsequent lactation. *J. Dairy Sci.*, 1943, **26**, 705.
- (83) KOPROWSKI J.A., TUCKER H.A. Failure of oxytocin to initiate prolactin or LH release in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1675.
- (84) KOPROWSKI J.A., TUCKER H.A. Serum prolactin during various physiological states and its relationship to milk production in the bovine. *Endocrinology*, 1973, **92**, 1480.
- (85) KOPROWSKI J.A., TUCKER H.A., CONVEY E.M. Prolactin and growth hormone circadian periodicity in lactating cows. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1972, **140**, 1012.
- (86) KUHN N.J. Progesterone withdrawal as the lactogenic trigger in the rat. *J. Endocr.* 1969, **44**, 39.
- (87) KUHN N.J. Control of lactogenesis and lactose biosynthesis. In lactation Falconer Edit., 1970, p. 161.
- (88) LACROIX A., RAVAUULT J.P., PELLETIER J. Plasma prolactin variations in the male calf in relation to age season and breed. *Annls. Biol. Anim. Biochim. Biophys.*, 1977, **17** (6), 1095.
- (89) LANDAU B., KATZ J. A quantitative estimation of the pathways of glucose metabolism in rat adipose tissue in vitro. *J. Biol. Chem.*, 1964, **239**, 697.
- (90) LARSON B.L., JORGENSEN G.N. Biosynthesis of the milk proteins. In lactation II a comprehensive treatise. Larson B.L. Smith V.R. eds., Academic Press. N.Y. London., 1974, p. 115.
- (91) LINZELL J.L. In lactation : a comprehensive treatise. Larson B. L. and Smith V.R. eds. Academic press. New York, 1974, Vol. 1, p. 143.
- (92) LINZELL J.L., MEPHAM T.B., ANNISON E.F., WEST C.E. Mammary metabolism in lactating sows: arteriovenous differences of milk precursors and the mammary metabolism of (14 C) glucose and (14 C) acetate. *Brit. J. Nut.*, 1969, **23**, 319.
- (93) LLAURO J.L., RUNNEBAUM J., ZANDER J. Progesterone in human peripheral blood before during and after labor. *Am. J. Obstet. and Gynec.*, 1968, **101**, 867.
- (94) LUKASZEWSKA J.H., GREENWALD G.S. Progesterone levels in the cyclic and pregnant hamster. *Endocrinology*, 1970, **86**, 1.
- (95) MACHLIN. Effect of G.H. on milk production and feed utilization in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1973, **56**, 575.
- (96) Mc NEILLY J.R.A. Solid phase radioimmunoassay for armen prolactin. *J. Endocrin.*, 1971, **49**, 141.
- (97) MASUDA H., ANDERSON L.L., HENRICKS D.V., MELAMPY R.M. Progesterone in ovarian venous plasma and corpora lutea of the pig. *Endocrinology*, 1967, **80**, 2408.
- (98) MEITES J. Farm animals: hormonal induction of lactation and galactogenesis in milk. In milk : the mammary gland and its secretion. Cowie Edit., Academic Press. N.Y., London 1961, Vol. 1, p. 221.
- (99) MEITES J., HOPKINS T.F., TALWALKER P.K. Induction of lactation in pregnant rabbits with prolactin cortisol acetate or both. *Endocrinology*, 1963, **73**, 261.
- (100) MELLENERBERGER R.W. Ph D Thesis. University of Illinois. Urbana, 1973.
- (101) MELLENERBERGER R.W., BAUMAN D.E. Metabolic adaptations during lactogenesis fatty acid and lactose synthesis in cow mammary tissue. *Biochem. J.*, 1973, **135**, 741.
- (102) MELLENERBERGER R.W., BAUMAN D.E. Metabolic adaptations during lactogenesis lactose synthesis in rabbit mammary tissue during pregnancy and lactation. *Biochem. J.*, 1974, **142**, 659.
- (103) MELLIN T.N., ERB R.E. Estrogen metabolism and excretion during the bovine estrous cycle. *Steroids*, 1966, **7**, 589.
- (104) MOLLET T.A., ERN R.E., MONK E.L., MALVEN. Changes in estrogen progesterone prolactin and lactation traits associated with injection of 17 B and progesterone into lactating cows. *Journal of Animal Science*, 1976, **42**, 655.
- (105) NANDI S., BERN H.A. The hormone responsible for lactogenesis in BALB/cCrgl mice. *Gen. Comp. Endoc.*, 1961, **1**, 195.
- (106) NARENDRAN R., HACKER R.R., BATRA T.R., BURNSIDE E.B. Hormonal induction of lactation in the bovine : mammary gland histology and milk composition. *J. Dairy Sci.*, 1974, **57**, 1334.
- (107) NEIL J.D., JOHANSON E.D., KNOBL E. Patterns of circulating progesterone concentrations during the fertile menstrual cycle and the remainder of gestation in the rhesus monkey. *Endocrinology*, 1969, **84**, 45.

- (108) NICKERSON S.C., HEALD C.W., BIBB T.L. Cytological effects of hormone and plasma on bovine mammary tissue in vitro. In Proc. 71 St Ann. Meeting Amer. Dairy Ass. Champaign. 1. L.61820, 1976, p. 59.
