

Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine

Hélène Jammes, Jean Djiane

▶ **To cite this version:**

Hélène Jammes, Jean Djiane. Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine. Productions Animales, 1988, 1 (5), pp.299-310. hal-02728918

HAL Id: hal-02728918
https://hal.inrae.fr/hal-02728918

Submitted on 2 Jun 2020

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

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

INRA Prod. Anim.,
1988, 1 (5), 299-310

Hélène JAMMES, J. DJIANE

INRA - Unité d'Endocrinologie moléculaire
78350 Jouy-en-Josas

Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine

Pour la grande majorité des espèces de mammifères, le développement de la glande mammaire se déroule progressivement. La mise en place des structures tissulaires a lieu pendant la vie fœtale et juvénile. A partir de la puberté, des cycles de prolifération et différenciation cellulaires et d'involution (régression du tissu) se succèdent au rythme des cycles œstriens, des gestations et des lactations.

Résumé

La fonction de lactation, c'est-à-dire la production de lait, est l'aboutissement d'un long processus de développement et de différenciation des tissus mammaires. De la vie embryonnaire à la première lactation, la glande mammaire prend forme étape par étape. Chacune de ces étapes est contrôlée par une association d'hormones dans des rapports de concentrations bien définis et agissant de manière séquentielle. La mammogenèse dépend principalement des hormones stéroïdes en synergie avec la prolactine et l'hormone de croissance ; la lactogenèse de la prolactine et des glucocorticoïdes ; enfin, la galactopoïèse est sous le contrôle de la prolactine, de l'hormone de croissance et des glucocorticoïdes.

Le tissu sécréteur ou parenchyme de la glande mammaire fonctionnelle est constitué d'un ensemble de lobes, subdivisés en lobules, eux-mêmes formés d'acini ou alvéoles (figure 1). Au sein de chaque alvéole, la fonction sécrétrice est assurée par un épithélium monocouche. Les interactions entre les cellules épithéliales et le système sanguin permettent l'apport d'éléments essentiels à la production de lait (glucose, acides aminés, minéraux, etc). Du fait de leur contractibilité, les cellules myoépithéliales réparties à la périphérie des alvéoles contribuent au processus d'évacuation du lait, de la lumière de l'alvéole vers les canaux lobulaires. Ces canaux se rejoignent au niveau de la citerne du pis. Le système lobulo-alvéolaire est totalement englobé dans un ensemble de tissus de soutien appelé stroma. Il s'agit des tissus conjonctif séparant lobes et lobules, adipeux, nerveux et des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Différentes étapes caractérisent l'acquisition des structures constituant la glande mammaire (figure 2). La mammogenèse correspond à l'expression complète de la croissance de la glande mammaire comprenant le développement des canaux, leur arborisation et l'apparition du tissu lobulo-alvéolaire. De la naissance au début de la première gestation, ce processus se déroule lentement puis connaît une phase explosive au cours du dernier tiers de la gestation. On appelle lactogenèse l'étape de différenciation cellulaire qui permet l'acquisition d'une activité synthétique et sécrétoire des cellules épithéliales, responsables de la production de lait. Cette période est très courte, de l'ordre d'une dizaine de jours chez la vache, et se situe juste avant la parturition. La galactopoïèse définit la phase de sécrétion lactée proprement dite. Le processus de production de lait est auto-entretenu à partir du moment où le lait est tiré (veau tétant ou traite) mais il décline au cours du temps. Dès l'arrêt de la traite (tarissement volontaire) ou au moment du sevrage du petit, la mamelle subit un processus de régression très rapide impliquant une diminution du tissu lobulo-alvéolaire. Chez la vache, une importante partie du réseau de canaux mammaires reste en place et sera le siège d'un nouveau développement lobulo-alvéolaire au cours de la gestation suivante.

1 / Description morphologique du développement de la glande mammaire

1.1 / Croissance avant la première gestation

a / au cours de la vie fœtale

Dès le 32e jour de gestation, les rudiments de mamelles sont visibles sur la face ventrale de

Figure 1. *Anatomie générale de la glande mammaire et organisation d'un alvéole.*

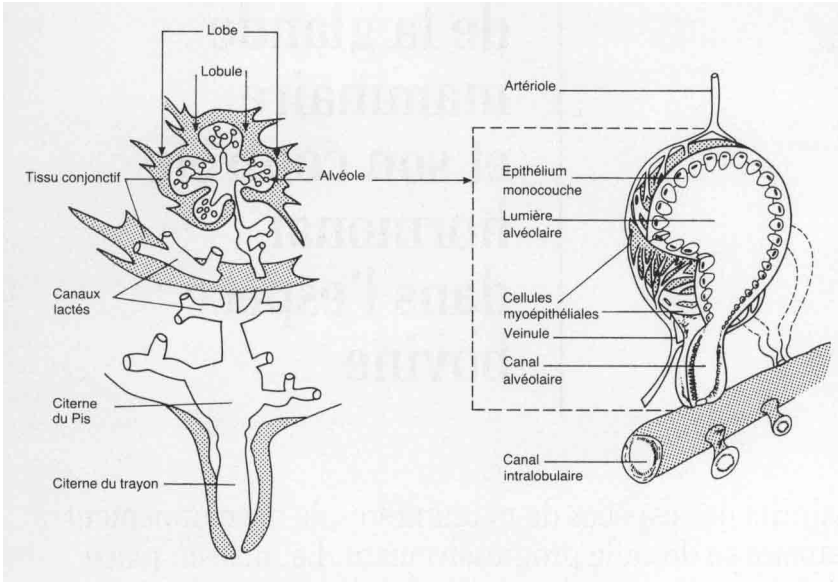
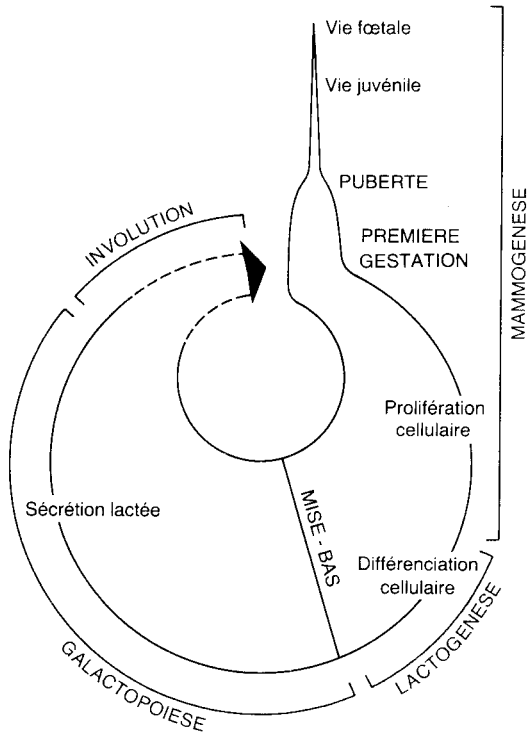


Figure 2. *Schéma du développement de la glande mammaire au cours de la vie de l'animal.*



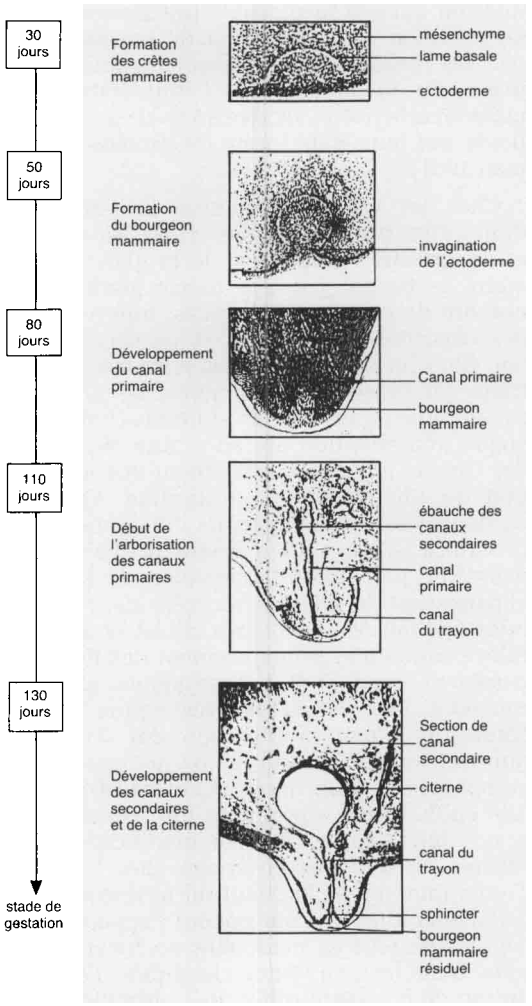
l'embryon bovin sous forme d'un petit épaississement (figure 3). Une série très rapide de modifications morphologiques s'effectue entre le 32e et le 50e jour de gestation. La prolifération des cellules donne naissance à un cordon cellulaire appelé canal primaire qui s'arborise rapidement en canaux secondaires qui sont les futurs canaux lobulaires. La partie distale du canal primaire se creuse en lumière formant l'ébauche de la citerne. Ces différentes phases de développement concernent les cellules épithéliales qui dérivent de l'ectoderme. Parallèlement, le mésoderme donne naissance aux vaisseaux sanguins, au tissu adipeux et au tissu conjonctif (Turner, 1952). La différenciation sexuelle s'effectue au stade du bourgeon mammaire : une décharge de testostérone produite par les testicules foetaux provoque une dégénérescence des cellules canalaires isolant le bourgeon mammaire et inhibant ainsi la formation ultérieure du mamelon.

