

Y. CHILLIARD⁽¹⁾, J.-J. COLLEAU⁽²⁾,
C. DISENHAUS⁽³⁾, C. LERONDELLE⁽⁴⁾,
C. MOUCHET⁽⁵⁾, A. PARIS⁽⁶⁾

(1) INRA Laboratoire Sous-Nutrition des Ruminants,
Theix 63122 St-Genès-Champagnelle

(2) INRA Station de Génétique Quantitative et Appliquée,
78352 Jouy-en-Josas Cedex

(3) ENSA Sciences animales, 65, rue de St-Brieuc, 35042
Rennes Cedex

(4) INRA Laboratoire Lentivirus chez les petits ruminants,
ENVL, 1, avenue Bourgelat, BP 83, 69280 Marcy-l'Etoile

(5) ENSA Systèmes de Production et Développement Rural,
65, rue de St-Brieuc, 35042 Rennes Cedex

(6) INRA Laboratoire des Xénobiotiques, 180 chemin de
Tournefeuille, St Martin du Touch, BP 3, 31931 Toulouse
Cedex

L'hormone de croissance recombinante : intérêt et risques potentiels de son utilisation pour la production laitière bovine

L'hormone de croissance peut être produite industriellement par des bactéries génétiquement modifiées. Son utilisation pour accroître la production laitière a fait l'objet de très nombreux travaux qui ont permis de préciser ses effets et son mode d'action. Mais la GH intervient dans de nombreuses régulations physiologiques et son effet sur certains mécanismes, notamment immunitaires, demande à être précisé. Par ailleurs, l'augmentation du volume de lait produit qu'entraînerait l'utilisation de la GH recombinante dans les élevages ne serait pas sans conséquence sur l'organisation de la production laitière à l'échelle européenne. Cet article dresse un bilan des résultats zootechniques qu'on peut attendre de l'administration de GH recombinante, présente les mécanismes d'action de cette hormone et analyse les conséquences socio-économiques de son utilisation éventuelle.

Résumé

L'administration d'hormone de croissance bovine recombinante (rbGH) accroît la production laitière de 2 à 6 kg/j, de façon variable selon l'âge des vaches, leur stade de lactation et leur état nutritionnel, la dose de GH injectée et la forme de présentation de l'hormone. Les effets sur la composition du lait et les réserves corporelles dépendent de la durée des expériences et de la nature des rations distribuées. La GH stimule l'activité et/ou la durée de vie des cellules sécrétrices mammaires, probablement par l'intermédiaire de l'IGF-I produit par le foie et/ou la glande mammaire. Simultanément, la GH oriente le métabolisme du tissu adipeux et du muscle vers une mobilisation et une oxydation accrues des acides gras, et une épargne du glucose. L'administration de rbGH a peu d'effets directs sur la fonction de reproduction, mais tend indirectement à la retarder, lorsqu'elle est initiée avant la fécondation, en raison de la diminution transitoire du bilan énergétique des vaches.

L'aptitude du lait à la transformation ne semble pas être modifiée par l'administration de rbGH, ni l'élévation de la sécrétion d'IGF-I dans le lait entraîner de risque pour le consommateur. La GH pourrait stimuler les réponses immunitaires des animaux, et de ce fait accroître le nombre de cellules dans le lait. La tendance à augmenter l'incidence des mammites semble par contre résulter indirectement de l'élévation de la production laitière. La GH à très forte concentration peut stimuler la production virale dans certains modèles *in vitro* chez les espèces monogastriques, mais il n'existe pour l'instant que très peu de données chez les ruminants laitiers. Par ailleurs, la vitesse d'élimination des xénobiotiques (antibiotiques, ...) par le foie pourrait être diminuée.

Une éventuelle utilisation commerciale de la rbGH diminuerait l'efficacité (ou augmenterait le coût) de l'amélioration génétique, et serait d'un intérêt économique limité pour les éleveurs placés dans un système de quotas laitiers. Toutefois, son utilisation dans des pays tiers sans quotas pourrait diminuer le coût de production du lait et accroître la compétition sur le marché international des produits laitiers, malgré les risques de dégradation qui pèseraient alors sur l'image de ces produits pour les consommateurs.

On connaît depuis plus de 70 ans les effets stimulants d'injections d'extraits hypophysaires sur la croissance tissulaire (Ewans et Long 1921) et la sécrétion lactée (Stricker et Grueter 1928). Ces effets sont dus essentiellement à l'action de l'hormone de croissance (GH), appelée aussi somatotropine (ST). La GH produite naturellement par l'hypophyse a une séquence de 190 ou 191 acides aminés, avec 4 variants majeurs, en proportions variables selon les races laitières, et un polymorphisme génétique qui semble lié au niveau de production et/ou à la composition du lait. La GH bovine recombinante (rbGH, ou rbST), produite par biotechnologie des protéines, possède de 191 à 199 acides aminés, selon les procédés de fabrication des différentes firmes productrices (Bauman et Vernon 1993, Falaki *et al* 1996a, 1996b et 1997).

Les recherches sur les effets galactopoïétiques de la GH chez la vache laitière se sont très fortement intensifiées au cours des années 80, du fait de la production semi-industrielle de rbGH, puis de la mise au point de formes à action prolongée (rbGH retard) qui ont permis et suscité de très nombreuses études de longue durée et sur de grands effectifs de vaches, en fermes expérimentales ou

commerciales (Bauman *et al* 1985 et 1989, Chilliard 1988b). Outre ses effets sur la croissance et la lactation, la GH intervient directement ou indirectement dans de nombreuses régulations physiologiques de la plupart des tissus de l'organisme, incluant la résistance aux maladies et le vieillissement, ce qui explique les progrès importants des études effectuées par ailleurs avec la GH humaine.

Cet article est centré sur les études concernant les vaches laitières. Celles-ci permettent en effet de bien illustrer les avancées et les problèmes théoriques et pratiques concernant une importante filière agroalimentaire, avec des enjeux accrus depuis l'autorisation en 1993 de la commercialisation de la rbGH aux USA, alors que celle-ci est interdite dans la Communauté Européenne. Les effets de la GH sur les performances des vaches laitières sont présentés, puis les mécanismes d'action et, enfin, les conséquences sur la reproduction et l'état sanitaire des vaches, la qualité du lait, la gestion des troupeaux laitiers et, d'une manière plus globale, l'économie de la filière laitière bovine.

1 / Effets sur les performances laitières

1.1 / Effets à court terme

L'administration journalière de bGH, durant moins de 4 semaines, et débutant

après le pic de lactation, provoque un accroissement de la production laitière d'environ 4 kg/j, sans augmentation du niveau d'ingestion d'aliments, ce qui entraîne une forte diminution du bilan énergétique des animaux (revue de Chilliard 1988a). Les effets sur la composition du lait dépendent en grande partie du bilan des vaches traitées (Chilliard *et al* 1989) : le taux butyreux augmente et le taux protéique diminue lorsque le bilan devient négatif, alors que ces taux varient peu lorsque le bilan reste positif (malgré sa diminution). Ces effets selon le signe du bilan énergétique sont similaires à ceux observés chez des vaches ne recevant pas de GH.

1.2 / Effets à long terme

Les tendances observées dès la fin des années 80 aux USA et en Europe (revue de Chilliard 1988b) et en France (revue de Chilliard *et al* 1989) ont été confirmées par des travaux plus récents (Bruneau *et al* 1991, Mc Guffey *et al* 1991, Thomas *et al* 1991 ; figure 1).

a / Production et composition du lait

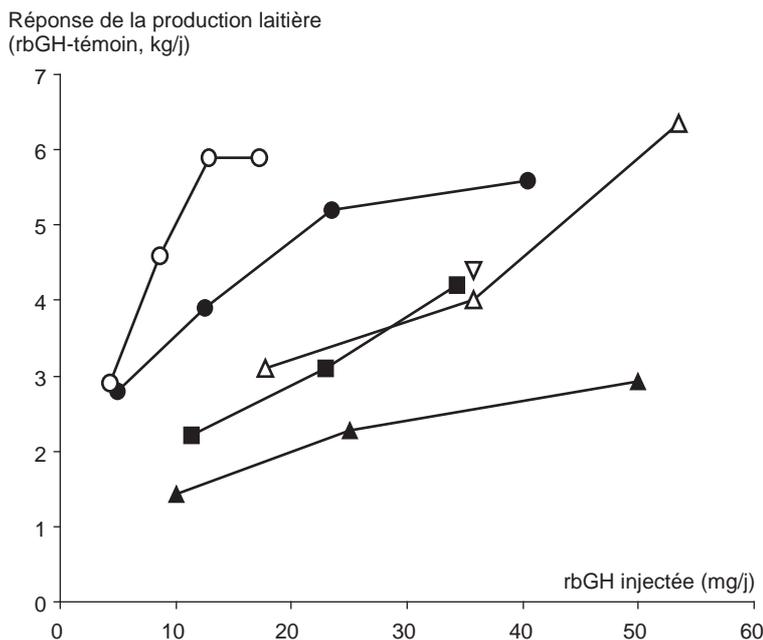
Avec des injections journalières de doses croissantes de rbGH, la réponse varie de + 2,8 à + 5,9 kg de lait/j (figure 1), mais elle est très variable entre essais (de 0 à + 11 kg/j). L'injection de rbGH retard tous les 14 ou 28 jours donne des résultats inférieurs. Toutefois, la fréquence d'injection (14 vs 28 jours) modifie peu le résultat si la dose totale injectée est la même (figure 1). La variabilité des réponses entre troupeaux ou essais (comprises entre + 1 et + 8 kg/j) est, là encore, très élevée.

L'effet de la rbGH retard sur la courbe de lactation est illustré par la figure 2, où les vaches ont reçu la même ration, à base de fourrages conservés, pendant toute la lactation. La réponse très rapide de la production laitière (+ 4,5 kg/j) s'amenuise au cours de la période de traitement pour atteindre + 2,5 kg/j pendant les dernières semaines. Au total, la production laitière annuelle est accrue de 10 à 30 %.

Les effets de la rbGH sur la production laitière ont été confirmés lors de traitement de vaches pendant plusieurs lactations successives (jusqu'à 8 lactations).

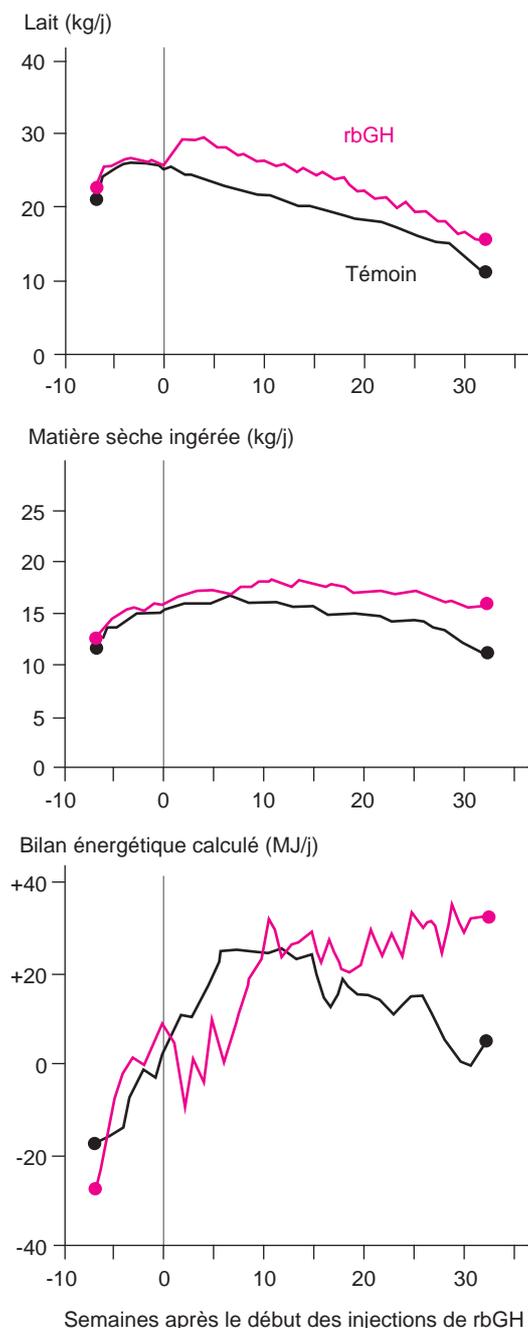
La composition du lait ne varie pas en moyenne sur de longues périodes. Toutefois, outre les variations observées en début de traitement, on observe des fluctuations plus ou moins importantes durant l'intervalle de temps séparant deux injections de rbGH retard. En effet, dans le cas d'injections mensuelles, on assiste à des réponses cycliques de la production et de la composition du lait, avec généralement un maximum de production laitière et de taux butyreux entre 5 et 10 jours après chaque injection, alors que le taux protéique est minimum dès le lendemain et pendant une semaine environ, puis augmente au cours de la semaine suivante (figure 3). L'accroissement du taux butyreux suit celui

Figure 1. Effets à long terme de la dose et de la nature de l'hormone de croissance bovine recombinante (rbGH) sur la production laitière des vaches.



