

## Régulation de la synthèse et de la sécrétion des constituants du lait chez les ruminants

H. RULQUIN

*INRA. Station de Recherches sur la Vache Laitière. 35590 Saint Gilles, France*

**RÉSUMÉ** – Cette revue concerne les éléments qui, pendant la lactation, régulent la synthèse et la sécrétion des constituants du lait chez les ruminants. Un bref rappel sur l'origine des différents constituants du lait montre que ceux-ci proviennent de précurseurs prélevés dans le sang et que leur production dépend du nombre de cellules sécrétrices et de leur activité métabolique. Les différents éléments pouvant jouer sur le nombre de cellules sont rapidement passés en revue et l'accent est surtout mis sur les éléments régulant le métabolisme cellulaire. Ces éléments sont regroupés suivant leur niveau d'action, en distinguant ceux qui agissent sur : 1) le prélèvement des précurseurs sanguins, 2) la synthèse et le transport intracellulaire 3) un rétrocontrôle provenant du lait accumulé dans les acini. Il semble assez facile de modifier les prélèvements en changeant par l'alimentation, la teneur artérielle des précurseurs sanguins. Le débit sanguin et la capacité des systèmes de transport n'apparaissent pas être des points limitants, leur niveau semblant s'ajuster à la demande. L'importance pratique des facteurs intracellulaires et de rétrocontrôle reste à établir.

## Regulation of the synthesis and the secretion of milk constituents in ruminants

H. RULQUIN

*INRA. Station de Recherches sur la Vache Laitière. 35590 Saint Gilles, France*

**SUMMARY** – Factors implicated in the regulation of milk constituents synthesis during the lactation are reviewed. After a short summary on origins of milk constituents, two ways to modify their secretion are presented. The first was to change the number of mammary cells and it could be met by increasing milking frequency or injecting somatotropin. The second was to change the metabolism of the mammary cells. The different factors liable to modify mammary cell metabolism are reviewed according to the level of their action on: 1) uptake of blood precursors, 2) synthesis and secretion within the epithelial cell and 3) feedback control of milk accumulated in acini. Uptake of most of the milk precursors could be easily manipulated through their arterial concentration by the diet. Blood flow and transport systems seem not to be limiting steps, because they are able to change according to outputs. Practical importance of the other levels, i.e. intracellular or feedback controls, are still to be established.

## INTRODUCTION

La synthèse du lait est intimement liée au développement et à l'activité des cellules épithéliales mammaires. Les facteurs qui régissent la mise en place et le développement de ces cellules (phase de lactogénèse) ont fait l'objet de nombreuses et excellentes revues de synthèses (Delouis et al. 1980; Forsyth, 1983; Kuhn, 1983). Ils ne seront pas abordés dans celle-ci qui se limitera à l'étude des facteurs régulant la synthèse du lait une fois la lactation établie (phase de galactopoïèse). Parmi tous les constituants du lait, nous nous intéresserons principalement au lactose, aux protéines et aux matières grasses qui constituent les éléments que l'on désire manipuler pour des raisons technologiques (protéines, composition des matières grasses) ou diététiques (lactose, quantité et composition des matières grasses). Pour essayer de modifier la composition du lait, il faut connaître l'origine de ses différents constituants, leurs voies de biosynthèse et de sécrétion, et leur régulation.

### 1. L'ORIGINE DES CONSTITUANTS DU LAIT

De nombreuses revues traitent en détail les différents constituants du lait (Jenness, 1974; Davies et al. 1983; Kaufmann et Hagemester, 1987) et de leurs origines (Linzell, 1974; Anni-son, 1983). Aussi, ne ferons-nous que rappeler ici les principaux éléments nécessaires au développement ultérieur de l'exposé, en nous restreignant aux ruminants. La plus grande part des constituants du lait est synthétisée dans la mamelle à partir de précurseurs prélevés dans le sang.

Le lactose est le glucide presque exclusif du lait. Il a longtemps été considéré sans démonstration probante, comme l'élément gouvernant le volume de lait excrété en raison de son pouvoir osmotique. La démonstration vient d'en être faite par la création de souris transgéniques incapables de synthétiser du lait en raison de l'absence d'une protéine-clé de la synthèse du lactose (l'*a*-lactalbumine), mais dont la sécrétion laitière est rétablie par l'introduction du gène bovin de cette protéine (Soulier et al. 1997). Le lactose est constitué pour moitié par du glucose presque totalement dérivé du glucose sanguin, la mamelle ne pouvant pas synthétiser de glucose, et l'autre moitié par du galactose, lui-même provenant du glucose mais aussi du glycérol (20%) (Scott et al. 1976; Chaiyabutr et al. 1980). D'après les essais utilisant des traceurs isotopiques, 85% des carbones du lactose proviendraient du glucose sanguin (Bickerstaffe et al. 1974). Chez les ruminants en pleine lactation, la mamelle utiliserait 50 à 80% du glucose circulant (Linzell, 1974).