b / croissance mammaire post-natale

A la naissance, la glande mammaire est rudimentaire. Quelques canaux sont présents et ramifiés mais ils ne communiquent pas avec la citerne et aucune structure alvéolaire n'est observable. Par contre, le tissu adipeux et le système circulatoire sont en place et on peut distinguer la forme extérieure de la mamelle. A partir du 3e mois après la naissance la glande mammaire débute une croissance allométrique positive, c'est-à-dire plus rapide que celle des autres parties du corps (Sinha et Tucker 1969). La prolifération du tissu adipeux s'accompagne d'une croissance rapide des canaux lobulaires. Cette phase de croissance rapide s'effectue jusqu'à la puberté (entre le 5e et le 8e mois). A ce stade, chez les génisses futures laitières d'un poids vif de 250 kg, la glande mammaire pèse environ 2 kg et est constituée pour 2/3 de tissu adipeux et pour 1/3 de parenchyme mammaire (Sejrsen *et al* 1982, tableau 1). Il est à noter que l'âge de la maturité sexuelle est positivement corrélé au poids vif. Une suralimentation des génisses conduit à l'apparition précoce de la puberté. En terme de développement de la glande mammaire, ceci provoque une augmentation de la quantité de tissu adipeux aux dépens du parenchyme. Au cours de la première lactation de ces animaux, la production de lait est considérablement réduite (voir revue de Foldager *et al* 1987). La phase juvénile prépubère se caractérise donc par un allongement et une ramification des canaux au sein du tissu adipeux (figure 4). L'importance de ce dernier est primordiale puisqu'il fournit le support et l'espace nécessaires au développement des canaux, servant eux-mêmes ultérieurement de trame à la mise en place du système lobulo-alvéolaire (Knight et Peaker 1982).

Au-delà de la puberté la glande mammaire poursuit une croissance isométrique. Cependant, un développement des canaux mammaires sous dépendance des hormones ovariennes est observé. Pendant la phase folliculaire, les oestrogènes en forte concentration favorisent la prolifération des canaux mammaires. Chez la vache, mammifère à cycles longs comme la brebis, la truie ou la jument, la

Figure 3. *Ebauche de la glande mammaire au cours de la vie fœtale (d'après Turner 1952).*



phase lutéale est caractérisée par une forte production de progestérone par le corps jaune. Dans ce cas, la progestérone a une action synergique positive avec les œstrogènes sur le développement mammaire.

1.2 / Croissance et différenciation mammaire au cours de la gestation

En tout début de gestation, la croissance de la glande redevient allométrique, du fait d'une augmentation exponentielle du nombre de cellules des canaux (Swanson et Poffenbarger 1979). A la suite de la ramification intense des canaux à partir du 150e jour de gestation, le système lobulo-alvéolaire se met en place, se substituant progressivement au tissu adipeux en pleine régression. L'épithélium monocouche se développe progressivement , entourant de petits alvéoles. Ceux-ci augmentent en nombre et en taille. A ce stade, l'observation en microscopie électronique des cellules alvéolaires montre qu'elles possèdent des noyaux irréguliers, peu de réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi peu développé (Feldman 1961, Heald 1974, Saake et Heald 1974). Dans les 10 derniers jours de la gestation, les cellules épithéliales s'hypertrophient et acquièrent les structures spécifiques d'une synthèse protéique accrue et d'une sécrétion intense : leur noyau est en position basale, le réticulum endoplasmique rugueux est extêmement développé, l'appareil de Golgi est associé à de nombreuses vésicules contenant du matériel destiné à la sécrétion et le nombre de mitochondries augmente (figure 5). Feldman (1961) observe que ces modifications structurales ne concernent pas de manière synchrone tous les alvéoles. Un alvéole présentant un épithélium caractéristique d'une grande activité sécrétrice et une large lumière alvéolaire peut être juxtaposé à un alvéole apparemment inactif. Ces résultats suggèrent soit une succession de cycles de sécrétion et d'inactivité pour chaque alvéole, soit la présence d'alvéoles de réserve. Juste avant le vêlage, le parenchyme ou tissu sécréteur représente 60 % de la glande mammaire (tableau 1), chaque petit canal se terminant par environ 200 alvéoles. Chez la vache Guernsey à ce stade, pour un poids vif d'environ 400 kg, la glande mammaire pèse de 9 à 14 kg et le parenchyme mammaire de 5,7 à 10,0 kg (Swanson *et al* 1979). La quantité et la qualité du tissu parenchymateux sont des facteurs déterminants dans la capacité de production du lait. Chez la ratte, Tucker (1966) a trouvé un coefficient de corrélation de 0,85 entre le nombre de cellules épithéliales alvéolaires en fin de gestation et la production de lait.

A partir du 150e jour de gestation, le système lobulo-alvéolaire se met en place, se substituant progressivement au tissu adipeux. Dix jours avant la mise bas, les cellules épithéliales acquièrent leurs capacités de sécrétion.

Figure 4. *Mise en place des canaux lobulaires et du système lobulo-alvéolaire (d'après Turner 1952).*

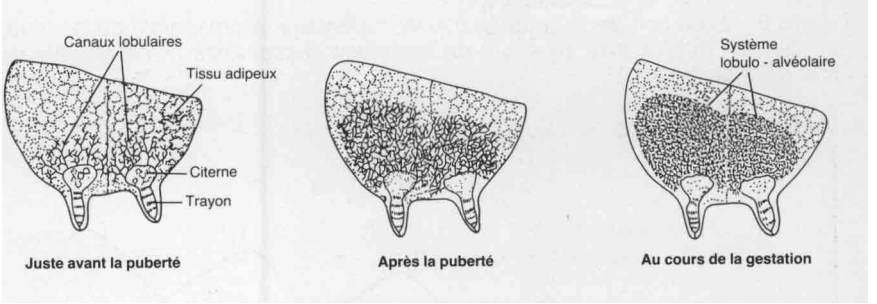


Tableau 1. *Composition de la glande mammaire.*

Phase juvénile	Fin de gestation
- Canaux lobulaires : 10 à 12 % - Lumière : 2 à 3 % - Tissu conjonctif : 50 % - Tissu adipeux : 35 % (d'après Sejrsen *et al* 1982)	- Système lobulo-alvéolaire : 35 à 45 % - Lumière : 15 % - Tissus conjonctif et adipeux : 40 % (d'après Harrisson *et al* 1983)

Le développement des capacités de synthèse et de sécrétion des cellules mammaires peut s'effectuer encore quelques jours après la parturition. Dans ce cas, la différenciation cellulaire est concomitante d'une synthèse lactée.