- injections quotidiennes de rbGH, 969 vaches (Chilliard 1988b)
- injections quotidiennes de Somavubove, 598 vaches (Stanisiewski *et al* 1994)
- ▽ injections tous les 14 j de Sometribove, 881 vaches (Chilliard 1988b)
- △ injections tous les 14 j de Sometribove, 241 vaches (Hartnell *et al* 1991)
- ▲ injections tous les 14 j de rbGH-retard, 229 vaches (Downer *et al* 1993)
- injections tous les 28 j de Somidobove, 468 vaches (Chilliard 1988b)

Figure 2. Effets de la rbGH retard (500 mg tous les 14 jours) sur la production, la consommation et le bilan énergétique de vaches recevant une ration complète à volonté. D'après Phipps 1988.



de la production laitière. Il s'accompagne d'un enrichissement de la matière grasse du lait en acides gras à longue chaîne provenant de la mobilisation des lipides corporels. La diminution du taux protéique, qui précède l'augmentation de production laitière, est difficile à expliquer par un effet de dilution ou de sous-alimentation. Elle pourrait être liée à l'effet d'épargne azotée de la GH sur les protéines corporelles et l'oxydation des acides aminés, ce qui serait compatible avec l'augmentation du taux protéique en fin de cycle, lorsque la production laitière diminue rapidement.

Les mêmes phénomènes cycliques existent, mais avec une moindre amplitude, dans le cas

d'injections d'une demi-dose tous les 14 jours, c'est-à-dire pour une dose mensuelle totale comparable (Vérité *et al* 1989, Rémond *et al* 1991 ; cf figure 2).

b / Ingestion de la ration et bilan énergétique des animaux

L'ingestion augmente significativement après un délai de 6 à 8 semaines (cf figure 2). L'augmentation est d'environ + 1,5 kg MS/j dans les essais qui durent 32 semaines, et seulement d'environ + 0,8 kg MS/j dans les essais qui ne durent que 18 semaines, en raison du poids plus important des 6-8 premières semaines dans la réponse moyenne.

Il résulte de ces évolutions respectives de la production laitière et de l'ingestion de matière sèche, que les vaches traitées sont tout d'abord en bilan énergétique plus faible que les vaches témoins, comme si une mini-lactation démarrait en superposant ses effets à ceux de la lactation en cours (cf figure 2). Le bilan peut toutefois redevenir supérieur lorsque les vaches disposent d'une ration très ingestible de haute valeur nutritionnelle (bons fourrages et proportion élevée de concentré). Dans 8 essais portant sur 315 vaches traitées recevant ce type de régime, le bilan énergétique par rapport au lot témoin a été inférieur de 1,2 UFL/j pendant les 12 premières semaines de traitement, puis supérieur de 0,7 UFL/j pendant les 22 dernières semaines (Chilliard 1988b). Ceci correspond théoriquement à une diminution du dépôt de lipides corporels de 19 kg en 12 semaines, avec rattrapage pendant les 22 semaines suivantes. Ce calcul est confirmé, en moyenne, sur l'ensemble des résultats disponibles, par les évolutions de composition corporelle (figure 4), de poids vif, de notes d'état corporel (Bauman *et al* 1989, Pell *et al* 1992) et de métabolites sanguins. Il faut toutefois souli-

L'administration de GH accroît la production laitière dès le début du traitement. La composition du lait peut varier, suivant le bilan énergétique des animaux.

Figure 3. Evolution journalière de la production et de la composition du lait après des injections mensuelles de rbGH retard (D'après Vérité *et al* 1989). La valeur 100 représente la moyenne des valeurs observées durant les jours - 7 à - 1 et + 22 à + 28 au cours des 5 périodes d'injection.

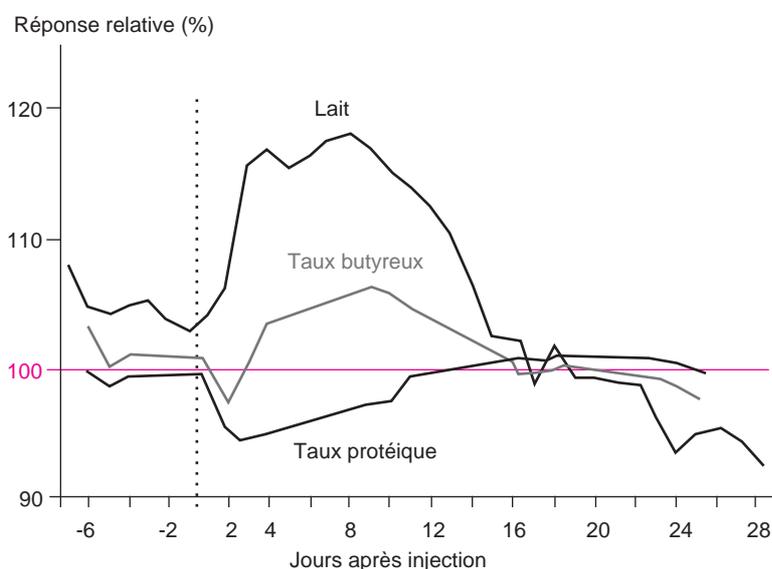
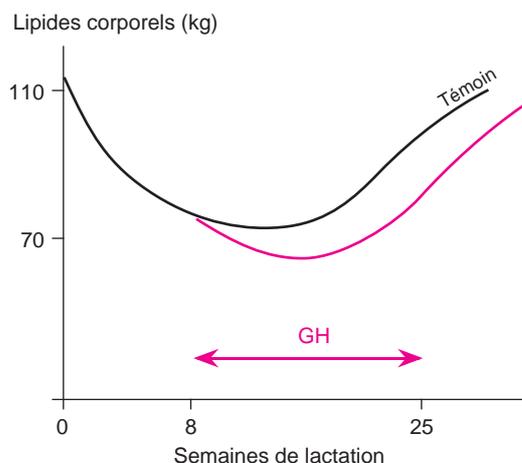


Figure 4. Variations des lipides corporels chez la vache laitière pendant la lactation et au cours d'un traitement par l'hormone de croissance (GH). D'après Chilliard 1993.



gnier que lorsque la ration a une teneur plus faible en énergie, ou lorsque les traitements durent moins de 32 semaines, les vaches traitées sont en moins bon état corporel à la fin de l'expérience (Chilliard *et al* 1991), et devront recevoir ultérieurement un supplément d'énergie pour arriver au vêlage suivant dans un état d'engraissement comparable.

c / Efficacité d'utilisation de la ration

Les études effectuées en chambres respiratoires et les essais zootechniques montrent que la GH ne modifie ni le besoin d'entretien ni l'efficacité d'utilisation digestive et métabolique de l'énergie ingérée lorsque les vaches sont maintenues à poids vif et état corporel constants (Kirchgessner *et al* 1989). Le besoin énergétique total augmente donc normalement avec le supplément de lait produit, et il peut être prédit par les normes habituelles de l'INRA.

Le rapport « lait produit/énergie nette ingérée » augmente en fonction de la diminution de la part du besoin d'entretien dans le besoin total, soit + 2,6 % ou + 4,4 % pour des réponses en lait de + 2 ou + 4 kg/j, respectivement. Lorsque l'efficacité apparente augmente plus fortement, c'est en raison d'une diminution de l'état corporel des vaches traitées par rapport aux témoins, qui devra être compensée au prix d'une moindre efficacité après le traitement.

d / Réponses selon la nature de la ration

Quelques essais ont eu pour objectif d'analyser l'interaction du traitement par la GH et de la nature de la ration distribuée. Dans une partie de ces essais, les réponses les plus élevées à l'injection de GH ont été observées avec les rations les plus riches en concentrés énergétiques et/ou protéiques, mais, dans plusieurs autres essais, la réponse a été indépendante de la nature de la ration, peut-être du

fait de l'existence de facteurs limitants autres que ceux potentiellement levés par les facteurs nutritionnels étudiés dans ces essais (revue de Chilliard *et al* 1989).

Des comparaisons indirectes effectuées sur un grand nombre d'essais (revues de Chilliard 1990 et Bruneau *et al* 1991) suggèrent par ailleurs que les réponses sont supérieures (environ + 5 kg/j) avec des rations complètes à base d'ensilage de maïs et riches en concentrés qu'avec des rations à base d'ensilage d'herbe ou d'herbe pâturée et/ou avec une distribution séparée de concentrés en quantité limitée (+ 2,5 à + 3,5 kg/j). Ceci confirme que la quantité et la qualité des nutriments disponibles pour satisfaire les besoins accrus de la mamelle conditionnent en partie la réponse de la production laitière, en particulier dans les essais de longue durée.

e / Réponses selon le numéro et le stade de lactation, la race et le potentiel de production

La réponse des primipares (en kg de lait par jour) a été comparable à celle des multipares dans plusieurs essais, mais inférieure dans de nombreux autres. Des comparaisons systématiques effectuées dans un grand nombre d'essais (tableau 1) montrent une réponse inférieure de 10 à 25 % chez les primipares. Des différences plus importantes (réponse inférieure de 45 % chez les primipares) ont été rapportées dans 9 essais avec injections quotidiennes de rbGH (Stanisiewski *et al* 1994). Les primipares, quand elles répondent bien en production laitière, sont particulièrement sensibles à l'effet négatif de la GH sur l'état corporel (Rémond *et al* 1991), probablement parce qu'elles ont simultanément une faible capacité d'ingestion, une bonne persistance de la production laitière et un dépôt protéique musculaire prioritaire et consommateur d'énergie (Vérité et Chilliard 1992).

Par ailleurs, les réponses sont plus élevées lorsque le traitement a lieu entre les 3-4^e et 5-7^e mois de lactation (tableau 1). Ceci est probablement lié à la fragilité de l'équilibre nutritionnel des vaches avant le 3^e mois, et à la réduction du potentiel sécrétoire (nombre et activité des cellules mammaires, hormones de la gestation) après le 5^e mois de lactation.

Tableau 1. Effets du numéro de lactation et du stade de lactation sur la réponse (kg de lait/j) à une administration de rbGH retard (500 mg tous les 14 jours pendant 12 semaines). (1) Bruneau *et al* 1991 - 420 vaches traitées, dans 24 élevages français ; (2) Thomas *et al* 1991 - 445 vaches traitées, dans 15 élevages américains.

Stade de lactation au début du traitement	Primipares		Multipares	
	(1)	(2)	(1)	(2)
60-100 j	2,1	3,2	2,7	4,0
100-140 j	2,5	5,2	4,1	6,6
140-185 j	3,9	4,2	4,8	6,0
185-225 j	3,8	-	4,3	-

Les réponses à la GH dépendent largement de la conduite alimentaire des animaux et sont comparables dans les différentes races laitières.

Les différentes races laitières étudiées (Holstein, Montbéliarde, Normande, Jersey) donnent des réponses laitières comparables. La réponse ne semble pas varier en fonction du potentiel du troupeau ou des vaches considérées individuellement (Disenhaus 1996), bien que certaines études suggèrent que les hautes productrices répondraient moins à la GH (Michel *et al* 1990), peut-être parce que la sécrétion de l'hormone endogène serait moins limitante chez ces animaux.