Les matières grasses du lait sont constituées à 96-98% de triglycérides. Il est admis que les acides gras de ces triglycérides ont deux origines. Les acides gras dont le nombre d'atomes de carbone est pair et inférieur à 16 et la moitié de l'acide palmitique sont synthétisés *de novo* à partir du b-hydroxybutyrate qui constitue l'amorce de la chaîne carbonée et d'acétate qui est utilisé pour l'élongation de la chaîne. Lorsqu'il est présent en quantité non négligeable, le propionate peut être utilisé pour l'élongation, ce qui conduit principalement à la synthèse d'acides gras à nombre impair d'atomes de carbones (Massart-Laën et al. 1983). L'autre moitié de l'acide palmitique et les acides gras ayant plus de 16 carbones ne sont pas synthétisés dans la mamelle. Ils proviennent directement des acides gras véhiculés dans le plasma sous forme d'acides gras non estérifiés (AGNE) et de triglycérides des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et des chylomicrons. En moyenne chez la vache, la chèvre et la brebis, 22% des carbones des acides gras du lait pro-

viennent de l'acétate, 13% du b-hydroxybutyrate, 1% des AGNE, 57% des triglycérides sanguins (King et al. 1985). Comme nous le verrons par la suite, ces proportions peuvent varier de manière importante en fonction de l'alimentation. Excepté durant la phase colostrale, 93 à 95% des protéines du lait (protéines solubles et caséines) sont synthétisées principalement à partir des acides aminés libres sanguins. La part du flux (endogène plus alimentaire) journalier prélevée par la mamelle varie de 10 à 35% suivant les acides aminés (Bequette et al. 1997). Des peptides sanguins peuvent aussi servir de précurseurs (Backwell et al. 1996), leur importance étant toutefois sujette à controverse (Wilde et Peaker, 1996).

### 2. LES DIFFÉRENTS NIVEAUX DE RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DES CONSTITUANTS DU LAIT

Les constituants du lait sont sécrétés par les cellules épithéliales des acini mammaires. Normalement, les cellules épithéliales adjacentes sont liées entre elles par des points de jonction étanche, ce qui fait que les échanges entre le sang et le lait ne peuvent se faire que par une voie intracellulaire ; les précurseurs sanguins entrant à travers la membrane basolatérale, les constituants du lait sortant par la membrane apicale (figure 1). Il existe aussi des possibilités d'échange en sens inverse entre le lait et la cellule (Peaker, 1977).

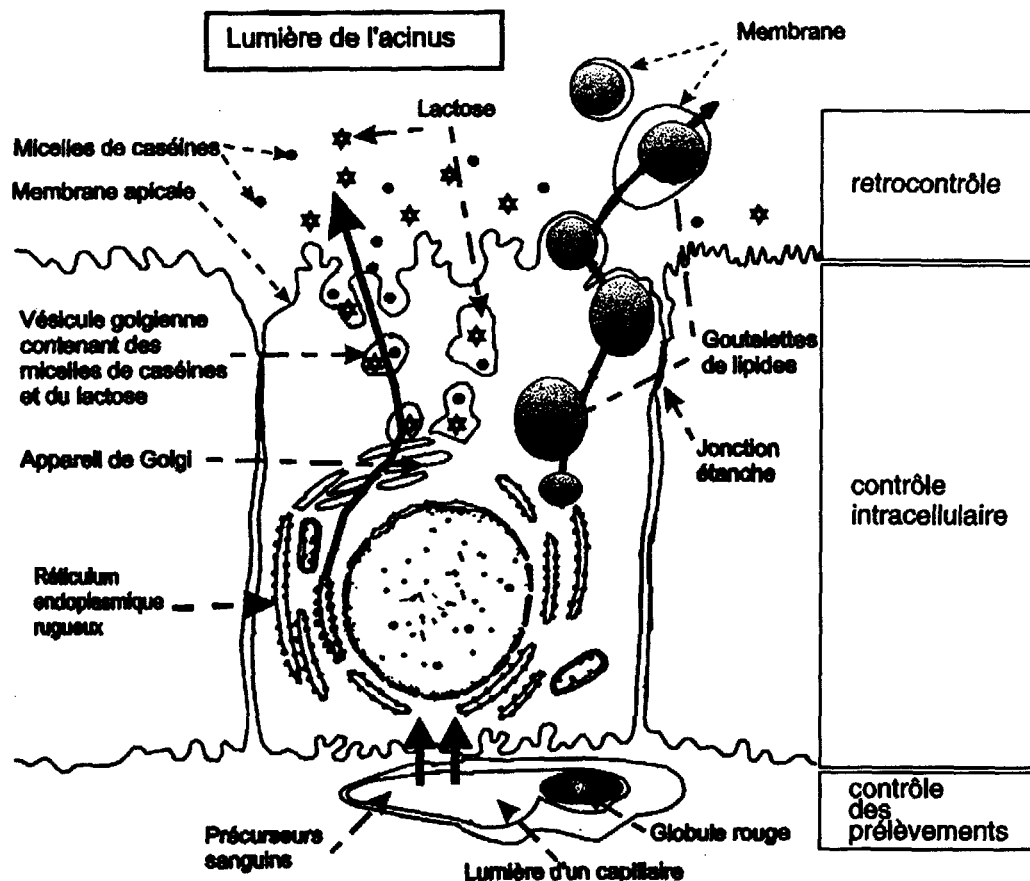
La régulation de la synthèse du lait et de ses constituants peut s'effectuer via le nombre ou l'activité des cellules. Les éléments susceptibles de modifier l'activité des cellules peuvent être regroupés en 3 niveaux (figure 1) :