Figure 5. *Organisation d'une cellule épithéliale différenciée.*

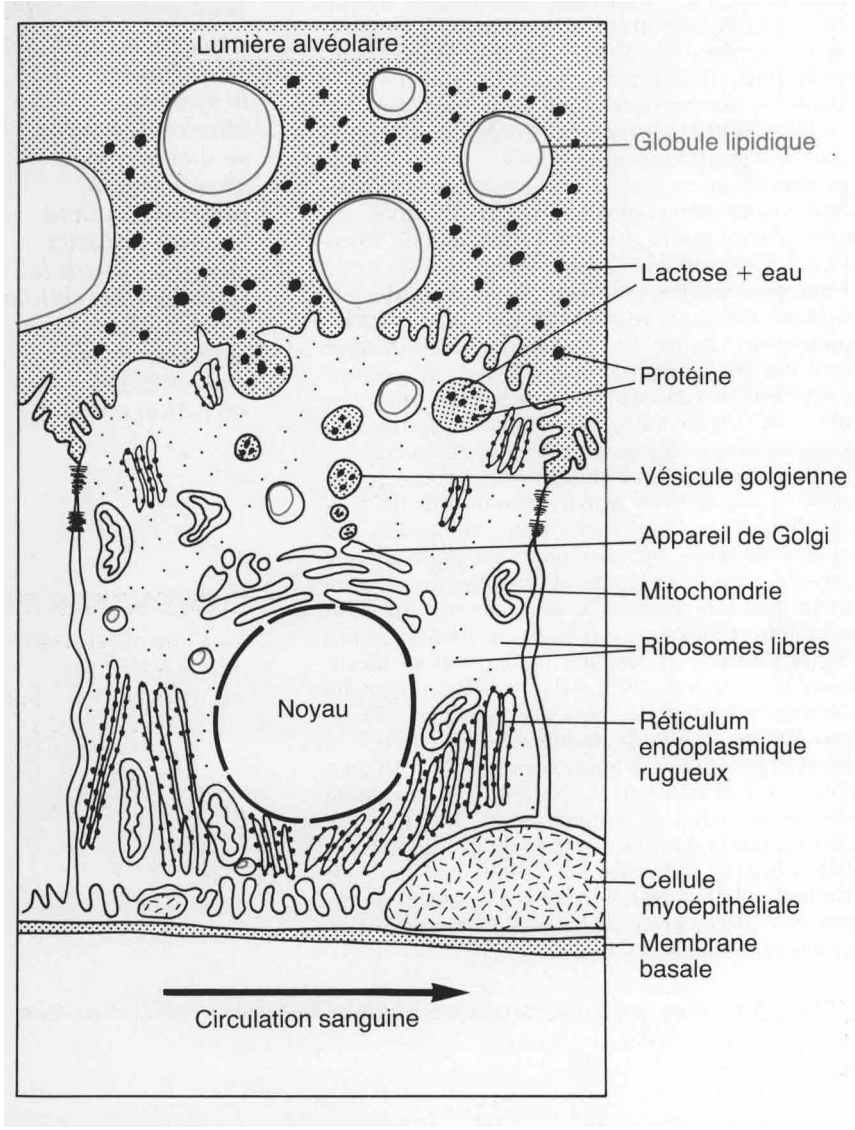
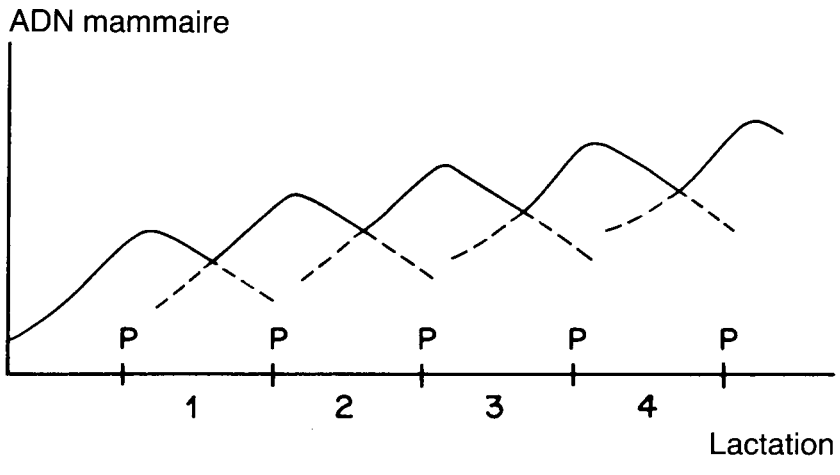


Figure 6. *Evolution de la quantité d'ADN mammaire, représentatif du nombre de cellules épithéliales, au cours de lactations successives (P représente le jour de la parturition).*



1.3 / Galactopoïèse et involution

Une fois le processus de lactation induit (galactopoïèse), la proportion de cellules en division devient négligeable (inférieure à 1 %). Le maintien de la sécrétion de lait est assuré par les cellules épithéliales mammaires en place. En pleine activité, l'épithélium mammaire synthétise et sécrète 15 % de son propre poids par jour sous forme de protéines (Feldman 1961).

Chez les vaches allaitantes, du fait de la diminution progressive des tétées, en quantité et en qualité, l'involution de la glande mammaire se traduit par une baisse graduelle du nombre de cellules épithéliales, une réduction des capacités de synthèse et de sécrétion du lait. Chez les vaches laitières, pour lesquelles la traite est brusquement stoppée, ce processus est amplifié ; l'absence de stimulus (traite) provoque une rétention du lait et une obstruction des canaux lobulaires, entraînant une accélération du phénomène de résorption. Quelques particularités cytologiques de l'involution chez la vache laitière sont à souligner. Dès le deuxième jour après la cessation de la traite, apparaissent de grandes vacuoles dans les cellules épithéliales alvéolaires (Holst *et al* 1987). Elles contiennent principalement des lipides et persistent pendant 2 à 3 semaines. Chez les rongeurs, l'involution est très rapide et s'accompagne d'une prolifération des lysosomes qui contribuent à la destruction des cellules par autophagie et d'un décollement basal des cellule épithéliales, supprimant tout contact avec le système sanguin. Ces deux modifications cellulaires ne sont pas observées chez la vache. Trente jours après le début du tarissement, les cellules épithéliales ont encore l'apparence de cellules sécrétrices mais elles ne fonctionnent plus. Dans les conditions classiques d'élevage, du fait de la superposition de la lactation et de la gestation, l'involution de la glande mammaire n'est jamais complète. La glande mammaire conserve toujours une partie de son potentiel sécrétoire (figure 6).

A chaque lactation, le cycle prolifération-sécrétion-involution sera répété.

2 / Contrôle hormonal du développement et de la différenciation de la glande mammaire

Les principales hormones qui contribuent au développement morphologique de la glande mammaire et à l'expression de ses fonctions sécrétrices sont connues depuis longtemps. Diverses études d'ablations d'organes suivies de supplémentations hormonales ont mis en évidence le rôle des stéroïdes ovariens (œstrogènes et progestérone), des hormones hypophysaires (prolactine = PRL et hormone de croissance = GH) et des glucocorticoïdes surrénaliens (tableau 2). Au cours de la vie de l'animal (fœtale, juvénile et postpubertaire), chacune de ces hormones participe au développement de la glande mammaire. Rapidement, le concept de

« complexe hormonal » s'est imposé. En effet, le contrôle de la mise en place des structures mammaires et de leur fonctionnalité est assuré par l'association de plusieurs hormones simultanément ou de manière séquentielle et dans des rapports de concentrations bien définis. Citons à titre d'exemple les travaux de Lyons *et al* (1958) sur des rattes ovariectomisées, hypophysectomisées et adrénalectomisées : l'injection d'oestrogène et de GH induit une croissance des canaux mammaires ; l'apport complémentaire de progestérone et de PRL stimule le développement du système lobulo-alvéolaire. L'injection de glucocorticoïdes en plus de ces 4 hormones permet l'obtention d'une glande mammaire fonctionnelle.

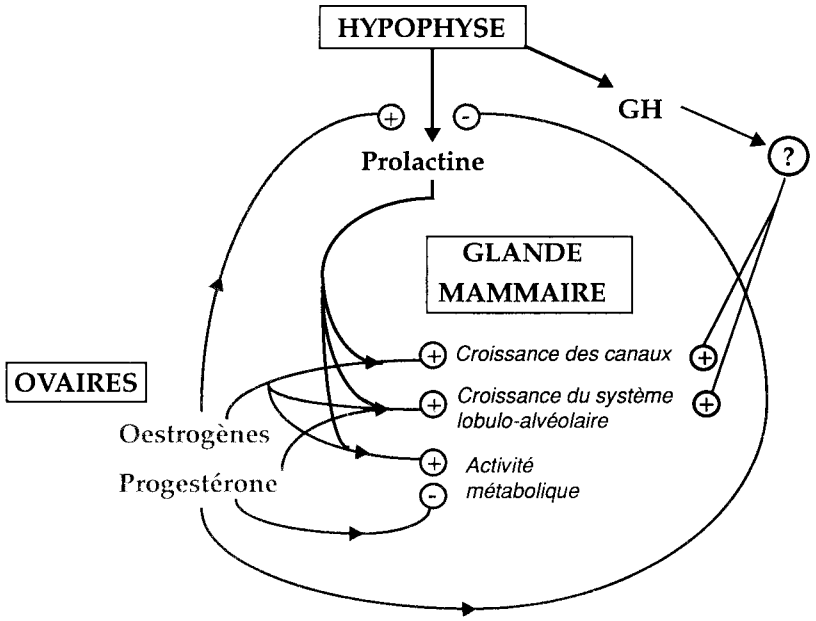
2.1 / Exigences hormonales de la mammogenèse

Les hormones essentielles à la mammogenèse, c'est-à-dire à la mise en place des structures mammaires, sont les hormones stéroïdes. Elles sont d'origine ovarienne et placentaire au cours de la gestation. Les hormones hypophysaires n'ont qu'un rôle amplificateur de l'action des stéroïdes (figure 7).

a / Les stéroïdes

Il est généralement admis que chez la vache, comme chez la brebis et chez la truie, les œstrogènes seuls ne peuvent induire une croissance normale et complète des tissus sécréteurs mammaires. Celle-ci peut être obtenue par un traitement substitutif associant la progestérone aux œstrogènes (Benson *et al* 1957). Au cours du cycle sexuel, la sécrétion d'oestrogènes et celle de progestérone sont asynchrones (figure 8). Les œstrogènes en concentrations élevées pendant la phase folliculaire favorisent la croissance des canaux mammaires. En phase lutéale, l'association oestrogène (en faible concentration) et progestérone (en forte concentration) stimule la mise en place du système lobulo-alvéolaire. Toutefois, juste avant

Figure 7. *Facteurs contrôlant le développement de la glande mammaire au cours des cycles sexuels.*