2 / Mécanismes d'action (figure 5)

2.1 / Glande mammaire, foie et IGF-I

Le foie est un tissu cible majeur de la GH, chez les ruminants comme chez les autres espèces. Des récepteurs de haute affinité ont été mis en évidence dans le foie de bovins (Hung et Moore 1984), d'ovins (Gluckman *et al* 1983) et de caprins (Disenhaus *et al* 1992). Sur le plan endocrinien, la liaison GH-récepteur induit parallèlement l'augmentation de la concentration de l'IGF-I circulant et de celle de sa protéine de liaison de type 3 (BP3) qui résultent d'une synthèse hépatique accrue, et la diminution de la protéine de liaison de type 2 (BP2) (Sharma *et al* 1994), ce qui accroît la biodisponibilité de l'IGF-I au niveau périphérique, mammaire en particulier. Chez les ruminants en croissance, le nombre des récepteurs à haute affinité pour la GH est augmenté par la GH, par le glucose et probablement par l'insuline, et diminué par la sous-nutrition (Gluckman et Breier 1989). Cette augmentation induite par la GH n'a pas été observée chez la vache et la chèvre en lactation (Hard *et al* 1992, Jammes *et al* 1996). Néanmoins, le taux d'occupation des récepteurs hépatiques s'accroît, en cohérence avec la réponse de l'IGF-I plasmatique. L'effet de la sous-nutrition sur la réceptivité hépatique pour la GH n'a pas été étudié en lactation.

La réalité d'une action directe de la GH sur la glande mammaire reste controversée. La réceptivité de la mamelle à la GH est probablement faible car les méthodes classiques n'ont pas permis d'y mettre en évidence des récepteurs pour la GH (Keys et Djiane 1988), bien que la détection d'ARN messagers codant pour ces récepteurs dans la mamelle de vache (Glimm *et al* 1990) et de brebis (Jammes *et al* 1991) montre que leur synthèse y est possible. Toutefois, l'infusion locale de GH n'augmente pas la production laitière (Mc Dowell *et al* 1987b) et, *in vitro*, le métabolisme d'explants mammaires bovins en culture n'est que très faiblement affecté par la GH.

Plusieurs essais *in vivo* ont permis de décrire des effets de la GH sur la mamelle sans toutefois permettre de préciser si ces actions sont directes. Ainsi, l'administration de GH accroît rapidement le flux sanguin mammaire, aussi bien chez des ruminants en lactation (Davis *et al* 1988) que taris (Rulquin et Vérité 1993), en modifiant les échanges

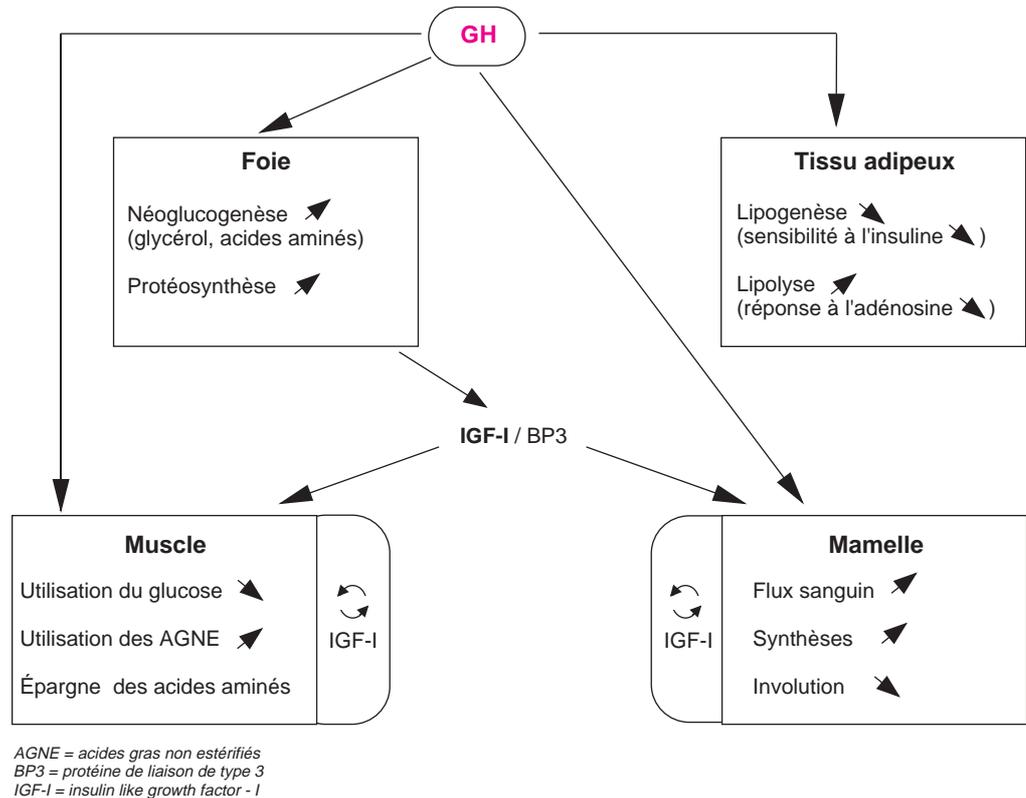
gazeux dans les cellules vasculaires (Nielsen *et al* 1995). Par ailleurs, ce traitement ralentit la diminution du nombre de cellules épithéliales mammaires au cours de la lactation (Knight *et al* 1990) et l'involution mammaire (Politis *et al* 1990). Enfin, chez les rongeurs, la GH a une action directe *in vitro* sur la mammogénèse et le développement lobulo-alvéolaire (Feldman *et al* 1993). En revanche, chez la chèvre, un traitement de 3 semaines par la rbGH n'a accru les activités des enzymes lipogéniques que dans le cas de 3 traites par jour, et cet effet disparaît lors d'un traitement de 22 semaines (Knight *et al* 1990). Ceci suggère que l'effet galactopoïétique à long terme s'exerce principalement *via* la longévité, plutôt que *via* l'activité métabolique des cellules sécrétrices. Cette dernière n'est en outre pas modifiée par un traitement de 4 semaines par la rbGH chez la vache (Knight *et al* 1992). Il est toutefois possible qu'un potentiel métabolique mesuré *in vitro* ne reflète qu'en partie l'activité réelle *in vivo*.

De fait, le seul argument décisif en faveur d'une action directe de la GH sur le tissu mammaire des ruminants en lactation est l'augmentation de la synthèse de l'IGF-I par ce tissu, obtenue *in vitro* (Glimm *et al* 1992), résultat conforté par l'augmentation *in vivo* des concentrations de l'IGF-I dans la mamelle et dans le lait de chèvres et de vaches traitées (Prosser *et al* 1991, Sharma *et al* 1994). Aussi, synthétisé dans le foie et/ou dans la glande mammaire, l'IGF-I est considéré comme le médiateur principal de l'action galactopoïétique de la GH. Chez les petits ruminants, l'infusion d'IGF-I au niveau mammaire permet une augmentation de la production laitière (Prosser *et al* 1990). Néanmoins, cette production additionnelle est toujours inférieure à celle observée lors d'injection de GH, probablement en raison de l'absence de synthèse associée de BP3. *In vitro*, l'IGF-I induit une augmentation de la synthèse d'ADN, et stimule la prolifération des cellules mammaires bovines (Shamay *et al* 1988). En outre, l'IGF-I stimule *in vitro* le transport de glucose et d' α -lactalbumine, la synthèse de caséines et la production de lactose dans les acini mammaires bovins (Shamay *et al* 1988, Baumrucker et Stemberger 1989), mais ceci n'est pas confirmé par des études de cocultures de tissus (Keys *et al* 1997).

Si l'effet galactopoïétique de l'IGF-I est aujourd'hui reconnu, le lieu de synthèse de l'IGF-I actif sur la glande mammaire n'est que partiellement identifié. En effet bien que les récepteurs spécifiques de l'IGF-I soient caractérisés dans le tissu mammaire de brebis (Disenhaus *et al* 1988), de vache (Collier *et al* 1991) et de chèvre (Disenhaus *et al* 1992), le traitement par la GH ne modifie ni leur nombre ni leur affinité. De plus, un essai mené par Prosser *et al* (1991) a permis de vérifier l'absence de corrélation entre l'augmentation de la teneur plasmatique en IGF-I et la réponse galactopoïétique. En revanche, cette dernière s'est avérée bien corrélée avec l'élévation de la teneur du lait en IGF-I.

L'apport de GH augmente le flux sanguin arrivant à la mamelle, stimule son activité sécrétoire et retarde son involution.

Figure 5. Mécanismes d'action à court terme de l'hormone de croissance (GH) chez le ruminant en lactation. D'après Chilliard 1998a et 1993, Bauman et Vernon 1993, Burton et al 1994.



Les modes d'action respectifs de la GH et de l'IGF-I produit par le foie ou la glande mammaire commencent à être élucidés chez les rongeurs. Chez des souris transgéniques pour l'IGF-I, celui-ci induit une hypertrophie des canaux et retarde l'involution de la glande mammaire (Hadsell *et al* 1996). Ainsi l'accroissement par la GH de la production mammaire de ce facteur de croissance pourrait contribuer à l'établissement local de l'équilibre hormonal favorable au développement mammaire et à la stimulation de la production lors de traitements par la GH. Sous réserve de la nécessaire confirmation chez les ruminants en lactation, ces différents résultats illustrent le double rôle mammogénique et galactopoïétique de la GH.

2.2 / Partage des nutriments entre les différents tissus

Les adaptations métaboliques des tissus extramammaires ont été étudiées jusqu'ici presque exclusivement lors d'essais à court terme, donc dans une situation où l'animal doit satisfaire des besoins mammaires accrus sans avoir modifié son niveau d'ingestion. Si l'administration de GH ne semble pas changer l'efficacité d'utilisation de la ration, le partage des nutriments entre les différents tissus est en revanche profondément modifié.

Le flux de glucose vers la mamelle croît, en premier lieu par suite d'une forte diminution de l'oxydation extramammaire, notamment dans le muscle (Zhao *et al* 1996), ce qui peut expliquer jusqu'à 30 % de l'accroissement de

la sécrétion de lactose. Une stimulation de l'absorption intestinale du glucose a aussi été observée (Bird *et al* 1996). Par ailleurs, la néoglucogenèse hépatique augmente, probablement à partir de précurseurs endogènes tels que le glycérol provenant de la lipomobilisation (27 % des besoins supplémentaires), le lactate ou les acides aminés. Les protéines musculaires pourraient être mobilisées, mais de façon limitée car l'administration de GH stimule l'anabolisme protéique chez l'animal en croissance, si bien que le taux protéique du lait diminue lorsque les vaches traitées sont sous-alimentées. En outre, l'administration de GH diminue l'oxydation des acides aminés et l'excrétion d'azote urinaire, ce qui peut expliquer un accroissement du dépôt protéique chez les vaches traitées en fin de lactation alors que le besoin mammaire est faible (Chilliard *et al* 1991, Binelli *et al* 1995).

Les effets sur le métabolisme musculaire et osseux sont probablement dus en partie à l'IGF-I, dont la synthèse est accrue par la GH, en particulier dans le foie, mais aussi dans les tissus périphériques (muscles, os...). Toutefois, les teneurs en IGF-I circulant sont réduites en début de lactation et chez l'animal sous-alimenté, bien que les teneurs en GH soient élevées (Ronge *et al* 1988, Cissé *et al* 1991). La réponse de l'IGF-I circulant à des injections de GH est plus forte en fin de lactation ou après le tarissement qu'en début de lactation lorsque les vaches sont en bilan énergétique très négatif (Mc Dowell *et al* 1987a, Ronge et Blum 1989, Vicini *et al* 1991), et elle est modulée par l'apport alimentaire (Mc Guire *et*

al 1992) et l'insulinémie (Léonard et Block 1997). Cette absence de réponse (résistance) de l'IGF-I à la GH explique que les effets anaboliques de la GH (produits par l'IGF-I) ne soient pas observés chez l'animal sous-alimenté. Ceci permet de mieux comprendre les interactions entre le traitement par la GH, le stade de lactation, et l'état nutritionnel des vaches. En cas de sous-nutrition, la survie de l'animal est ainsi prioritaire par rapport à la fonction de lactation.

L'administration de GH *in vivo* diminue les activités lipogéniques et l'oxydation du glucose du tissu adipeux chez le porc, les ovins et la vache laitière. Cela a été confirmé *in vitro* où des concentrations physiologiques de GH diminuent la sensibilité de la lipogénèse à l'insuline (Vernon et Flint 1989, Donkin *et al* 1996).

La GH n'a généralement pas d'effet lipolytique direct sur le tissu adipeux, et l'administration de GH *in vivo* ne modifie pas la réponse du tissu adipeux de vache à l'effet lipolytique des catécholamines *in vitro* (French *et al* 1990, Lanna *et al* 1995). En revanche, l'addition de GH à des cultures de tissu adipeux de mouton tend à accroître la réponse lipolytique bêta-adrénergique (Bau-man et Vernon 1993).