- (109) NICOLL C.A., BERN H.A. In ciba foundation : symposium on lactogenic hormones. Wolstenholme GEW, Knight J. eds., 1972, 317-299 Churchill london.
- (110) OHLSON D.L., DAVIS S.L., ANFINSON M.S. Thyrotropin and prolactin secretory patterns during 24 hours infusion of TRH in calves. *Neuroendocrinology*, 1978, **26**, 163.
- (111) OXENDER W.D., HALFS H.D., EDGERTON L.A. Serum G.H., L.H. and prolactin in the pregnant cow. *Journal of Animal Science*, 1972, **35**, 31.
- (112) PALMQUIST D.L., DAVIS C.L., BROWN R.E., SACHAN D.S. Availability and metabolism of various substrates in ruminants V Entry rate into the body and incorporation into milk fat of D(-)B-hydroxybutyrate. *J. Dairy Sci.*, 1969, **52**, 633.
- (113) PEEL C.J., TAYLOR J.W., ROBINSON I.B., MAC GOWAN A.A., HOOLEY R.D. FINDLAY J.K. The importance of prolactin and the milking stimulus in the artificial induction of lactation in cows. *Aust. J. Biol. Sci.*, 1978, **31**, 187-195.
- (114) RAND H.R., KIDDY C.A., ODELL W.D. The effect of stress upon the determination of serum prolactin by radioimmunoassay. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1971, **136**, 689.
- (115) RAVAUlt J.P., ORTAVANT R. Light control of prolactin secretion in sheep. Evidence for a photoinductible phase during a diurnal rhythm. *Annls. Biol. Anim. Biochim. Biophys.*, 1977, **17** 3 B, 459.
- (116) ROBERTSON H.A. Changes in the concentration of unconjugated oestrone 17 α , 17 B in the maternal plasma of the pregnant cow in the relation to the initiation of parturition and lactation. *J. Reprod. Fert.*, 1974, **36**, 1.
- (117) SAACKE R.G., HEALD C.W. Cytological aspects of milk formation and secretion In lactation : a comprehensive treatise. Larson B.L. Smith V.R. eds. Academic Press 1974, vol. II, p. 147.
- (118) SASSIN J.F., FRANTZ A.G., WEITZMAN E.D., KAPEN S. Human prolactin : 24 hours pattern with increased release during sleep. *Science, N.Y.*, 1972, **177**, 1205.
- (119) SCHAMS D. Hormonal control of lactation. Ciba found. symposium n° 45. Breast feeding and the mother. Excerpta medica. Amsterdam, 1976, 27.
- (120) SCHAMS D., KARG H. Untersuchungen über prolaktin im rinderblut mit einer radioimmunologischen bestimmungsmethode. *Zentbl. Vet. Med.*, 1970, **17**, 193.
- (121) SCHAMS D., KARG H. The immediate response of the plasma prolactin level to oestrogen infusions in dairy cows. *Acta endocrinol.* 1972, **69**, 47.
- (122) SCHAMS D., REINHARDT V. Influence of the season on plasma prolactin level in cattle from birth to maturity. *Hormone res.*, 1974, **5**, 217.
- (123) SCHAMS D., REINHARDT V., KARG H. Effects of Br 2 α ergocryptine on plasma prolactin levels during parturition and onset of lactation in cows. *Experientia*, 1972, **28**, 697.
- (124) SCHMITT D., GARVERICK H.A., MATHER E.C., SIKES J.D., DAY B.N., ERB R.E. Induction of parturition in dairy cattle with dexamethazone and estradiol benzoate. *Journal of Animal Science*, 1975, **40**, 261.
- (125) SHAKANI K.M., HARPER W.J., JENSEN R.G., PARRY R.M., ZITTLE C.A. Enzymes in bovine milk. *J Dairy Sci.*, 1973, **56**, (4), 531.
- (126) SHIRLEY J.E., EMERY R.S., CONVEY E.M., OXENDER W.D. Enzymic changes in bovine adipase and mammary tissue serum and mammary tissue hormonal changes with initiation of lactation. *J. Dairy Sci.*, 1973, **56** (5), 569.
- (127) SHIRLEY J.E., MORROW D. Mammary and adipase lypoprotein lipase and glyceride synthesis as regulators of blood fat uptake. *J. Nutr.* **103**, XXII, Abst.
- (128) SHIU R.P.C., FRIESEN H.G. Solubilization and purification of a prolactin receptor from the rabbit mammary gland. *J. Biol. Chem.* 1974, **249**, 7902.
- (129) SHYAMALA G., DICKSON C. Relationship between receptor and mammary tumour virus production after stimulation by glucocorticoids. *Nature*, 1976, **262**, 107.
- (130) SMITH K.L., SCHANBACKER F.L. Hormone induced lactation in the bovine I lactational performance following injections of 17 B oestradial and progesterone. *J. Dairy Sci.*, 1973, **56**, 738.
- (131) SMITH K.L., SCHANBACKER F.L. Hormone induced lactation in bovine II response of nulligravida heifers to modified estrogene, progesterone treatment. *J. Dairy Sci.*, 1974, **57**, 296.