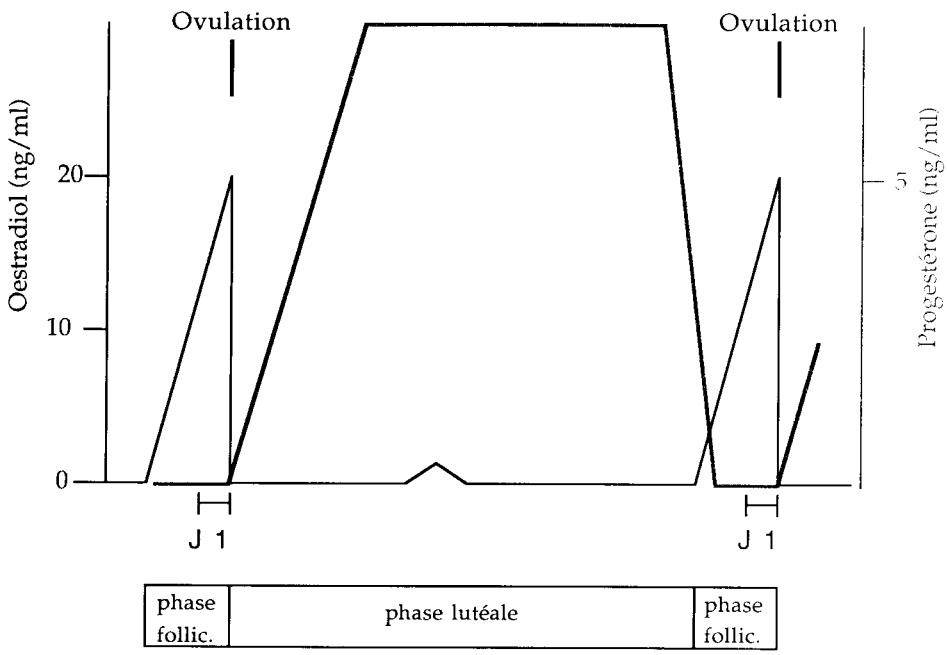


La mammogenèse dépend essentiellement des hormones stéroïdes : œstrogènes et progestérone, sécrétées par les ovaires.

Tableau 2. *Principales hormones impliquées dans le contrôle du développement de la glande mammaire.*

Organe responsable de la sécrétion	Hormone sécrétée	Fonction mammaire régulée
Hypophyse antérieure	Prolactine (PRL)	- Développement de la glande mammaire - Initiation et maintien de la lactation
	Hormone de croissance (GH)	- Stimulation de la production laitière
Hypophyse postérieure	Ocytocine	- Contrôle de l'éjection du lait
Ovaires (follicules)	Oestradiol	- Développement des canaux mammaires
(corps jaunes)	Progestérone	- Développement du système lobuloalvéolaire, inhibition de la lactogenèse
Surrénales (médullo-)	Epinéphrine ou Norépinéphrine	- Inhibition de l'éjection du lait
(cortico-)	Glucocorticoïdes Minéralocorticoïdes	- Initiation et maintien de la lactation - Métabolisme minéral
Placenta	Progestérone Oestradiol	- cf stéroïdes ovariens
	Hormone placentaire lactogène	- Développement de la glande mammaire bipotentialité (PRL et GH)
Thyroïde	Hormones thyroïdiennes (Thyroxine, triiodothyronine)	- Stimulation la synthèse protéique et de la production laitière
Pancréas	Insuline	- Contrôle du transport du glucose - Stimulation de la lactogenèse

Figure 8. *Evolution des taux d'œstradiol et de progestérone au cours du cycle sexuel (durée du cycle : 24 jours).*



Au cours du cycle la sécrétion asynchrone d'œstrogènes et de progestérone favorise la croissance des canaux mammaires pendant la phase folliculaire et la multiplication des cellules épithéliales pendant la phase lutéale.

les chaleurs (stade pré-ovulatoire), la lumière des alvéoles est large et remplie de produits de sécrétion. Huit jours plus tard, en pleine phase lutéale, la lumière est petite et vide. Ceci correspond à une ébauche d'activité sécrétoire contrôlée positivement par les oestrogènes et négativement par la progestérone.

Au cours de la gestation, les concentrations circulantes de stéroïdes sont bien plus importantes qu'au cours du cycle sexuel. Chez certaines espèces (la vache, la truie et la brebis mais pas la chèvre), la progestérone est sécrétée abondamment par l'unité fœto-placentaire. Cette augmentation des taux circulants induit une amplification de l'action de ces hormones et favorise la poussée allométrique des canaux et du système lobulo-alvéolaire (Saake et Heald 1974).

Induction de la lactation par des traitements exogènes associant œstrogènes et progestérone

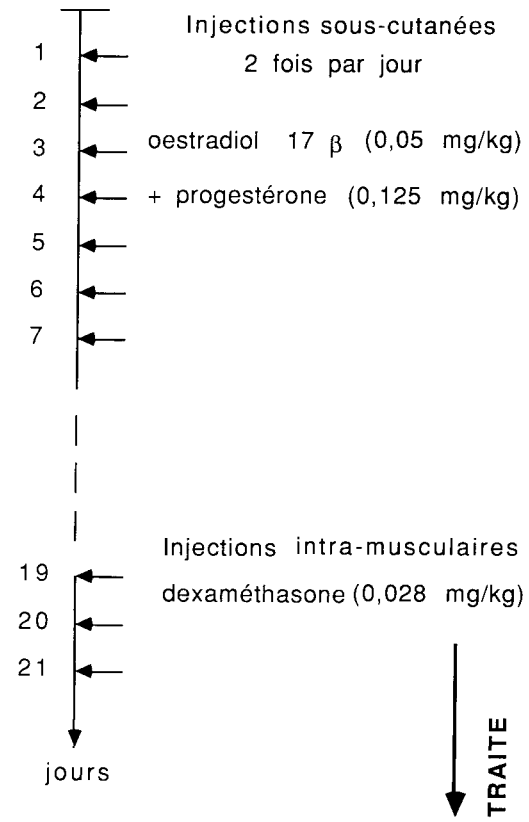
Chez la vache, la brebis, la truie et la chèvre pubères et non gestantes, l'induction expérimentale de la production de lait peut être obtenue par un traitement hormonal associant divers stéroïdes et en particulier les œstrogènes et la progestérone.

Turner *et al* (1956) ont obtenu, chez des génisses, à la suite d'injections journalières d'œstrogène et de progestérone dans un rapport de 1 à 1 000 pendant 180 jours, puis d'œstrogène seul à forte concentration pendant 15 jours, un développement de la glande mammaire et une production laitière similaire à celle obtenue après un premier vêlage. La définition du rapport des concentrations en stéroïdes était basée sur les taux circulants de ceux-ci au cours de la gestation et après la mise bas.

Smith et Schanbacher (1973) ont montré, chez des vaches présentant une infertilité pathologique (ovaires cystiques, anœstrus,etc), qu'un traitement de courte durée (7 jours) associant œstrogène et progestérone dans un rapport de 1 à 2,5 (0,1 et 0,25 mg/kg par jour respectivement) induit une mammogenèse (figure 9). Dix-neuf jours après l'initiation du traitement, la traite peut commencer et on obtient une production laitière qui augmente considérablement pendant 10 jours. La moyenne de production de lait par jour au cours des 30 à 50 jours suivants est tout à fait comparable à la moyenne obtenue au cours de précédentes lactations naturelles observées avant l'infertilité pathologique. Les concentrations plasmatiques d'oestrogènes et de progestérone se maintiennent à des taux élevés au cours du traitement, avoisinant ceux observés en fin de gestation, puis décroissent dès l'arrêt des injections.

Selon les travaux de Erb (1976) et de Fleming *et al* (1986), les quantités de lait produites par les vaches soumises à un traitement d'induction de la lactation sont variables. Toutefois, les productions les plus élevées sont obtenues pour les animaux dont les taux de stéroïdes circulants chutent brutalement à la fin du traitement : dans ce cas, la concentration de prolactine, dont nous verrons plus loin le rôle, est aussi très élevée. Par contre, les vaches présentant un maintien des taux de stéroïdes, associé

Figure 9. *Schéma d'un traitement d'induction de lactation associant œstrogènes et progestérone. L'injection de dexaméthasone (glucocorticoïde) les 19e, 20e et 21e jours permet d'augmenter la production laitière ainsi induite.*



à des faibles concentrations de prolactine, ont une production laitière limitée. Le traitement doit de préférence débuter en phase folliculaire afin d'obtenir des résultats plus réguliers et plus performants. Enfin, la production de lait est amplifiée par des injections de glucocorticoïdes aux 19, 20 et 21e jours, par effet direct sur la différenciation des cellules épithéliales mammaires (Delouis *et al* 1978).

Mécanismes d'action des hormones stéroïdes

Les œstrogènes et la progestérone augmentent la vitesse de multiplication des cellules épithéliales mammaires. Les sites de liaison spécifiques et de haute affinité des stéroïdes ont une localisation nucléaire. Ils interagissent directement sur l'ADN en activant l'expression de certains gènes. Dans la glande mammaire, en réponse à l'action des stéroïdes, il a été démontré une production de facteurs de croissance non caractérisés pour l'instant mais dont le rôle mitogène est bien connu. Les œstrogènes, en induisant une synthèse de facteurs de croissance par les cellules épithéliales, stimuleraient ainsi leur multiplication.

Les récepteurs des œstrogènes sont détectables dans le tissu mammaire dès le début de la puberté. Leur nombre augmente avec le poids de la glande mammaire et semble contrôlé positivement à la fois par les oestrogènes eux-mêmes et par la prolactine.