L'augmentation du taux des acides gras non estérifiés (AGNE) circulants, qui reflète la lipomobilisation, chez la vache en lactation recevant de la GH dépend en grande partie des variations de l'état nutritionnel à court (effet repas) et à long (effet stade) terme (Cissé *et al* 1991). Toutefois, Gallo et Block (1990) rapportent un accroissement chronique chez des vaches en bilan énergétique positif. L'administration de GH accroît la réponse du taux circulant des AGNE à une injection d'adrénaline chez la vache en lactation et en bilan énergétique diminué (Sechen *et al* 1990), mais est sans effet chez la vache tarie, qu'elle soit sous- ou suralimentée (Ferlay *et al* 1996). L'effet accru chez la vache en lactation semble résulter principalement d'une diminution, par la GH, de l'effet antilipolytique de l'adénosine (Lanna *et al* 1995, Doris *et al* 1996), ce qui est cohérent avec l'absence d'effet chez la vache tarie, puisque le tissu adipeux de celle-ci présente une sensibilité diminuée aux effets antilipolytiques de l'adénosine par rapport à l'animal en lactation.

La GH peut ainsi agir directement sur le tissu adipeux (qui possède des récepteurs à cette hormone) et modifier ses réponses aux régulations homéostatiques de la lipogénèse et de la lipolyse, mais sans abolir ces régulations. Les effets du traitement par la GH sur le métabolisme du tissu adipeux sont variables (mobilisation ou dépôt accru) chez la vache laitière *in vivo*, selon son état physiologique et nutritionnel. L'augmentation de la lipomobilisation sous l'effet de la GH, en début de lactation ou au début d'un traitement par la rbGH, pourrait en outre contribuer à limiter la vitesse d'augmentation du niveau d'ingestion dans ces deux situations. De ce fait, les risques digestifs ou métaboliques accompagnant un accroissement brutal

des flux ruminiaux, intestinaux ou hépatiques de nutriments seraient diminués (Bareille *et al* 1997). L'augmentation ultérieure du niveau d'ingestion après plusieurs semaines de traitement par la rbGH proviendrait quant à elle d'une adaptation physiologique à long terme, évitant une déplétion trop forte des réserves corporelles. Toutefois, cette augmentation ne semble pas être liée au passage au-dessous d'un seuil minimum d'état corporel des animaux.

Le métabolisme lipidique ne semble pas être notablement altéré dans le foie des vaches laitières traitées par la GH. Ni la teneur du foie en lipides et en triglycérides (Gallo et Block 1990), ni son potentiel céto-génique *in vitro*, ni les teneurs en corps cétoniques, en phospholipides et en cholestérol circulants ne sont modifiés. Les AGNE provenant des tissus adipeux sont plus largement oxydés (ce qui favorise la néoglucogénèse) sans accroissement de l'estérification et de la sécrétion des triglycérides par le foie. Par ailleurs, ce flux accru d'AGNE est en grande partie utilisé par les tissus extra-hépatiques, soit directement pour la lipogénèse mammaire, soit comme source d'énergie se substituant au glucose et aux acides aminés, ainsi épargnés dans le métabolisme oxydatif.

En résumé, l'effet premier de la GH chez le ruminant est de stimuler (directement, ou indirectement via l'IGF-I ou d'autres messagers) l'activité sécrétoire et/ou la durée de vie des cellules mammaires. Par ailleurs, la GH exerce à court terme des effets de type diabéto-gène (résistance à l'action périphérique de l'insuline et augmentation de sa sécrétion, réduction de l'utilisation extramammaire du glucose, oxydation accrue des acides gras...) qui augmentent la disponibilité en glucose et permettent l'augmentation importante de la synthèse du lactose par la mamelle. Après quelques semaines pendant lesquelles l'animal mobilise ses lipides corporels, ou ralentit leur dépôt, l'organisme s'adapte par une augmentation du niveau d'ingestion qui fournit progressivement les nutriments nécessaires à la mamelle et à la néoglucogénèse hépatique, puis au rétablissement des réserves corporelles. Un tel schéma découle des observations zootechniques mais demande confirmation expérimentale. En effet, dans la seule étude métabolique réalisée à long terme, Vernon *et al* (1995) observent chez la chèvre recevant un régime riche en concentré, que la lipogénèse et la consommation de glucose du tissu adipeux sont encore diminuées après 22 semaines de traitement par la GH, sans accroissement apparent de la néoglucogénèse hépatique.

La GH facilite donc à court terme l'adaptation coordonnée (« téléophorèse », Chilliard 1986) du métabolisme des différents tissus et organes (foie, tissu adipeux, muscle, os...) pour satisfaire la demande en nutriments de la mamelle, tout en maintenant une régulation homéostatique normale (cf figure 5). On manque malheureusement de données sur les adaptations métaboliques tissulaires après un traitement à long terme par la GH.

La GH diminue l'utilisation non mammaire du glucose. Elle favorise la lipolyse et freine la lipogénèse, de façon variable selon l'état physiologique et nutritionnel de l'animal.

3 / Conséquences potentielles pour la conduite du troupeau et la filière lait

3.1 / Reproduction

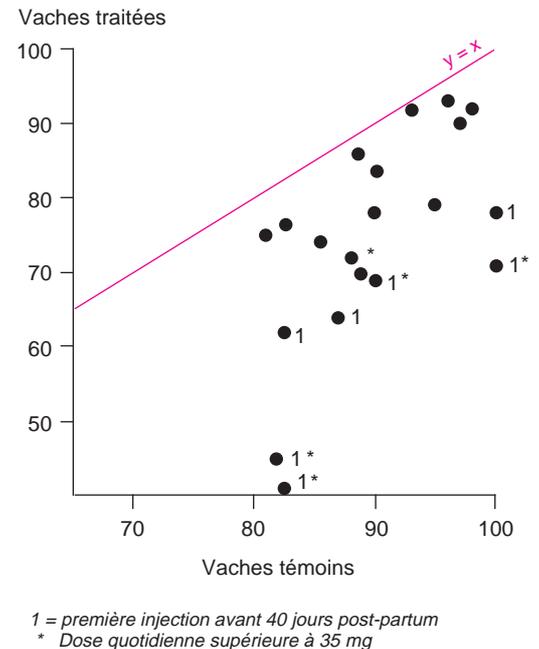
La pluralité des facteurs influant sur les performances de reproduction rend malaisée la mise en évidence de l'effet des injections de GH sur celles-ci. Peu d'essais spécifiques ont été menés, les performances de reproduction étant généralement enregistrées comme données additionnelles, sur des effectifs souvent insuffisants.

Initiées avant la fécondation, les injections de GH dégradent clairement la fécondité et/ou la fertilité des animaux. Un traitement avant la mise à la reproduction s'est traduit par une diminution systématique (15 %) du taux de gestation (figure 6), d'autant plus forte que le traitement est précoce et la dose utilisée élevée. Les primipares apparaissent les plus sensibles : le pourcentage de vaches produisant un veau passe de 91 (témoins) à 64 après GH chez les primipares, et de 81 à 71 chez les multipares (J.F. Roche, cité par Chilliard 1990). Un allongement de l'intervalle vêlage - première insémination est souvent observé (+ 5 à + 45 jours, + 15 en moyenne), qui semble être dû à la difficulté de détecter les chaleurs des vaches traitées (Cole *et al* 1991, Lefebvre et Block 1992). De plus, le taux de réussite à la première insémination apparaît diminué dans des proportions variables (- 5 à - 30 %) selon la dose injectée, la date de début de traitement, la parité et la réponse galactopoïétique (Bruneau et DeKerchove, 1988), et le nombre d'inséminations nécessaires par fécondation est généralement accru (+ 0,3 en moyenne, revues de Chilliard *et al* 1989 et Burton *et al* 1994). L'intervalle vêlage - insémination fécondante s'accroît d'environ 2 semaines lorsque le traitement par la GH débute entre la 5^e et la 9^e semaine de lactation (revue de Chilliard *et al* 1989). Ce retard peut atteindre 4 semaines chez les primipares (Roche, *op cit*). Lorsque le traitement a débuté postérieurement à la fécondation, on n'observe ni mortalité embryonnaire, ni avortement, ni modification du poids du veau, ni difficulté particulière au vêlage suivant (Léonard *et al* 1990, Rajamahendran *et al* 1991, revue de Burton *et al* 1994).

Les moindres performances de reproduction des vaches traitées sont difficilement explicables actuellement. La durée des différentes phases du cycle (lutéale et folliculaire) et les taux plasmatiques des hormones gonadotropes ne sont pas modifiés sensiblement par le traitement, même si celui-ci débute dès le 14^e jour post-partum chez la vache (Schemm *et al* 1990, Gallo et Block 1991).

L'effet de la GH sur les stéroïdes sexuels a été étudié *in vivo*, *in vitro* suite à des injections *in vivo* et enfin dans des systèmes entièrement *in vitro*. La GH administrée *in vivo*, ou ajoutée au milieu de culture *in vitro*, stimule la production de progestérone par les

Figure 6. Effet de l'hormone de croissance bovine recombinante sur le taux de gestation (%). Synthèse bibliographique (20 essais, 1 589 vaches laitières).



corps jaunes cycliques et de gestation (Webb *et al* 1994) en cohérence avec l'existence de récepteurs spécifiques pour la GH dans les cellules lutéales (Tanner et Hauser 1989). La réponse lutéale apparaît donc favorable à l'initiation de la gestation.

De nombreux effets de la GH et/ou de l'IGF-I ont été observés sur la croissance folliculaire chez les animaux en croissance ou taris (tableau 2). Toutefois, malgré la bonne imprégnation progestéronémique en début de gestation, l'augmentation du taux d'ovulation après stimulation ovarienne par PMSG ou FSH ne se concrétise pas par une élévation du nombre d'embryons transférables chez la génisse (Gong *et al* 1991b). L'utilisation de la GH en vue d'améliorer les résultats de superovulation n'apparaît donc pas satisfaisante.

En accord avec une stimulation de la croissance folliculaire par la GH, une élévation, certes variable mais parfois significative, du taux de gémeauté a été signalée chez la vache laitière (Roche *op cit*, Burton *et al* 1994). Cependant, on n'observe chez la vache en lactation (Spicer *et al* 1990, Gallo et Block 1991, De la Sota *et al* 1993) ni les modifications des stéroïdes folliculaires circulants, ni les stimulations des synthèses *in vitro* sous l'action de la GH et/ou de l'IGF-I, décrites au tableau 2 chez les animaux non lactants. A notre connaissance, seuls deux essais ont spécifiquement exploré la croissance folliculaire *in vivo*. Chez la chèvre en lactation (Driancourt et Disenhaus 1997), la GH n'a eu d'effet ni sur le nombre et la proportion des follicules en croissance dans les différentes classes, ni sur le taux d'ovulation après stimulation ovarienne. Chez la vache en lactation (De La Sota *et al* 1993), c'est la classe des follicules de taille moyenne (6-9 mm) dont l'effectif a été

Chez les vaches recevant de la GH en début de lactation, le taux de gestation est plus faible et le nombre d'inséminations nécessaires à la fécondation plus élevé.

Tableau 2. Effets de l'hormone de croissance (GH) ou de l'IGF-I sur les stéroïdes circulants et le fonctionnement de l'ovaire chez le ruminant en croissance ou à l'entretien (génisse, brebis, vache). D'après Adashi et al 1985, Schams et al 1987, Webb et al 1990, Gong et al 1991a, 1991b et 1996, De La Sota et al 1993.

	Sang	Thèque	Granulosa	Follicules
GH <i>in vivo</i>	↗ Œstrogènes ↗ Androgènes			
GH <i>in vitro</i>		↗ Stéroïdes	Pas de modification	
IGF-I <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i>	↗ Œstrogènes		↗ Stéroïdes Mise en évidence des récepteurs	
GH <i>in vivo</i> + □ stimulation ovarienne				↗ Recrutement des petits follicules à antrum ↗ Ovulations

Doses de GH: 12,5 à 35 mg/jour/vache, doses équivalentes *in vitro*.

augmenté par le traitement. Ceci pourrait expliquer la dégradation de fertilité observée chez les vaches traitées inséminées, et/ou la difficulté de la détection des chaleurs. En conclusion, les résultats semblent indiquer une stimulation indirecte de la croissance folliculaire par la GH chez les ruminants non lactants, mais pas lorsqu'ils sont en lactation.