- 1° le prélèvement des nutriments qui arrivent à la mamelle et dont l'importance dépend de l'alimentation, du métabolisme des autres tissus et des capacités de transport à travers la membrane basolatérale,
- 2° les éléments intracellulaires qui régissent le transport des nutriments entre compartiments cellulaires, l'activité de transcription des gènes, l'activité des enzymes, le transport des produits de sécrétion dans la cellule,
- 3° les facteurs de rétrocontrôle liés à l'accumulation du lait de la lumière des acini.

#### 2.1. LE NOMBRE DE CELLULES ÉPITHÉLIALES

Chez une Holstein primipare produisant 20 kg de lait par jour après 49 jours de lactation la masse de parenchyme sécréteur est d'environ 16 kg (soit 3% du poids vif). Le volume de lait sécrété dépend étroitement de la masse de tissu sécrétoire (Keys et al. 1989; Fowler et al. 1990). Chez les ruminants, il était communément admis que la division des cellules épithéliales mammaires prenait fin à la parturition ou dans les deux semaines suivantes, que le début de lactation correspondait à une intensive phase de différenciation cellulaire et qu'ensuite le nombre de cellules décroissait lentement avec l'avancement de la lactation, l'activité des cellules restantes demeurant inchangée (Knight et Wilde, 1993). Chez la vache, 60% des cellules seraient conservées durant la phase de tarissement (Capuco et al. 1997). Il semble que la diminution du nombre de cellules qui se produit durant la phase décroissante de la lactation ne soit pas inéluctable. En effet, d'une part l'augmentation de fréquence de traite commence par une phase d'hypertrophie et se poursuit par un accroissement du nombre de cellules consécutif à une prolifération de nouvelles cellules qui est plus précoce chez la vache que chez la chèvre (Wilde et al. 1987). D'autre part, l'injection de somatotropine maintient le nombre de cellules présentes en diminuant leur vitesse de disparition (Politis

Figure 1  
Les voies de synthèse et de sécrétion des lipides, des protéines et du lactose dans la cellule mammaire et les niveaux de régulation qui interviennent



et al. 1990; Knight et Wilde, 1993). L'injection de somatotropine ne modifie cependant pas la persistance de la production laitière alors que l'augmentation de fréquence de traite l'augmente chez la chèvre (Knight et Wilde, 1993) et plus légèrement chez la vache (Hillerton et al. 1990).

## 2.2. LE PRÉLÈVEMENT DES PRÉCURSEURS SANGUINS

Le prélèvement des précurseurs des constituants du lait correspond à la différence entre le flux entrant par les artères et celui sortant par les veines :  $\text{prélèvements} = \text{débit sanguin} ([A] - [V])$  où  $[A]$  et  $[V]$  sont les concentrations dans le sang artériel et veineux. Ce prélèvement peut aussi être exprimé selon la formule suivante :  $\text{prélèvement} = \text{débit sanguin} (E)$  (E ou le taux d'extraction E correspond à  $([A]-[V])/[A]$ ). Cette décomposition a l'avantage de bien dissocier les facteurs de variation du prélèvement en un facteur intrinsèque à la mamelle (E), un facteur extrinsèque ( $[A]$ ), et un facteur qui est à la fois intrinsèque et extrinsèque (le débit).