Les récepteurs de la progestérone sont aussi présents dans le tissu mammaire dès la puberté. Une des composantes de l'action synergique des œstrogènes et de la progestérone est la régulation positive exercée par les œstrogènes sur les récepteurs de la progestérone dans le tissu mammaire. Ces deux stéroïdes agissent aussi au niveau de l'hypophyse en contrôlant la sécrétion de prolactine : stimulation par les œstrogènes et inhibition par la progestérone.

b / Les hormones hypophysaires

L'hypophysectomie de jeunes femelles provoque une atrophie de la glande mammaire ; son développement normal est restauré par l'injection de prolactine ou d'hormone de croissance. Ces deux hormones sont nécessaires à la croissance normale de la glande mammaire, en présence des stéroïdes ovariens (Forsyth 1983).

Le contenu hypophysaire en prolactine augmente au cours des 4 premiers mois après la naissance (× 3) et est maximal à 9 mois (× 5), c'est-à-dire à la puberté de la génisse (Sinha et Tucker 1969). La croissance allométrique de la glande mammaire, décrite au chapitre précédent, s'effectue donc en présence de concentration croissante de prolactine circulante. Un bon parallélisme est observé entre les changements de concentrations de prolactine et les modifications des constituants de la glande mammaire (ADN, ARN, taux d'hydroxyproline et contenu lipidique, Sinha et Tucker 1969).

La décharge de prolactine pré-ovulatoire se produit en présence de taux élevés d'œstrogènes. Ces deux hormones stimulent de façon synergique l'activité métabolique de la glande mammaire (figure 7). En phase lutéale, les fortes concentrations de progestérone circulante diminuent l'activité métabolique des cellules mammaires malgré l'augmentation graduelle des concentrations de prolactine, suggérant un effet progestéronique plus important au niveau mammaire que sur la sécrétion de prolactine (Sinha et Tucker 1969).

Comme nous l'avons vu précédemment, l'intensité de la production laitière au cours d'un traitement d'induction de lactation est corrélée aux concentrations de prolactine circulante. Chez la brebis, l'injection de 2-Br-α-ergocryptine (CB 154), inhibiteur de la sécrétion de prolactine, pendant ce traitement, stoppe le développement du système lobulo-alvéolaire (Delouis *et al* 1980).

Les hormones hypophysaires, prolactine et GH, agissent en synergie avec les hormones stéroïdes sur la croissance mammaire.

L'ontogénie et la régulation des récepteurs spécifiques de la prolactine ont été étudiées chez différentes espèces d'animaux de laboratoire (Posner *et al* 1974, Djiane *et al* 1977), mais il n'y a que peu de données concernant les ruminants. Ackers (1985) et N'Guema Emane *et al* (1986) ont démontré que la liaison spécifique de la prolactine sur des préparations membranaires de glande mammaire de brebis augmente progressivement avec le développement de la glande. Cette augmentation est particulièrement nette au cours de la gestation et atteint son maximum en début de lactation. Les œstrogènes sont capables de modifier les capacités de liaison de la prolactine du tissu mammaire alors que la progestérone a un effet plutôt inhibiteur.

En ce qui concerne l'hormone de croissance, chez la génisse, les taux circulants sont stables de la naissance au 4e mois et de l'ordre de 10 ng/ml. Ils diminuent après la puberté (Peters et Tucker 1978). Au cours de l'œstrus, les taux de GH subissent les mêmes variations que ceux de la prolactine, avec une décharge pré-ovulatoire. Chez des génisses âgées de 3 à 5 mois, donc à un stade pré-pubertaire, l'injection journalière de GH pendant 15 semaines favorise une croissance des canaux mammaires et une augmentation du tissu parenchymateux. La composition chimique de la glande mammaire (39 % d'eau, 7 % de protéines et 54 % de graisses) ainsi que son apparence histologique et cytologique ne sont pas modifiées (Sejrsen *et al* 1986). De même, un traitement exogène de GH au moment de la puberté provoque une augmentation de la vitesse de croissance de la glande mammaire. Sandles *et al* (1987) ont obtenu les mêmes résultats mais aucune amélioration de la production laitière n'a été observée au cours de la première lactation. Sejrsen *et al* (1986) ont souligné qu'un tel traitement est toujours accompagné d'une perte de poids de la mamelle, due à une baisse importante de la proportion de tissu extra-parenchymateux et en particulier du tissu adipeux (de 1 425 g à 1 044 g). Inversement, l'augmentation des apports alimentaires au moment de la puberté provoque une baisse des taux circulants de l'hormone de croissance, alors que les concentrations de prolactine ne sont pas affectées. En terme de développement de la glande mammaire, il est observé une augmentation du poids au profit

du tissu adipeux, avec une réduction de la proportion de parenchyme (Foldager et Sejrsen 1987).

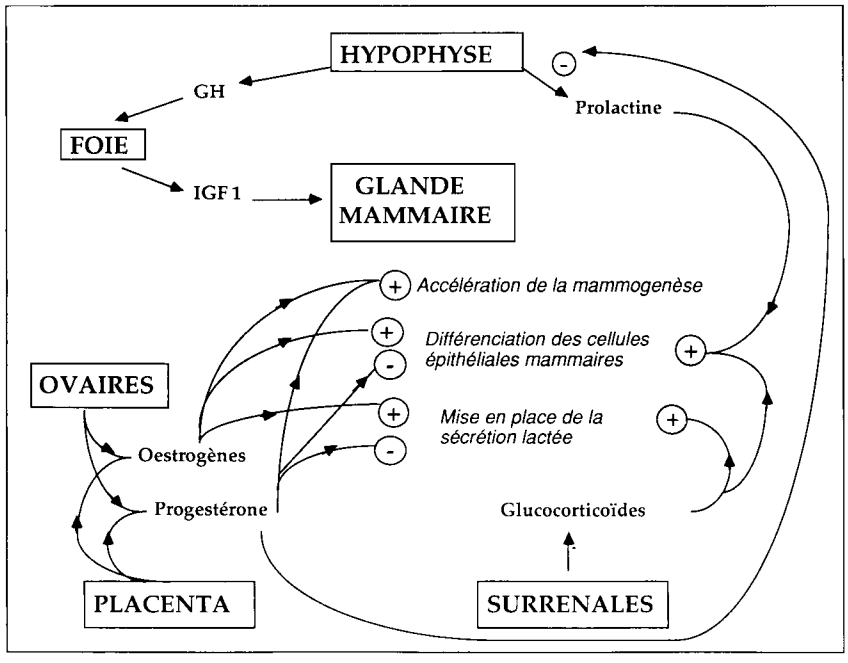
Jusqu'à présent, les méthodes classiques de détection des sites de liaison de l'hormone n'ont pas permis de mettre en évidence de récepteurs spécifiques à l'hormone de croissance dans la glande mammaire, quelle que soit l'espèce étudiée (Ackers *et al* 1985, Keys et Djiane 1988). De même, il n'a pas été possible, pour l'instant, de démontrer une action directe de la GH, *in vitro*, sur les cellules épithéliales mammaires (Gertler *et al* 1982) ou sur des adipocytes. Le mécanisme d'action envisageable pour l'hormone de croissance sera discuté à la fin du chapitre sur le contrôle de la galactopoïèse.

Au cours de la gestation, les concentrations de prolactine et d'hormone de croissance restent relativement faibles. Cependant, juste avant la mise bas, elles subissent une forte augmentation, suggérant un rôle dans le contrôle de la lactogenèse et la galactopoïèse comme nous le verrons plus loin.

Chez les ruminants, il existe une hormone placentaire ayant une très forte homologie de structure avec la prolactine et l'hormone de croissance (Bolander et Fellows 1976) et pouvant interagir avec les deux types de récepteurs (Martal et Djiane 1977). Pour l'instant, le rôle de cette hormone placentaire sur la croissance de la glande mammaire a été démontré chez la ratte, la souris (Tucker 1985) et la brebis (Martal 1980). Certains travaux ont suggéré l'existence de récepteurs spécifiques à l'hormone placentaire lactogène dans le tissu mammaire. Chez la vache, les concentrations circulantes de cette hormone sont indétectables, ceci n'étant pas en faveur d'un rôle prépondérant de cette hormone dans la mammogenèse.

En fin de gestation, l'augmentation des taux de prolactine et de glucocorticoïdes due à la chute du taux de progestérone, déclenche la différenciation des cellules épithéliales et induit la sécrétion des protéines du lait.

Figure 10. *Facteurs contrôlant la mammogenèse et la lactogenèse en fin de gestation et début de lactation.*



2.2 / Exigences hormonales de la lactogenèse

La lactogenèse se déclenche sous l'impulsion de brusques changements dans les concentrations hormonales : une décharge de prolactine et de glucocorticoïdes, associée aux fortes concentrations d'oestrogènes circulants et à une chute brutale du taux de progestérone (figure 10).

La prolactine est l'hormone absolument indispensable à la différenciation des cellules épithéliales mammaires et à l'initiation de l'expression de leur fonction sécrétoire.

Quelques jours avant la parturition (J-5), la concentration de prolactine sérique augmente brusquement (chez la vache, de 70 à 220 ng/ml) pour être maximale au moment de la parturition (figure 11). Elle revient à des taux équivalents à ceux de la gestation dès le cinquième jour post-partum.