A la lumière des connaissances actuelles, l'action directe de la GH sur la fonction de reproduction *stricto sensu* apparaît modeste et plutôt favorable. Les effets défavorables sur les performances de reproduction, observés lorsque l'administration de GH est initiée avant la fécondation, semblent être indirects et associés à l'augmentation de la production laitière, mais surtout à la diminution du bilan énergétique pendant les premières semaines de traitement (revue de Chilliard *et al* 1989), en cohérence avec les effets déjà connus de la sous-nutrition sur la fonction de reproduction. La sensibilité accrue des primipares peut, de même, être reliée aux particularités des flux de nutriments chez ces animaux. Pratiquement, il est donc préférable d'initier les injections de GH après la fécondation. Néanmoins, lorsque les vaches sont traitées sur l'ensemble de la lactation, les régimes alimentaires classiques en Europe peuvent ne pas toujours permettre un retour à un état d'engraissement suffisant pour permettre une bonne reproduction ultérieure.

3.2 / Etat sanitaire

a / Maladies métaboliques

Malgré l'accroissement de la lipomobilisation souvent observé au début d'un traitement par la GH, on n'observe pas d'accroissement de l'acétonémie ni de l'infiltration lipidique du foie (Gallo et Block 1990), ce qui peut s'expliquer par l'orientation marquée du métabolisme vers l'oxydation des acides gras et l'épargne du glucose. Un traitement par la rbGH semble même améliorer la survie des fœtus chez la brebis en toxémie de gestation

(Andrews *et al* 1996). De même, le traitement par la GH semble diminuer la fréquence des fièvres vitulaires, peut-être du fait d'une meilleure homéostasie calcique, sans modifier la minéralisation osseuse, ni la fréquence des boiteries (C. Baile, et G. Montsallier, cités par Chilliard 1990). Le profil métabolique des vaches présente toutefois une légère tendance à l'acidose et à une baisse de l'albuminémie, comme chez toutes les vaches hautes productrices mobilisant leurs réserves corporelles (Burton *et al* 1994).

L'absence de déviations métaboliques marquées, c'est-à-dire le bon maintien de l'homéostasie de l'animal, peut s'expliquer d'une part par les effets coordonnés (téléophorèse) de la GH sur l'ensemble du métabolisme, et d'autre part par la moindre réponse de la mamelle en cas de sous-nutrition prolongée.

b / Réponses immunitaires et défense de l'organisme

De nombreuses études médicales montrent, *in vivo* et *in vitro*, que la GH est une hormone importante pour le développement et le fonctionnement du système immunitaire. Chez les rongeurs, le déficit en GH induit une atrophie du thymus, de la rate et un dépérissement. La restauration d'un niveau normal de GH chez ces animaux augmente de façon significative la synthèse d'anticorps et le rejet de greffes de peau (Kelley 1989). Dans de nombreuses espèces, l'administration de GH et de prolactine restaure les réponses immunitaires humorales et cellulaires d'animaux hypophysectomisés (Gala 1991).

Les différentes cellules de l'organisme impliquées dans l'immunité répondent à la GH et à l'IGF-I, et pourraient même produire ces hormones, ce qui suggère une action autocrine ou paracrine de celles-ci sur le système immunitaire (Burton *et al* 1994). L'administration de rbGH provoque une augmentation forte et permanente de la concentration de GH circulante (Cissé *et al* 1991). Ces modifi-

cations sont susceptibles d'accroître la production d'IGF-I par les cellules immunitaires, ou bien d'exercer un rétrocontrôle négatif sur les productions locales de GH et d'IGF-I, modulant ainsi les réponses inflammatoires.

De nombreuses cellules, en particulier les lymphocytes, les splénocytes, les leucocytes polynucléaires et mononucléaires, les macrophages tissulaires de diverses espèces animales et à divers stades physiologiques ont des récepteurs de la GH, de la prolactine et de l'IGF-I (Burton *et al* 1994). Les deux premiers font partie d'une famille de récepteurs des cytokines (Cosman *et al* 1990). Ces 3 hormones stimulent la prolifération et/ou de nombreuses fonctions des lymphocytes B et T, des cellules NK (Natural Killer) et des cellules myéloïdes (Kelley 1989, Weigent et Blacklock 1989, Geffner *et al* 1990), qui ont un rôle immunitaire important.

La GH, la prolactine et l'interféron stimulent les cellules phagocytaires (macrophages et polynucléaires), *in vivo* et *in vitro* (Fu *et al* 1991 et 1994, Kappel *et al* 1993), augmentant ainsi la résistance des rats à une infection létale par *S. typhimurium* et *L. monocytogenes* (Edwards *et al* 1991 et 1992).

Chez les bovins, l'administration de rbGH ne modifie pas les concentrations d'immunoglobulines dans le sang (Burton *et al* 1991), ni les titres en anticorps hémagglutinants et la sensibilité cutanée (Burton *et al* 1992). Par ailleurs, il y a peu de données publiées concernant l'effet de la rbGH sur l'immunité cellulaire, mais les résultats disponibles tendent à confirmer l'effet immunostimulant décrit chez l'homme et les rongeurs (Burton *et al* 1994). Ils ne permettent cependant pas de savoir précisément si la rbGH augmente ou non la résistance aux maladies infectieuses chez la vache laitière haute productrice recevant cette hormone pendant une longue durée.

c / Maladies infectieuses

Au cours des nombreux essais zootechniques mis en place pour étudier les effets de la rbGH sur les performances des vaches laitières, la fréquence des pathologies infectieuses, comptabilisées en nombre de vaches atteintes une ou plusieurs fois pendant la lactation, ne semble pas être modifiée par le traitement (Burton *et al* 1994). Toutefois la GH pourrait, dans certaines circonstances, modifier plusieurs processus infectieux.

Effet de la GH sur les infections mammaires

L'administration de rbGH à des vaches laitières augmente l'incidence des mammites cliniques de 15 à 45 % dans les méta-analyses bibliographiques citées par Willeberg (1993). Cet effet est lié en grande partie à l'augmentation du niveau de production laitière (Bauman 1992), comme il existe chez des vaches ne recevant pas de GH (Barnouin et Karaman 1986). Le nombre de mammites a également tendance à augmenter lorsque les vaches reçoivent de fortes doses de rbGH et/ou sont traitées pendant plusieurs lactations (Burton *et al*

1994). Cette augmentation des mammites peut contribuer à diminuer le bien-être des vaches recevant de la GH (Willeberg 1993).

Dans plusieurs essais (Kronfeld 1988, Burton *et al* 1990b, Lissemore *et al* 1991, Burton *et al* 1994), l'administration de rbGH à des vaches laitières est associée à des numérations cellulaires du lait un peu plus élevées, au moins pendant les neuf premières semaines de lactation. Chez la chèvre, lorsqu'on accroît le nombre de cellules du lait par injection intramammaire de lipopolysaccharide, la réponse est plus forte après administration de rbGH. Cependant, l'altération de la barrière sang-lait est restaurée plus vite en présence de rbGH (Burvenich *et al* 1989a). Des vaches laitières dont la mamelle a été infectée expérimentalement avec *E. coli* retrouvent plus rapidement une production laitière et un taux de lactose normaux lorsqu'elles ont reçu de la rbGH (Burvenich *et al* 1989b).

En conclusion, l'administration de rbGH augmente l'incidence des mammites, mais ceci résulterait plutôt de l'augmentation de la production laitière. Il n'y a pas, en effet, d'observation suggérant que la rbGH diminue les compétences immunologiques des vaches (la GH les augmente chez l'homme et le rat), et l'augmentation des numérations cellulaires observée en début de lactation pourrait même avoir un rôle protecteur contre les infections mammaires. En effet, l'afflux précoce de polymorphonucléaires neutrophiles (cellules phagocytaires) du sang est le principal mécanisme de défense de la mamelle contre les agents pathogènes responsables de mammites. Or cette augmentation constitue la base du diagnostic des infections mammaires subcliniques chez la vache laitière ne recevant pas de GH, et les numérations cellulaires du lait sont prises en compte pour le paiement du lait. Compte tenu des enjeux (amélioration de l'efficacité des traitements des mammites, mais fréquence plus élevée de celles-ci et diminution du prix du lait en cas de numérations cellulaires élevées), des études complémentaires utilisant des infections expérimentales dans des conditions bien contrôlées sont nécessaires pour mieux comprendre l'effet de la rbGH sur l'état sanitaire de la mamelle ainsi que les mécanismes de la réponse immunitaire éventuellement impliquée.

Réplication virale

* Les rétrovirus

La GH humaine recombinante (rhGH) augmente de 2 à 20 fois, selon la dose utilisée, la réplication du lentivirus HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus - type 1) *in vitro* (Laurence *et al* 1992). L'effet de l'IGF-I n'est pas connu, mais l'insuline stimule l'expression *in vitro* d'HIV-1 (Spandidos *et al* 1990).

Il convient de rester prudent dans l'interprétation de ces résultats, obtenus *in vitro* avec de la GH humaine. Il n'existe malheureusement que très peu d'études connues chez les ruminants, mais des résultats préliminaires suggèrent que la rbGH retard (injections de 500 mg à 14 jours d'intervalle) puisse

L'administration de GH à dose élevée pourrait stimuler le développement d'agents pathogènes déjà présents.

augmenter et prolonger la production du virus Visna Maedi dans les macrophages du lait chez la brebis séropositive, et déclencher l'expression du virus CAEV (Caprine Arthritis Encephalitis Virus) chez la chèvre (A. Pascalon et J. Asso, communication personnelle). Cette incertitude demeure dans une étude récente de C. Lerondelle *et al* (résultats non publiés) sur 4 autres chèvres, dans laquelle l'administration de 5 mg/j de rbGH tend à augmenter l'expression du virus CAEV dans les cellules du lait.

Au niveau moléculaire, la GH et son médiateur principal, l'IGF-I, régulent l'expression de certains gènes. Dans le noyau, des facteurs de transcription vont se lier sur l'ADN génomique au niveau de séquences cibles, pour induire la transcription de gènes cellulaires. Ces facteurs de transcription peuvent aussi se fixer sur l'ADN viral et induire la transcription de gènes viraux (Le Cam et Legraverend 1993). Ceci pourrait permettre un effet direct, qui reste à démontrer, de la GH sur la réplication virale. Une action indirecte des hormones reste par ailleurs possible. En effet, celles-ci (dont la GH), en stimulant la différenciation et la maturation des cellules, en particulier des cellules épithéliales mammaires en fin de gestation, pourraient simultanément favoriser la réplication virale.

Il faut souligner par ailleurs qu'il existe dans certains élevages bovins une infection par le lentivirus BIV (Bovine Immunodeficiency Virus), encore mal connue, notamment du point de vue épidémiologique et diagnostique. Sous réserve de confirmation des résultats préliminaires évoqués ci-dessus sur les rétrovirus des petits ruminants, les effets d'une administration de rbGH devront être étudiés chez des bovins infectés par le BIV, afin de ne pas risquer une propagation accrue de ce virus au sein des troupeaux.

* Autres virus et agents transmissibles non conventionnels

La GH, seule ou en association avec de la progestérone, des œstrogènes et des corticoïdes, stimule (augmentation d'un facteur 2 à 10) la réplication du cytomégalo virus murin *in vitro* (Chong et Mims 1984). L'apport de rhGH ou d'IGF-I peut induire par ailleurs l'expression d'ARN messager de PrP (protéine du prion associée aux encéphalopathies spongiformes) dans des cellules de phéochromocytome de rat *in vitro*. Néanmoins, la rhGH et l'IGF-I n'agissent qu'à des doses très élevées, non physiologiques, voire suprapharmacologiques (10 mg/ml pour la GH), et incomplètement (Lasmezas *et al* 1993).

En conclusion, lorsqu'on l'ajoute dans certains modèles *in vitro*, à des doses généralement pharmacologiques et en présence d'autres hormones, la GH peut stimuler la production d'agents pathogènes à développement intracellulaire tels que les virus et les prions. Il serait donc logique d'effectuer des études complémentaires *in vivo* de longue durée, avec de la rbGH administrée à doses physiologiques à des ruminants, avant de

pouvoir écarter la possibilité de risques sur l'état sanitaire des troupeaux et la sécurité des consommateurs.

Ces études devraient alors être effectuées sur des animaux expérimentaux en incubation d'encéphalopathie spongiforme subaiguë, infectés par le BIV, ou présentant des infections subcliniques par des bactéries intracellulaires telles que les salmonelles, les listéria et les chlamydia, ainsi que par des parasites intracellulaires (protozoaires) (J.M. Aynaoud, communication personnelle)

3.3 / Aptitude du lait à la transformation et sécurité des consommateurs

L'intérêt potentiel de l'utilisation de la rbGH pour augmenter le niveau de production laitière des vaches ne doit pas se faire au détriment de la qualité du lait, ce qui aurait des répercussions sur la transformation du lait par l'industrie laitière ainsi que sur la consommation des produits laitiers.

Les modifications de la composition du lait déjà mentionnées sont principalement observées durant les premières semaines d'administration de rbGH et liées à une diminution passagère de l'équilibre nutritionnel des animaux (Kinstedt *et al* 1991, Barbano *et al* 1992, Lynch *et al* 1992). Elles n'agissent donc que faiblement et temporairement sur les rendements et l'aptitude technologique à la transformation du lait. Ainsi, aucune des études relatives aux principales transformations laitières (laits de consommation ou fermentés, poudres de lait, fromages à pâte molle, demi-dure ou pressée cuite) n'a pu mettre clairement en évidence de différence significative de comportement technologique ou de qualités organoleptiques des produits transformés à partir de laits provenant de vaches traitées par la rbGH (Maubois 1990, Mietton *et al* 1990, Laurent *et al* 1992).

Dans l'esprit des experts des différentes commissions de contrôle et de réglementation (Food and Drug Administration aux USA, Commission Européenne), l'administration de la rbGH à des vaches laitières est, et doit être soumise aux mêmes critères d'études préalables à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) que d'autres produits xénotiques. Ainsi, en terme de résidus, aucune étude n'a pu établir une augmentation nette de la concentration de GH dans le lait qui soit liée au traitement (Schams 1988, Butenandt 1995). De plus, la spécificité d'espèce de la bGH, qui est inactive chez l'homme, sa thermolabilité et sa dégradation au cours de la digestion suffisent à écarter tout risque d'activité hormonale résiduelle chez le consommateur (Butenandt 1995, Grønewegen *et al* 1990, Juskevich et Gruyer 1990a). Par ailleurs, aucune preuve immunologique n'a pu révéler de propriétés allergènes des différentes hormones recombinantes liées aux différences mineures de leur structures primaires avec l'hormone naturelle (Juskevich et Gruyer 1990, Kronfeld 1990b).

Les modifications de la composition du lait induites par la GH ne semblent pas présenter de risque pour le consommateur.

La teneur en IGF-I du lait des vaches traitées est toutefois augmentée par un facteur variant de 1,5 à 5 (Schams *et al*, 1991, Breier *et al* 1993, Burton *et al* 1994). Le traitement technologique à haute température des laits pour nourrissons dégraderait ce facteur de croissance et permettrait d'écartier toute inquiétude quant à une modification sensible des concentrations d'IGF-I (Juskevich et Gruyer 1990a, Collier *et al* 1991) qui pourraient avoir des répercussions chez le nourrisson. Le lait pasteurisé pourrait cependant, selon Burton *et al* (1994), contenir de l'IGF-I (ou d'autres protéines) encore bioréactif, qui pourrait peut être interagir avec le tissu digestif du nourrisson (croissance, fonction immunitaire, Heinz-Erian *et al* 1991). Toutefois, la teneur en IGF-I du lait des vaches traitées reste dans la fourchette des valeurs observées dans le lait humain.

La composition du lait pourrait par ailleurs être modifiée quant à sa teneur en résidus de produits xénobiotiques et de leurs métabolites. En effet, de tels composés xénobiotiques peuvent être administrés accidentellement *via* l'alimentation (mycotoxines) ou intentionnellement (antibiotiques) et leur élimination est soumise, en particulier, aux capacités de détoxification hépatique de l'animal. Chez un certain nombre d'espèces (murine, porcine), celles-ci sont généralement diminuées par la GH (Paris et Bories 1991, Shapiro *et al* 1995). De plus, Witkamp *et al* (1993) ont montré, chez la chèvre, une diminution de la vitesse d'élimination plasmatique d'un médicament vétérinaire, la sulphamidine, en augmentant de une à trois fois par jour la fréquence d'injection de la GH, effet qui n'avait cependant pu être démontré auparavant chez des vaches laitières traitées par implants ou par injections quotidiennes (Witkamp *et al* 1989).

A différentes reprises au début des années 90, diverses organisations gouvernementales américaines, auxquelles se sont jointes des

organisations mondiales (FAO, OMS), ont conclu à l'innocuité, pour les consommateurs, des produits laitiers provenant de vaches traitées par la rbGH. Toutefois, dans un contexte d'intensification de la production laitière par l'utilisation de la rbGH, les risques d'augmentation de pathologies liées à la lactation (mammites, etc.) ou à des infections virales latentes ne sont pas nuls. Dans l'éventualité d'une élimination plus lente des xénobiotiques chez les animaux recevant de la rbGH, les règles d'utilisation des médicaments vétérinaires, notamment antibiotiques, devraient alors vraisemblablement être modifiées. Ainsi, que ce soit pour la commercialisation du lait ou celle des carcasses, une attention particulière devrait être apportée aux délais d'attente de façon à respecter les limites maximales résiduelles autorisées pour les médicaments utilisés.

3.4 / Amélioration génétique

La rbGH est un outil potentiel puissant de production puisqu'une très grande souplesse d'utilisation (en fonction des animaux et des périodes) se combine à une efficacité quasi immédiate. En comparaison, des modifications de l'alimentation ont un effet à la fois moins sélectif, parce que concernant des groupes d'animaux, et moins rapide dans le temps. Il est donc nécessaire de prévoir aussi correctement que possible les problèmes qui prévaudraient après une éventuelle autorisation de la rbGH dans la Communauté Européenne, en se basant sur les simulations déjà effectuées à ce sujet (Burnside et Meyer 1988, Frangione et Cady 1988, Simianer et Wollny 1989, Colleau 1990 a et 1990b).

Si l'on ne tenait pas compte pour l'évaluation génétique d'une utilisation éventuelle de la rbGH, la valeur génétique moyenne des animaux choisis (vaches et taureaux d'élite, taureaux de service) serait surestimée. Dans une situation théorique où l'on suppose que

Tableau 3. Impact sur certains paramètres de sélection de la non correction des données pour l'effet de la BST. Situation où la BST est utilisée pendant 8 mois, apportant en moyenne 1 000 kg de lait en plus, sur 10 % des vaches. D'après Colleau 1990a et 1990b.

	Vaches traitées			
	Au hasard	Les meilleures	Les moins bonnes	Concentrées dans certains troupeaux
Sur la supériorité génétique vraie ⁽¹⁾				
des mères d'élite	- 9 %	- 5 %	- 2 %	- 2 %
des pères d'élite	- 10 %	- 2 %	- 2 %	- 1 %
des pères de service	- 2 %	- 2 %	- 3 %	- 2 %
Sur le biais moyen d'estimation de la supériorité de ces trois catégories ⁽²⁾	+ 7 %	+ 26 %	- 7 %	0 %

⁽¹⁾ $(b - a / a) \times 100$, avec a = supériorité génétique des sélectionné(e)s quand il n'y a aucun traitement à la BST et b = supériorité génétique des sélectionné(e)s quand la BST est utilisée dans la population soumise à sélection.

⁽²⁾ $(c - b / b) \times 100$, avec b = supériorité génétique des sélectionné(e)s quand la BST est utilisée dans la population soumise à sélection et c = supériorité génétique estimée des sélectionné(e)s quand la BST est utilisée dans la population.

10 % des vaches sont traitées, pendant 8 mois de leur lactation, avec un accroissement de 1 000 kg de lait (tableau 3), l'efficacité du choix des taureaux est tout autant affectée que celle du choix des vaches, puisque les taureaux sont jugés d'après leur descendance femelle. On pourra être surpris de constater que les résultats sont plus fortement dégradés lorsque la rbGH est utilisée au hasard dans le troupeau. Il vaudrait mieux en effet que seules les vaches faibles productrices soient traitées car ceci ne leur permettrait pas de surclasser les meilleures vaches. Du point de vue de la sélection, la situation idéale est celle où les traitements sont concentrés dans certains troupeaux, car les corrections effectuées pour l'effet « troupeau » intègrent aussi l'effet de la rbGH dans ces troupeaux : la perte de progrès génétique est ainsi pratiquement nulle.

Le deuxième type de conséquence d'une non prise en considération de la rbGH est l'existence de biais dans l'évaluation génétique. Dans une indexation idéale, la valeur génétique vraie d'un reproducteur est une valeur inconnue qui a pour moyenne l'index calculé et qui est d'autant moins variable autour de cette moyenne que la précision de l'index est élevée. Dans une indexation biaisée, la valeur génétique vraie fluctue autour d'une valeur inférieure (index surestimés) ou supérieure à l'index (index sous-estimés). Le tableau 3 montre bien l'ampleur des erreurs d'estimation sur les index (+ 26 à - 7 %) quand on ne tient pas compte de l'utilisation de la rbGH. Les biais les plus spectaculaires correspondent à l'utilisation de la rbGH sur les meilleures vaches car leur supériorité apparente est encore augmentée.

Les valeurs précédemment mentionnées sont issues de travaux de simulation. Dans la réalité, il est probable que la confiance des utilisateurs envers les programmes de sélection soit diminuée, ce qui pourrait affecter leurs structures fondamentales et induire des pertes supplémentaires de progrès génétique.

A plus long terme, les généticiens et sélectionneurs du monde entier ont le choix entre deux attitudes :

- continuer le perfectionnement des méthodes d'évaluation génétique déjà engagé en ignorant complètement le nouveau facteur de variation que représente la rbGH ;

- organiser le recueil de l'information mensuelle concernant le traitement des vaches et l'utiliser dans un modèle d'évaluation génétique basé non sur la lactation totale mais sur les différents contrôles mensuels (Colleau 1996).

Dans la deuxième situation, de nombreux travaux théoriques doivent être entrepris car les variations de la réponse à la rbGH sont complexes. Le facteur de loin le plus limitant est toutefois le recueil d'une information exhaustive au niveau des éleveurs, et son coût.

Les USA sont le premier pays à forte production laitière où la rbGH est autorisée et,

pour l'instant, c'est la première attitude qui y prévaut. On ne sait pas quelles en seront les conséquences sur l'efficacité de la sélection dans ce pays, celles-ci devant dépendre de l'ampleur et du mode d'utilisation de la rbGH dans les élevages : régulière et concentrée sur toutes les vaches de certains troupeaux, ou conjoncturelle, ou sur une partie seulement des vaches des troupeaux traités. De même, il est encore trop tôt pour dire quelle sera la réaction des milieux mondiaux de la sélection laitière, si la rbGH était autorisée partout, comme la logique économique actuelle (libéralisme) semble y conduire.

3.5 / Conséquences socio-économiques

a / Economie de l'exploitation laitière et environnement

Du point de vue de l'économie de l'exploitation, l'utilisation de la rbGH apparaît comme un outil d'intensification instantanée de la production laitière : le traitement de l'animal, qui a un coût, amène un supplément de production, sous réserve que les besoins alimentaires supplémentaires soient bien couverts.

Le problème, d'apparence simple puisqu'il s'agit de comparer des recettes supplémentaires à des coûts, est en fait complexe car de nombreuses hypothèses doivent être préalablement formulées avant de se livrer au calcul (Mouchet 1987 et 1988, Cordonnier et Bonnafous 1989, Melet et Mouchet 1989) :

- maintien du prix du lait au même niveau que si l'on n'utilisait pas la rbGH. Cette hypothèse est recevable à court terme mais ne l'est pas à long terme, puisqu'on sait que l'adoption de techniques plus productives entraîne à terme une baisse des prix de vente du produit ;

- possibilité de commercialiser sans difficulté les quantités produites en supplément. Le système actuel des quotas l'interdit, sauf à envisager des restructurations importantes par redistribution des droits à produire des élevages cessant leur activité ;

- modification ou non de la gestion de l'élevage, en particulier du chargement à l'hectare et de la stratégie d'élevage des animaux de renouvellement.