L'injection de CB 154 avant la parturition supprime cette décharge de prolactine et réduit de 80 % les taux de prolactine circulants post-partum. Dans ces conditions, la production de lait est diminuée de 40 %. Le nombre de cellules épithéliales mammaires ne varie pas, mais seulement 65 % de ces cellules sont différenciées et la quantité d'ARN est réduite de 36 %, traduisant une activité métabolique moindre par rapport aux cellules mammaires des vaches témoins. La décharge de prolactine est donc nécessaire à la différenciation des cellules épithéliales mammaires et à l'établissement de la sécrétion. *In vitro*, la prolactine induit la production des protéines du lait par des explants de glande mammaire de vache (Djiane *et al* 1975, Collier *et al* 1977). Cependant, le CB 154 ne bloque pas totalement la lactogenèse, soulignant l'importance d'autres hormones en tant qu'amplificateur de l'effet prolactine.

L'ablation des glandes surrénales chez des animaux gestants inhibe considérablement la lactogenèse et la lactation. Durant le traitement d'induction de la lactation chez la vache, nous avons déjà signalé que l'injection de glucocorticoïdes autour du 20e jour augmente nettement la production de lait (Tucker et Meites 1965).

Au cours de la gestation, les concentrations des glucocorticoïdes restent relativement basses. Juste avant la mise bas, on assiste à une décharge de glucocorticoïdes qui participe au déclenchement de la parturition (figure 11). Les récepteurs des glucocorticoïdes ont, comme ceux des stéroïdes, une localisation nucléaire. Le nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes augmente progressivement au cours de la gestation et est maximal à la parturition. Ce paramètre est impliqué dans la capacité de réponse des cellules épithéliales mammaires en terme de différenciation et d'expression des gènes des protéines du lait. *In vitro*, les glucocorticoïdes ont une action synergique avec la prolactine dans l'induction de la biosynthèse des caséines.

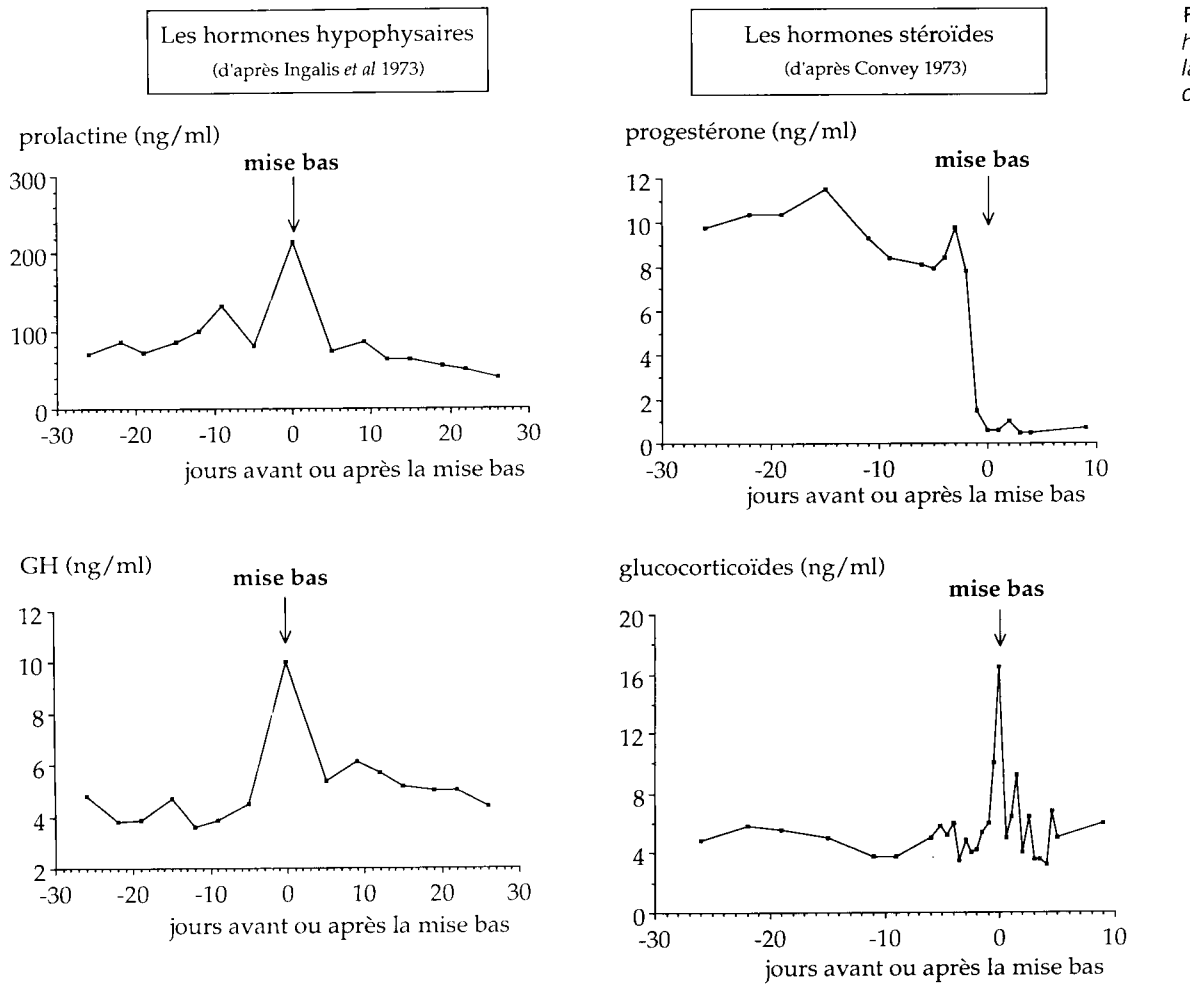


Figure 11. *Profils hormonaux chez la vache autour de la mise bas.*

Quelques heures avant la parturition, une inversion radicale du rapport progestérone/oestrogènes est observée, du fait de la chute drastique du taux de progestérone (figure 11). L'inhibition progestéronique sur la sécrétion de prolactine est ainsi levée, provoquant une décharge de prolactine suivie d'une importante montée laiteuse, c'est-à-dire le déclenchement du processus de production de lait.

La progestérone apparaît comme un facteur inhibiteur de la lactogenèse puisqu'elle inhibe la décharge de prolactine au niveau hypophysaire. Elle agit aussi directement sur la glande mammaire en diminuant les capacités de la prolactine à induire la biosynthèse des protéines du lait.

Les oestrogènes agissent directement sur le tissu mammaire en stimulant la synthèse des caséines. Ils provoquent aussi une augmentation des récepteurs à la prolactine. Un mois avant la parturition, la concentration des oestrogènes augmente fortement et atteint son maximum 2 jours avant la mise bas, puis chute rapidement : 72 heures après le vêlage, les oestrogènes ont à leur tour de faibles concentrations circulantes.

2.3 / Exigences hormonales de la galactopoïèse

Chez la vache, la production de lait augmente très fortement dès la mise bas, pour atteindre un maximum autour de la 8e semaine, puis décline progressivement. Le maintien de la lactation nécessite une stabilité du nombre de cellules épithéliales et de leur capacité de synthèse, et une efficacité du réflexe d'éjection du lait. La prolactine, l'hormone de croissance, les glucocorticoïdes, l'insuline, participent au

contrôle de la galactopoïèse. L'ocytocine, hormone hypophysaire, assure le bon déroulement du processus d'éjection du lait en stimulant la contraction des cellules myoépithéliales localisées à la périphérie des alvéoles mammaires.

Des études ont démontré que, chez les ruminants, la prolactine en injection exogène n'a pas d'effet galactopoïétique. Dans le cas de vaches allaitant leurs petits *ad libitum*, les taux de prolactine circulants sont élevés, le contenu en ADN de la glande mammaire ne varie pas (absence de multiplication cellulaire) , mais le rapport ARN/ADN augmente considérablement, significatif d'une synthèse protéique accrue. La prolactine, indispensable à l'initiation de la sécrétion lactée au moment de la parturition, détermine l'amplitude de la production de lait. Chez les ruminants, de façon surprenante, la suppression de la sécrétion de prolactine par un traitement au CB 154 n'affecte pas la production laitière en pleine lactation.

L'hormone de croissance joue un rôle important dans le maintien de la sécrétion lactée, mais elle ne semble pas agir directement sur la mamelle.

Depuis plusieurs décennies, le rôle galactopoïétique de l'hormone de croissance a été reconnu (Young 1947). La GH est essentielle au maintien de la lactation (Cowie et Tindal 1971) et les concentrations circulantes de GH sont positivement corrélées à la production de lait (Hart *et al* 1978). La production à grande échelle de l'hormone de croissance par les techniques de recombinaison de l'ADN a permis une multiplication des essais *in vivo*. Une compilation des résultats indique de façon claire que des traitements par la GH au cours d'une lactation établie augmente la production de lait de 20 à 40 %. Des revues détaillées de ces expérimentations ont été effectuées par Chilliard (1987) et Hart (1987).