En l'absence de quota (ou de toute autre forme de limitation quantitative de la production) l'emploi de la rbGH est évidemment intéressant lorsque le produit recueilli en plus est supérieur aux coûts de la rbGH et de l'aliment, si l'on néglige les considérations sur l'environnement ou les conditions de travail. Les résultats des simulations montrent que, dans une logique exclusivement comptable, l'utilisation de la rbGH est alors souvent intéressante, ce qui explique sa diffusion dans les pays où sa commercialisation est autorisée.

Il en va tout autrement lorsque l'exploitation est soumise, comme en France, à un quota de production. Deux solutions s'offrent alors à l'éleveur qui devra, dans les deux cas, diminuer le nombre de vaches laitières :

conserver la même surface fourragère, c'est-à-dire diminuer le chargement, ou au contraire travailler à chargement constant et réduire la surface fourragère. Les résultats des simulations font ressortir que la solution de la réduction du chargement, sans modifier par ailleurs la gestion technico-économique de l'élevage, n'est que très rarement rentable.

Dans le cas de la réduction des surfaces fourragères, à chargement constant, l'opération n'est bénéficiaire que si l'agriculteur peut pratiquer sur les terres ainsi rendues disponibles des productions permettant de rémunérer les facteurs fixes, ce qui exclut les productions à marge brute faible ou moyenne, et renvoie à des productions intensives, animales ou végétales. Ceci est théoriquement possible mais se heurte à deux obstacles : tout d'abord la difficulté de trouver de telles activités dont le marché ne soit pas saturé et, ensuite, la présence de contraintes liées au changement d'activités, comme par exemple la nécessité de compétences et d'équipement nouveaux, la plus ou moins grande aptitude agronomique des sols, etc. L'intérêt économique de l'utilisation de la rbGH devra donc être établi au cas par cas, d'autant plus que d'autres facteurs peuvent également varier, comme l'administration de la rbGH par l'éleveur ou par le vétérinaire, la stratégie d'emploi sur tout ou partie du troupeau, la maîtrise de la technique, etc. Ceci a conduit à s'intéresser à un usage plus ponctuel ou plus occasionnel de la rbGH, par exemple pour compenser un déficit de production dû à un animal malade, ou pour ajuster exactement la quantité produite au quota attribué à l'exploitation. Il semble que, dans ce type de situation, la rbGH puisse être un outil intéressant de gestion technico-économique, grâce à la souplesse des conditions de son emploi (période et durée d'utilisation au choix de l'éleveur, absence d'investissement).

En matière d'environnement, les conséquences de l'utilisation de la rbGH peuvent être diverses. La réduction du nombre d'animaux entraînerait évidemment une réduction des déjections, en particulier azotées, ce qui serait positif si la quantité de déjections ainsi diminuée était épandue sur une surface maintenue constante. Mais les restructurations dans l'élevage laitier pourraient au contraire conduire à une concentration des troupeaux, donc à des risques de surcharge ponctuelle d'apports azotés. Par ailleurs, le cheptel total, national et communautaire, se trouverait diminué et ce d'autant plus que la technique montrerait une plus grande efficacité et que son taux de pénétration dans les élevages serait élevé. Les travaux menés à ce sujet montrent que cette réduction ne serait pas très sensible (la plupart des observateurs l'estiment inférieure à 10 % par rapport aux effectifs sans rbGH), mais qu'elle renforcerait un mouvement de diminution très important consécutif à la mise en place des quotas et aux gains de productivité. En France, par exemple, l'effectif des vaches laitières est passé de 7,2 millions en 1984 à 4,5 millions en

1995. Cette régression, compensée seulement en partie par l'accroissement du cheptel élevé pour la viande, se traduit le plus souvent par un abandon des surfaces fourragères et par une réduction des surfaces cultivées, faute de conditions favorables à une extensification. La rbGH, outil d'intensification, renforcerait probablement cette tendance à la déprise agricole dans de nombreuses régions françaises. Or cette dernière est actuellement considérée par une grande partie de la société comme néfaste, ce qui conduit à réaffirmer qu'à côté de la production alimentaire, l'agriculture a d'autres missions à remplir, et en particulier celle de la gestion des territoires.

b / Marché national et international des produits laitiers

A moyen terme, la réduction du coût de production induite par le gain de productivité entraînerait probablement une diminution du prix du lait, et ceci d'autant plus que cette technique serait plus largement diffusée (Mouchet 1987, Cordier 1988). Dans l'espace communautaire caractérisé par l'unicité du marché, l'emploi de cette technique, s'il est autorisé, ne peut l'être que simultanément pour tous les états membres, afin qu'il n'y ait pas de distorsion de concurrence. Le dispositif de la PAC assure un maintien du niveau du prix du lait face à la concurrence extérieure, en s'appuyant pour beaucoup sur l'instrument du quota. Si les états membres doivent continuer à respecter les quotas, et ce sans doute pendant plusieurs années encore, il n'y aura pas surproduction, au plan global. Néanmoins, l'usage de la rbGH peut inciter certains éleveurs à produire davantage, ce qui ne serait possible que si d'autres producteurs abandonnent leurs droits à produire. Il y aurait là une source de tension dans le monde agricole, venant s'ajouter à celles qui y existent déjà.

Des tensions pourraient également apparaître sur le marché international, dès lors que certains gros producteurs, comme les États-Unis d'Amérique, autorisent l'emploi de la rbGH. Une « guerre des prix » menée par les exportateurs américains pourrait conduire à reconsidérer l'interdiction de la rbGH dans l'Union Européenne.

Outre les problèmes de prix et de quantités produites, se pose celui de la qualité du produit et plus encore celui de l'image du produit laitier pour les consommateurs. Le lait produit par des vaches traitées à la rbGH, au-delà de toute considération d'ordre scientifique, pourrait apparaître comme déqualifié, voire dangereux alors que, pour de nombreuses raisons historiques et sociologiques, le lait est perçu comme un produit noble, en particulier du fait de son rôle dans l'alimentation de l'enfant. Cette modification de l'appréciation par les consommateurs, jugée irrationnelle par certains opérateurs de la filière ou par certains scientifiques, est néanmoins possible, dans un contexte où les problèmes de santé publique et d'éthique sont souvent asso-

Dans le contexte des quotas laitiers, utiliser la GH ne serait rentable que si la baisse du nombre de vaches s'accompagne d'une diminution de la surface fourragère, la difficulté étant de valoriser les surfaces libérées.

ciés, comme dans le cas de l'encéphalopathie spongiforme bovine.

Une solution consisterait à réserver à certains usages le lait obtenu en utilisant la rbGH, ou à laisser au consommateur le soin d'opérer cette sélection. Ceci suppose que l'on puisse identifier facilement et de façon sûre l'origine du lait, qu'il soit commercialisé en l'état ou transformé. Ce qu'il est convenu d'appeler la « traçabilité » du produit devrait alors donner lieu à des travaux longs et complexes dans les différents domaines scientifique, économique, administratif et juridique.

On peut aussi envisager que, dans le domaine laitier comme dans d'autres, la prise en compte des différentes missions de l'agriculture et l'évolution des rapports agriculture/société amènent les consommateurs-citoyens à considérer que le prix d'un produit agricole rémunère non seulement la fonction de production de l'aliment mais aussi la qualité de celui-ci sous ses différents aspects. Ils pourraient alors accepter de payer un prix plus élevé en compensation de l'assurance que le lait (ou tout autre produit agricole) est obtenu grâce à une technique de production qu'ils approuvent (en l'occurrence, sans rbGH) et peuvent contrôler.

Conclusions

La longue histoire de l'utilisation de la GH pour la production laitière permet de disposer aujourd'hui d'une somme importante de connaissances tant sur les effets et les mécanismes d'action de cette hormone, que sur le contexte et les enjeux du développement économique d'une des premières hormones produites à grande échelle par recombinaison génétique.

Les effets zootechniques spectaculaires de l'hormone sont maintenant décrits avec suffisamment de précision. Son utilisation est efficace et sans problèmes majeurs si elle se réalise sur des animaux sains et indemnes d'infections latentes, correctement alimentés, ne recevant pas de traitements médicamenteux, et si le traitement débute après la fécondation. Le traitement des vaches primipares demande une attention particulière sur les plans nutritionnels et de la reproduction.

Les connaissances sur les mécanismes d'action de la GH et sur la physiologie d'une lactation « normale » ont, elles aussi, fait des progrès spectaculaires. Toutefois, des zones d'ombre persistent sur les rôles respectifs, directs ou indirects, de la GH et de ses médiateurs (IGF-I principalement) sur le métabolisme mammaire. En outre, les effets à long

terme du traitement par la GH sur les métabolismes tissulaires sont encore très mal connus.

La plupart des questions techniques concernant l'utilisation de la rbGH en production laitière ont reçu une réponse favorable, que ce soit pour l'efficacité productive, la qualité technologique des produits laitiers, ou la sécurité alimentaire pour le consommateur. Toutefois, deux points demandent encore des vérifications : l'effet éventuel de la GH sur la vitesse d'élimination des xénobiotiques par le foie, et ses effets éventuels sur le réveil d'infections latentes par des virus ou autres agents infectieux pathogènes. Le risque technique est apparu suffisamment faible aux autorités américaines pour autoriser l'utilisation commerciale de la rbGH aux USA. Un suivi sanitaire systématique des vaches traitées et de leur lait serait cependant nécessaire, et pourrait être exigé par les consommateurs, ainsi que la traçabilité du lait produit à moindre coût avec l'aide de rbGH. Toutefois, il n'existe pas à l'heure actuelle de moyens techniques pour contrôler cette traçabilité.

Cette autorisation n'a pas été accordée en Europe de l'Ouest pour plusieurs raisons socio-économiques, puisque dans un système avec quotas laitiers la rentabilité de l'utilisation de la rbGH est limitée, et que son utilisation dans un contexte de libre production conduirait, comme d'autres technologies nouvelles, à accélérer la disparition d'une partie des éleveurs, la désertification de certaines zones rurales et la progression du nombre de chômeurs. De plus, une dégradation de l'image positive des produits laitiers dans l'esprit des consommateurs, dans un contexte général d'inquiétude devant « l'artificialisation » de l'agriculture, pourrait renforcer les problèmes de l'ensemble de la filière laitière. Enfin, les interrogations qui demeurent au sujet des effets sur les infections virales des troupeaux pourraient justifier, si ces craintes étaient renforcées par de nouveaux résultats expérimentaux, l'application du principe de précaution par les autorités communautaires. Il faut toutefois être conscient qu'en cas de libéralisation complète des échanges mondiaux, les producteurs américains, autorisés à utiliser le traitement hormonal pour produire du lait à moindre coût, bénéficieraient d'un avantage significatif dans leur compétition avec les producteurs européens.

Remerciements

Nous remercions J.-M. Aynaud, F. Bocquier, M.-H. Farce, F. Grosclaude, H. Jammes, J.-P. Lafont, B. Rémond, J. Robelin et H. Rulquin pour leurs remarques critiques et constructives sur le manuscrit, ainsi qu'Yvette Fourrier et Pascale Béraud pour sa mise en forme finale.

Références bibliographiques

(la liste complète est disponible auprès des auteurs)

Bareille N., Faverdin P., Hay M., 1997. Modification of feed intake response to a beta (2)-agonist by bovine somatotropin in lactating or dry dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 80, 52-66.

Bauman D.E., Vernon R.G., 1993. Effects of exogenous bovine somatotropin on lactation. *Annu. Rev. Nutr.*, 13, 437-461.

Bruneau P., DeKerchove G., 1988. Somatotropine, reproduction et génétique chez la vache laitière. *Elevage et insémination*, 228, 3-14.

Bruneau P., Bertrand G., Chilliard Y., De Kerchove G., 1991. Somatotropine bovine (Sometribove) et production laitière. Efficacité et innocuité chez 448 paires de vaches dans les conditions de 24 exploitations françaises. *Rec. Méd. Vét.*, 167, 859-872.

Burton J.L., Mc Bride B.W., Block E., Glimm D.R., Kenelly J.J., 1994. A review of bovine growth hormone. *Can. J. Anim. Sci.*, 74, 167-201.

Burvenich C., Vandeputte-van Messon G., Røets E., Fabry J., Massart-Leen A.M., 1989b. Effect of bovine somatotropin on milk yield and milk composition in periparturient cows experimentally infected with *Escherichia coli*. In : K. Sejrsen, M. Vestergaard and A. Neimann-Sorensen (eds), *Use of Somatotropin in Livestock Production*, 277-280. Elsevier Applied Science, London.