Les mécanismes par lesquels la GH exerce son action galactopoïétique restent à établir. La GH favorise la mobilisation des graisses en s'opposant à la lipogenèse induite par l'insuline et en stimulant la lipolyse dans les adipocytes (Peel et Bauman 1987). La GH intervient aussi dans une redistribution des nutriments en faveur de la glande mammaire et à une augmentation très nette du flux sanguin mammaire (Johnsson et Hart 1986). A cet apport de nutriments d'autant plus élevé que le débit sanguin est accru, la glande mammaire répond par une augmentation considérable de la synthèse et de la sécrétion de lait. Ces différentes actions de la GH sur des tissus périphériques participent à l'augmentation de l'activité synthétique de la mamelle.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'absence de récepteurs spécifiques à la GH dans les cellules épithéliales mammaires corrobore l'inefficacité de la GH à stimuler directement la sécrétion lactée, en infusion dans l'artère mammaire ou *in vitro* en culture cellulaire. L'action de la GH au niveau mammaire semble donc nécessiter un « relais » physiologique. Les somatomédines ou IGFs (Insulin like Growth Factors) sont de bons candidats à la médiation de l'action de la GH puisque leur production au niveau hépatique est GH-dépendante. Ces petits polypeptides (IGF1 et IGF2) sont dérivés sur le plan structural et évolutif de la pro-insuline, et leurs effets sur la stimulation de la croissance sont connus tant *in vivo* qu'*in vitro* (Rothstein 1982). La présence de récepteurs spécifiques à IGF1 et IGF2 dans la glande mammaire a été démontrée chez la truie, chez la vache (Peel et Bauman 1987) et chez la lapine et la brebis (Disenhaus *et al* 1987).

Lorsque des vaches lactantes sont traitées par la GH, on constate une élévation de la concentration plasmatique d'IGF1 sans modification de la concentration d'IGF2 (Davis *et al* 1984). De même, Sejrsen *et al* (1986) ont observé une augmentation des taux d'IGF1 chez des génisses pubères traitées par la GH. Deux actions peuvent être envisagées pour ce facteur de croissance : l'une mitogène, l'autre métabolique. Ses propriétés mitogènes ont été étudiées dans différents tissus (Schoenle *et al* 1985), et, dans la glande mammaire, IGF1 stimule l'incorporation de 3H Thymidine, significatif d'une multiplication cellulaire (Prossner *et al* 1987). Bien moins efficace que l'insuline, IGF1 peut tout de même augmenter le transport du glucose, la synthèse de lipides et inhiber la lipolyse, ainsi que stimuler la synthèse d'ARN et de certaines protéines. Ces différentes actions métaboliques ont été également observées dans les cellules épithéliales mammaires de souris (Prossner *et al* 1987) et de lapine (Duclos *et al*, à paraître).

Le foie est le principal siège de la production d'IGF1 GH-dépendante. Récemment, Murphy *et al* (1987) et Jammes *et al* (1988) ont démontré la présence d'ARN messager de l'IGF1 dans les cellules épithéliales mammaires, suggérant une production *in situ* d'IGF1. Cette synthèse pourrait participer à une stimulation des cellules mammaires et donc être une composante de la régulation autocrine de ces cellules. Le contrôle hormonal d'une telle production n'est pas connu pour l'instant. Les œstrogènes, comme cela a déjà été décrit dans l'utérus (Murphy *et al* 1987), pourraient moduler la synthèse d'IGF1 au cours de l'initiation du développement mammaire. La présence d'IGF1 dans le colostrum pourrait s'expliquer non seulement par une absorption à partir du flux sanguin par les cellules épithéliales mais aussi par une sécrétion locale.

Conclusion

Les principales hormones impliquées dans le contrôle du développement, la différenciation et la fonction sécrétrice de la glande mammaire sont connues. Cependant, pour obtenir une maîtrise de ces processus, il est nécessaire de respecter équilibre et chronologie dans l'association des hormones et d'élucider différents points tant concernant les modalités d'intervention des hormones que leur mécanisme d'action au niveau cellulaire.

Comme nous l'avons évoqué au cours du traitement d'induction de la lactation par les stéroïdes, l'association des hormones n'est efficace que dans un rapport de concentrations bien défini. Ceci est aussi illustré par la nécessité d'une chute de la concentration de progestérone, accompagnée d'une décharge de pro-

lactine et de glucocorticoïdes au moment de la mise bas, événements responsables de la montée laiteuse.

La chronologie d'action des hormones est aussi un facteur très important. Ainsi, il a pu être défini une période-clé autour de la puberté, pendant laquelle toute modification de l'environnement endocrinien, et en particulier des concentrations d'hormone de croissance par une suralimentation, provoque une altération irréversible du développement du parenchyme, se traduisant par une baisse de la production de lait chez l'adulte.

Kann *et al* (communication personnelle) ont récemment mis en évidence, chez la brebis, une période privilégiée au cours de la gestation pendant laquelle l'augmentation des concentrations d'hormone de croissance endogène par des injections de GRF (Growth hormon Releasing Factor) entraîne une production laitière plus importante après la mise bas. Ces résultats indiquent que l'hormone de croissance peut avoir un rôle déterminant à certaines phases du développement du parenchyme mammaire pendant la gestation. De futures études devraient permettre d'établir quels paramètres sont affectés : la multiplication cellulaire, le taux de différenciation des cellules épithéliales ou la capacité de sécrétion des cellules.

De manière générale, le placenta secrète de nombreuses hormones. Une hormone placentaire à activités mimétiques de la prolactine et de l'hormone de croissance a été mise en évidence chez les ruminants. Si les concentrations circulantes sont élevées chez la chèvre et la brebis, elles sont indétectables chez la vache. L'influence de cette hormone placentaire sur la glande mammaire reste très mal connue.

Certains facteurs de croissance tels que l'IGF1 sont produits par la glande mammaire elle-même. Cette régulation para- ou autocrine, c'est-à-dire ne passant pas par le système sanguin mais due à des interactions de cellule à cellule, pourrait jouer un rôle primordial au niveau de la multiplication et de la différenciation cellulaires. Cependant, les mécanismes endocriniens responsables du contrôle de la production *in situ* des facteurs de croissance ne sont pas encore élucidés.

Enfin, les mécanismes d'action cellulaires des deux principales hormones impliquées dans l'induction de la lactogenèse et le maintien de la galactopoïèse, la prolactine et l'hormone de croissance, ne sont pas connus. Aucun des médiateurs intracellulaires déjà identifiés pour d'autres hormones polypeptidiques (voie de l'AMP cyclique ou voie du métabolisme des inositols phosphate) ne peuvent rendre compte de leur action au niveau cellulaire. Récemment, les séquences primaires en acides aminés des récepteurs de l'hormone de croissance (Leung *et al* 1987) et de la prolactine (Boutin *et al* 1988) ont été déduites après clonage des ADN complémentaires correspondants. La présence de grandes régions d'homologie entre ces deux récepteurs suggère la possibilité d'un mécanisme d'action commun aux deux hormones. L'utilisation de récepteurs mutés ou tronqués permettra la définition des domaines responsables de l'interaction avec l'hormone et ceux impliqués dans la transduction du message hormonal.

« Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine » a fait l'objet d'un exposé présenté lors d'une réunion de la Commission bovine de l'INRA (1987).

Références bibliographiques

ACKERS R.M., 1985. Lactogenic hormones : binding sites, mammary growth, secretory cell differenciation and milk biosyntheis in ruminants. J. Dairy Sci., 68, 501-509.

BENSON G.K., COWIE A.T., BOX C.P., GOLDZVEIG S.A., 1957. Effects of oestrone and progesterone on mammary development in the guinea-pig. J. Endocrinol., 15, 126-130.

BOLANDER F.F., FELLOWS R.E., 1976. Purification and characterisation of bovine placental lactogen. J. Biol. Chem., 251, 2703-2706.

BOUTIN J.M., JOLICOEUR C., OKAMURA h., GAGNON J., EDERY M., SHIROTA M., BANVILLE D., DUSANTER-FOURT I., DJIANE J., KELLY P., 1988. Clonning and expression of the rat prolactin receptor, a member of the growth hormone/prolactin receptor gene family. CEE, 53, 69-77.

CHILLIARD Y., 1987. Rôles et mécanismes d'action de la somatotropine (hormone de croissance) dans l'orientation métabolique du ruminant en lactation. Reprod. Nutr. Develop., 28, 39-59.

COLLIER R.J., BAUMAN D.E., HAYS R.L., 1977. Lactogenesis in explant cultures of mammary tissue from pregnant cows. Endocrinolog, 100, 1192-1194.

CONVEY E.M., 1973. Serum hormon concentrations in ruminant during mammary growth, lactogenesis and lactation : a review. J. Dairy Sci., 57, 905-914.

COWIE A.J., TINDAL J.S., 1971. « Physiology of Lactation ». Edward Arnold Ltd., London.

COWIE A.J., FORSYTH I.A., HART I.C., 1980. In « Hormonal Control of Lactation. Monographs on endocrinology », 15.

DAVIS S.R., GLUCKMAN P.D., HART I.C., 1984. Effects of growth hormone and thyroxine treatment of lactating cows on milk production and concentrations of IGF1 and IGF2. Proc. Endocrinol; Soc. Aust., 27, (suppl.) abstract 16.