Chilliard Y., 1988b. Review. Long term effects of recombinant bovine somatotropin (rBST) on dairy cow performances. *Ann. Zootech.*, 37, 159-180.

Chilliard Y., 1990. Somatotropine et lactation. Données récentes présentées au séminaire Monsanto (Telfs, Autriche, 9-11 mars 1990). *Rec. Méd. Vét.*, 166, 513-516.

Chilliard Y., 1993. Les adaptations métaboliques et le partage des nutriments chez l'animal en lactation. In : J. Martinet et L.M. Houdebine (eds), *Biologie de la lactation*, 431-475. INSERM-INRA, Paris.

Chilliard Y., Vérité R., Pflimlin A., 1989. Effets de la somatotropine bovine sur les performances des vaches laitières dans les conditions françaises d'élevage. *INRA Prod. Anim.*, 2, 301-312.

Chilliard Y., Cissé M., Lefavre R., Rémond B., 1991. Body composition of dairy cows according to lactation stage, somatotropin and concentrate supplementation. *J. Dairy Sci.*, 74, 3103-3116.

Colleau J.J., 1990b. Effet de la somatotropine bovine (BST) sur l'efficacité des programmes de sélection laitière. *INRA Prod. Anim.*, 3, 93-102.

Colleau J.J., 1996. Evaluation génétique des animaux d'élevage. *INRA Prod. Anim.*, n° hors série 50 ans de recherches en productions animales, 27-40.

Cordonnier P., Bonnafous P., 1989. Essai d'appréciation de l'impact économique des utilisations de la somatotropine bovine dans les systèmes laitiers français. *INRA Economie et Sociologie Rurale, Notes et Documents*, 138 p.

De La Sota R.L., Lucy M.C., Staples C.R., Thatcher W.W., 1993. Effect of recombinant bovine somatotropin (Sometribove) on ovarian function in lactating and non lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 76, 1002-1013.

Disenhaus C., 1996. La somatotropine bovine recombinée : réponses des ruminants en lactation. Thèse Institut National Agronomique Paris-Grignon (171 p).

Disenhaus C., Jammes H., Belair L., Kann G., Djiane J., 1992. Récepteurs hépatiques à la somatotropine et récepteurs mammaires à la prolactine et à l'IGF1 après injections de somatotropine bovine recombinée chez la chèvre en lactation. *Ann. Zootech.*, 41, 111-112.

Downer J.V., Patterson D.L., Rock D.W., Chalupa W.V., Cleale R.M., Firkins J.L., Lynch G.L., Clark J.H., Brodie B.O., Jenny B.F., De Gregorio R., 1993. Dose titration of sustained-release recombinant bovine somatotropin in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 76, 1125-1136.

Driancourt M.A., Disenhaus C., 1997. Lack of effect of somatotropin administration on ovarian function of lactating goats. *Anim. Reprod. Sci.*, 46, 123-132.

Falaki M., Prandi A., Corradini C., Sneyers M., Gengler N., Massart S., Fazzini U., Burny A., Portetelle D., Renaville R., 1997. Relationships of growth hormone gene and milk protein polymorphisms to milk production traits in Simmental cattle. *J. Dairy Res.*, 64, 47-56.

Ferlay A., Chilliard Y., Sala A.M., Durier C., Bocquier F., 1996. Somatotropin treatment does not affect non esterified fatty acid response to adrenergic injections in underfed or overfed non lactating cows. *J. Nutr.*, 126, 945-954.

Fu Y.K., Arkins S., Li Y.M., Dantzer R., Kelley K.W., 1994. Reduction in superoxide anion secretion and bactericidal activity of neutrophils from aged rats : reversal by the combination of gamma interferon and growth hormone. *Infect. Immun.*, 62, 1-8.

Gallo G.F., Block E., 1990. Effect of recombinant bovine somatotropin on nutritional status and liver function of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 73, 3276-3286.

Hadsell D.L., Greenberg N.M., Fligger J.M., Baumrucker C.R., Rosen J.M., 1996. Targeted expression of des (1-3) human insulin-like growth factor-I (IGF I) in transgenic mice influences mammary gland development and IGF-binding protein expression. *Endocrinology*, 137, 321-330.

Hartnell G.F., Franson S.E., Bauman D.E., Head H.H., Huber J.T., Lamb R.C., Madsen K.S., Cole W.J., Hintz R.L., 1991. Evaluation of Sometribove in a prolonged-release system in lactating dairy cows. Production responses. *J. Dairy Sci.*, 74, 2645-2663.

Jammes H., Disenhaus C., Ouriet V., Kayser C., Postel-Vinay M.C., Djiane J., 1996. Growth hormone-binding protein in the goat : characterization, evolution under exogenous growth hormone treatment, and correlation with liver growth hormone receptor levels. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 13, 477-489.

Kelley K.W., 1989. Growth hormone, lymphocytes and macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 38, 705-713.

Keys J.E., Van Zyl J.P., Farrell H.M.Jr., 1997. Effect of somatotropin and insulin-like growth factor-I on milk lipid and protein synthesis in vitro. *J. Dairy Sci.*, 80, 37-45.

- Knight C.H., Hillerton J.E., Kerr M.A., Teverson R.M., Turvey A., Wilde C.J., 1992. Separate and additive stimulation of bovine milk yield by the local and systemic galactopoietic stimuli of frequent milking and growth hormone. *J. Dairy Res.*, 59, 243-252.
- Lanna D.P.D., Houseknecht K.L., Harris D.M., Bauman D.E., 1995. Effect of somatotropin treatment on lipogenesis, lipolysis, and related cellular mechanisms in adipose tissue of lactating cows. *J. Dairy Sci.*, 78, 1703-1712.
- Lasmezas C., Deslys J.P., Dormont D., 1993. Recombinant human growth hormone and insulin-like growth factor 1 induce PrP gene expression in PC-12 cells. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 196, 1163-1169.
- Laurence J., Grimison B., Gonenne A., 1992. Effect of recombinant human growth hormone on acute and chronic human immunodeficiency virus infection *in vitro*. *Blood*, 79, 467-472.
- Laurent F., Vignon B., Coomans D., Wilkinson J., Bonnel A., 1992. Influence of bovine somatotropin on the composition and manufacturing properties of milk. *J. Dairy Sci.*, 75, 2226-2234.
- Lynch J.M., Barbano D.M., Bauman D.E., Hartnell G.F., Nemeth M.A., 1992. Effect of a prolonged-release formulation of N-methionyl bovine somatotropin (Sometribove) on milk fat. *J. Dairy Sci.*, 75, 1794-1809.
- Maubois J.L., 1990. Incidence de l'utilisation du Sometribove, somatotropine bovine méthionylée recombinée, sur les propriétés technologiques du lait de vache et sur les qualités organoleptiques des produits résultants. *Lait*, 70, 369-382.
- McGuffey R.K., Basson R.P., Snyder D.L., Block E., Harrison J.H., Rakes A.H., Emery R.S., Muller L.D., 1991. Effect of Somidobove sustained release administration on the lactation performance of dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 74, 1263-1276.
- Melet J., Mouchet C., 1989. Impact microéconomique de la BST. Journée d'information sur la somatotropine bovine. Institut Technique de l'Élevage Bovin, Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire. Paris, 18 Avril 1989, pp 43-56.
- Mouchet C., 1988. Conséquences économiques de l'emploi de la BST dans la production laitière en France. *Economie Rurale*, n° 192-193, 49-53.
- Rémond B., Cissé M., Ollier A., Chilliard Y., 1991. Slow release somatotropin in dairy heifers and cows fed two levels of energy concentrate. I. Performance and body condition. *J. Dairy Sci.*, 74, 1370-1381.
- Rulquin H., Vérité R., 1993. The effects of bovine somatotropin injections on mammary blood flow in dry and lactating cows. *Ann. Zootech.*, 42, 209.
- Schams D., Graf F., Meyer J., Graule B., Mauthner M., Wollny C., 1991. Changes in hormones, metabolites, and milk after treatment with Sometribove (recombinant methionyl bST) in Deutsches Fleckvieh and German Black and White cows. *J. Anim. Sci.*, 69, 1583-1592.
- Sharma B.K., Vendehaar M.J., Ames N.K., 1994. Expression of insulin-like growth factor I in cows at different stages of lactation and in late lactation cows treated with somatotropin. *J. Dairy Sci.*, 77, 2232-2241.
- Stanisiewski E.P., McAllister J.F., Ash K.A., Taylor V.N., Kratzer D.D., Lauderdale J.W., 1994. Production performance of dairy cattle administered recombinant derived bovine somatotropin (USAN, Somavubove) daily : a dose range study. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 11, 239-260.
- Thomas J.W., Erdman R.A., Galton D.M., Lamb R.C., Arambel M.J., Olson J.D., Madsen K.S., Samuels W.A., Peel C.J., Green G.A., 1991. Responses by lactating cows in commercial dairy herds to recombinant bovine somatotropin. *J. Dairy Sci.*, 74, 945-964.
- Vernon R.G., Faulkner A., Finley E., Watt P.W., Zammit V.A., 1995. Effects of prolonged treatment of lactating goats with bovine somatotropin on aspects of adipose tissue and liver metabolism. *J. Dairy Res.*, 62, 237-248.
- Willeberg P., 1993. Bovine somatotropin and clinical mastitis : epidemiological assessment of the welfare risk. *Livest. Prod. Sci.*, 36, 55-66.
- Witkamp R.F., Nijmeijer S.M., van Duin C.T.M., Bevers M.M., Wensing T.H., van Gogh H., van Miert A.S.J.P.A.M., 1989. Has somatotropin (bST) an effect upon drug disposition ? Comparative studies in goats and cattle with sulphamidine and antipyrine after parenteral administration of bST, zeranol and proligestone. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 12, 163-178.
- Witkamp R.F., Nijmeijer S.M., van Duin C.T.M., Noordhoek J., van Miert A.S.J.P.A.M., 1993. The regulation of oxidative drug metabolism by growth hormone in the dwarf goat : differences from and similarities to the mechanisms in rats. *J. Endocrinol.*, 136, 313-317.
- Zhao F.Q., Moseley W.M., Tucker H.A., Kennelly J.J., 1996. Regulation of glucose transporter gene expression in mammary gland, muscle, and fat of lactating cows by administration of bovine growth hormone and bovine growth hormone-releasing factor. *J. Anim. Sci.*, 74, 183-189.

Abstract

Recombinant growth hormone : potential interest and risks of its use for bovine milk production. A review.

The administration of recombinant bovine growth hormone (rbGH) increases milk yield by 2-6 kg/d, according to cow age, lactation stage and nutritional status, injected dose and slow-release formulation of the hormone. Effects on milk composition and body reserves depend on the dura-

tion of trials and the kind of diets used. GH increases activity and/or longevity of mammary secretory cells, probably via IGI-I produced by the liver and/or the mammary gland. Simultaneously, GH orients adipose tissue and muscle metabolism towards increased fatty acid mobilization and oxidation, and glucose sparing. The administration of rbGH has few direct effects on the reproductive function, but tends indirectly to delay it, when starting before fecundation, due to

the transient decrease in energy balance of the cows.

The milk processing ability does not seem to be changed per rbGH, nor the increase in milk IGF-I secretion to create a risk for consumers. GH is probably stimulating immunological responses of animals, and hence increasing the milk cell count. On the other hand, a trend towards increased mastitis frequency seems to result indirectly from the increased milk yield. GH at high concentration can stimulate viral yield in some *in vitro* models in monogastric species, but there are until now only few data obtained in dairy ruminants. Furthermore, the clearance rate of xenobiotics (antibiotics,..) by the liver could be decreased.

A putative commercial use of rbGH would decrease the efficiency (or increase the cost) of genetic selection, and would be of limited economic value for farmers in a milk quota system. However, its use in other countries without quotas could decrease the cost of milk yield and increase the competition on the world market of dairy products, despite the risks of decreasing the image of these products for the consumers.

Chilliard Y., Colleau J.-J., Disenhaus C., Lerondelle C., Mouchet C., Paris A., 1998. L'hormone de croissance recombinante : intérêt et risques potentiels de son utilisation pour la production laitière bovine. INRA Prod. Anim., 11, 15-32.