DELOUIS C., DJIANE J., KANN G., TERQUI M., HEAD H.H., 1978. Induced lactation in cows and heifers by short-term treatment with steroid hormones. Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys., 18, 721-734

DELOUIS C., DJIANE J., HOUDEBINE L.M., TERQUI M., 1980. Relation between hormones and mammary gland function. J. Dairy Sci., 63, 1492-1513.

DISENHAUS C., BELAIR L., DJIANE J., 1987. Caractérisation et évolution physiologique des récepteurs pour les « insulin-like growth factors I et II » (IGFs) dans la glande mammaire de brebis. Reprod. Nutr. Develop., 28, 241-252.

DJIANE J., DELOUIS C., DENAMUR R., 1975. Lactogenesis in organ cultures of heifer mammary tissue. J. Endocr., 65, 453-454.

DJIANE J., DURAND P., KELLY P.A., 1977. Evolution of prolactine receptors in rabbit mammary gland during pregnancy and lactation. Endocrinology, 100, 1348-1356.

ERB R.E., 1976. Hormonal control of mammogenesis and onset of lactation in cows. A review. J. Dairy Sci., 60, (1), 155-169

FELDMAN J.D., 1961. Fine structure of the cow's udder during gestation and lactation. Lab. Invest., 10, 238-255.

FLEMING J.R., HEAD H.H., BACHMAN K.C., BECKER H.N., WILCOX C.J., 1986. Induction of lactation : histological and biochemical development of mammary tissue and milk yields of cows injected with estradiol-17 and progesterone for 21 days. J. Dairy Sci., 69, 3008-3021.

FOLDAGER J., SEJRSEN K., LARSEN J.B., 1978. J. Dairy Sci., 61, suppl. 1, 173 (abstr.).

FOLDAGER J., SEJRSEN K., 1987. Mammary gland development and milk production in dairy cows in relation to feeding and hormone manipulation during reaning. In « Cattle Production Research - Danish Status and Perspectives » Land- husholdningsselskabets Forlag, Copenhagen, 102-116.

FORSYTH I.A., 1983. The endocrinology of lactation. In « Biochemistry of Lactation », 309-349., T.B. Mepham, Ed., Elsevier Science Publishers B.V.

GERTLER A., WEIL A., COHEN N., 1982. Hormonal control of casein synthesis in organ culture of the bovine lactating mammary gland. J. Dairy Res., 49, 387-392.

HART I.C., BINES J.A., MORANT S.V., RIDLEY J.L., 1978. Endocrine control of energy metabolism in the cows : comparison of the levels of hormones (prolactin, growth hormone, insulin and thyroxine) and metabolites in the plasma of high and low yielding cattle at various stages of lactation. J. Endocrinol., 77, 333-337.

HART I.C., 1987. Biotechnology and production related hormones. Proceeding of nutrition Society, 46, 393-405.

HEALD C.W., 1974. Hormonal effects on mammary cytology. J. Dairy Sci., 57, 917-925.

HELMINEN H.J., ERICSSON J.L.E., 1968. Studies on mammary gland involution. III. Alterations outside auto and hetero phagocistis. J. Ultrastruct. Res., 25, 214-220.

HOLST B.D., HURLEY W.L., NELSON D.R., 1987. Involution of bovine mammary gland : histological and ultrastructural changes. J. Dairy Sci., 70, 935-944.

INGALIS W.G., CONVEY E.M., HAFS H.D., 1973. Bovine serum LH, GH and prolactin during late pregnancy, parturition and early lactation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 143, 161-164.

JAMMES H., BELAIR L., DUCLOS M., DJIANE J., 1988. Identification of mRNA of IGF1 in rabbit mammary gland and evolution during gestation and lactation. In « International Symposium on biotechnology in growth regulation ». 18th-20th September, Cambridge U.K., Abstract 2-3.

JOHNSON I.D., HART I.C., 1986. Manipulation of milk yield with growth hormone. Recent. Adv. Anim. Nutr., 105-123, Butterworths, London.

KEYS J., DJIANE J., 1988. Prolactine and growth hormone binding in mammary and liver tissue of lactating cows. J. Recep. Res., 8, 731-750.

KNIGHT C.H., PEACKER M., 1982. Development of the mammary gland. J. Reprod. Fert., 65, 521-536.

LEUNG D.W., SPENCER S.A., CACHIANES G., HAMMONDS R.G., COLLINS C., HENZEL W.J., BARNARD R., WATERS M.J., WOOD W.I., 1987. Growth hormone receptor and serum binding protein : purification, clonning and expression. Nature, 330, 537-543.

LYONS Wm.R., LI C.H., JOHNSON R.E., 1958. The hormonal control of mammary growth and lactation. Proc. Royal Soc. B149, 219-254.

MARTAL J., 1980. L'hormone lactogène placentaire ovine. Thèse de Doctorat d'Etat. Orsay.

MARTAL J., DJIANE J., 1977. Mammotropic and growth promoting activities of a placental hormone in sheep. J. Steroid Biochem., 8, 415-418.

MURPHY L.J., BELL G.I., FRIESEN H.G., 1987. Tissue distribution of insulin-like growth factor I and II messenger ribonucleic acid in the adult rat. Endocrinology, 120, 1279-1282.

MURPHY L.J., MURPHY L.C., FRIESEN H.G., 1987. Estrogen induces insulin-like growth factor I expression in the rat uterus. Mol. Endocrinology, 1, (7), 445-450.

N'GUEMA EMANE M., DELOUIS C., KELLY P.A., DJIANE J., 1986. Evolution of prolactine and placental lactogen receptors in ewes during pregnancy and lactation. Endocrinology, 118, 695-700.

PEEL C.J., BAUMAN D.E., 1987. Somatotropin and lactation. J. Dairy Sci., 70, 474-486.

PETERS R.R., TUCKER H.A., 1978. Prolactin and growth hormone responses to photoperiod in heifers. Endocrinology, 103, 229-234.

POSNER B.I., KELLY P.A., SHIU R.P.C., FRIESEN H.G., 1974. Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding : tissue distribution, species variation and characterization . Endocrinology, 95, 521-530.

PROSSNER C.G., SANKARAN L., MENNIGMAUSEN L., TOPPER Y.J., 1987. Comparison of the roles of insulin and insulin-like growth factor I in casein gene expression and in the development of α-lactalbumin and glucose transport activities in the mouse mammary epithelial cell. Endocrinology, 120, 1411-1416.

ROTHSTEIN H., 1982. Regulation of the cell cycle by somatomedins. Int. Rev. Cytol., 78, 127-134.

SAAKE R.G., HEALD C.W., 1974. Cytological aspects of milk formation and secretion. In « Lactation- a comprehensive treatase » II (B). B.L. Laison and V.R. Smith, ed., Academic Press, New-York.

SANDLES L.D., PEEL C.J., TEMPLE P.D., SMITH P.D., 1987. Mammogenesis and first lactation milk yields of identical-twin heifers following pre-pubertal admistration of bovine growth hormone. Anim. Prod., 45, (3), 349-358.

SCHOENLE E., ZAPF J., HAURI C., STEINER T., FROESCH E.R. 1985. Comparison of in vivo effects of insulin-like growth factors I and II and of growth hormone in hypophysectomized rats. Acta Endocrinol., 108, 167-172.

SEJRSEN K., HUBERT J.T., ACKERS R.M., 1982. Influence of nutrition on mammary development in pre- and post pubertal heifers. J. Dairy Sci., 65, 793-800.

SEJRSEN K., FOLDAGER J., SORENSEN M.T., ACKERS R.M., BAUMAN D.E., 1986. Effect of exogenous bovine somatotropin on pubertal mammary development in heifers. J. Dairy Sci., 69, 1528-1535.

SINHA Y.N., TUCKER H.A., 1966. Mammary gland growth of rats between 10 and 100 days of age. Am. J. Physiol., 210, 601-605.

SINHA Y.N., TUCKER H.A., 1969. Mammary development and pituitary prolactin levels of heifers from birth through puberty and during the oestrus. J. Dairy Sci., 52, 507-512.

SMITH K.L., SCHANBACHER F.L., 1973. Hormone induced lactation in the bovine. I Lactational performance following injections of 17 -Estradiol and progesterone. J. Dairy Sci., 56, 738-743.

SWANSON E.W., POFFENBARGER J.I., 1979. Mammary gland development of dairy heifers during their first gestation. J. Dairy Sci., 62, 702-714.

TUCKER H.A., 1974. General endocrinological control of lactation. In « Lactation »., B.L. Larson and V.R. Smith ed. A comprehensive treatise I - Academic Press, Inc. New-York and London.

TUCKER H.A., MEITES J., 1965. Induction of lactation in pregnant heifers with 9-fluoroprednisolone acetate. J. Dairy Sci., 48, 403-409.

TURNER C.W., 1952. The mammary gland. I- The anatomy of the udder of cattle and domestic animals. Lucas Brothers, publishers Columbia, Missouri.

TURNER C.W., YAMAMOTO H., RUPPERT H.L., 1956. The experimental induction of growth of the cow's udder and the initiation of milk secretion. J. Dairy Sci., 39, 1717-1723.

YOUNG F.G., 1947. Experimental stimulation of lactation (galactopoiesis). Br. Med. Bull., 5, 155-160.