### 2.2.1. le débit sanguin mammaire

Avant la parturition, le débit sanguin mammaire est pratiquement le même chez la chèvre (Linzell, 1966), la brebis (Davicco et al. 1993) et la vache (Kjaersgaard, 1968) : il est de l'ordre de 25-27 ml/100g de tissu/minute. Il commence à augmenter 1 jour avant la parturition pour doubler dès le premier jour après le vêlage (Davis et al. 1979). Chez une vache produisant 16 kg de lait/j, le débit sanguin mammaire représente 15% du flux cardiaque (Davis et al. 1988). Le débit sanguin mammaire et la production de lait sont linéairement liés, la

synthèse d'un litre de lait nécessitant environ 300 à 500 litres de sang, quelle que soit l'espèce de ruminant (Linzell, 1974; Fleet et Mephram, 1985). Ce rapport n'est cependant qu'indicatif, car il est très variable en fonction du niveau de production. En effet, chez la chèvre, il évolue de façon hyperbolique, passant de 1700 pour une production de 0,5 l de lait/j à 400 pour une production de 5,5 l de lait/j (Linzell, 1974).

La régulation du débit sanguin d'un organe est très complexe. Elle dépend non seulement de la répartition du flux cardiaque qui est fonction de la résistance à l'écoulement des artères situées en amont de l'organe mais aussi d'une régulation locale qui est fonction du gradient de pression sanguine à travers l'organe et de la résistance qu'opposent les vaisseaux de cet organe à l'écoulement du sang.

Un jeûne d'un ou deux jours réduit la part du flux cardiaque qui arrive à la mamelle de 40 à 50% (Davis et Collier, 1985). Cette diminution est consécutive à une vasoconstriction dont l'origine semble être hormonale puisqu'elle est aussi observée sur des glandes dénervées (Chaiyabutr et al. 1980). L'exposition au froid (passage de 22 à 1°C) réduit la part du flux total prélevé par la mamelle de 45% (Thompson et Thomson, 1972). L'effet des hormones dans la régulation générale de la répartition du flux cardiaque a été bien illustré par Davis et al. (1988) qui observent une augmentation de 20 à 40% de la part du flux sanguin total arrivant à la mamelle à la suite d'injections sous-cutanées d'hormone de croissance ou de thyroxine. Les effets sur le débit sanguin mammaire d'une grande variété d'hormones vasoactives injectées par voie générale ou locale chez

des ruminants sont résumés dans le tableau 1. Il ressort que de très nombreuses substances peuvent agir soit au niveau général soit au niveau local. Cependant, il est à noter qu'un certain nombre de substances ont été testées avec des doses plus ou moins pharmacologiques, ce qui peut expliquer certains résultats divergents (histamine, ocytocine, prostaglandine F2 $\alpha$  et ce qui ne démontre pas leur importance dans des conditions physiologiques (cas du peptide de l'hormone parathyroïde).

**Tableau 1**  
**Effets vasoactifs de certaines substances observés in vivo sur les artères afférentes ou les veines efférentes de la glande mammaire des ruminants**

Vasoconstriction	Vasodilatation	Pas d'effets
<u>Injection ou perfusion veineuse systémique</u>		
vasopressine	acétylcholine	estradiol 17 $\beta$
sérotinine	histamine	progestérone
catécholamines	isoprénaline	dexaméthasone
	kinines plasmatiques	
	kallikréine	
	ocytocine	
	angiotensine II	
	thyroxine	
	somatotropine	
<u>Injection ou perfusion artérielle locale</u>		
progestérone	kinines plasmatiques	histamine
adrénaline	IGF I et II	PGF2 $\alpha$
	isoprénaline	insuline
	prostacycline	
	PGE2	
	donneurs de NO	
	adénosine	
	parathyroïde peptide	

Données obtenues sur l'artère afférente ou les veines efférentes de la mamelle des ruminants extraites des revues ou des articles de : Dhondt et al. 1973; Hartmann et Kronfeld, 1973; Houvenaghel et Peeters, 1974; Heekin et al. 1980; Bernabé et al. 1988; Davis et al. 1988; Metcalf et al. 1991; Davicco et al. 1993; Prosser et al. 1996.

De nombreux autres éléments sont impliqués dans la régulation locale du débit d'un organe. Les principaux sont le nombre de capillaires perfusés et le débit par capillaire. Des agents vasoactifs locaux libérés dans les capillaires en réponse à une activité métabolique agissent sur les segments précapillaires (sphincters) des artérioles pour entraîner une constriction ou une dilatation qui gouverne l'irrigation (recrutement) ou non des capillaires. La mamelle libère de tels agents vasoactifs, les IGF, la protéine transporteuse de l'hormone parathyroïde, les prostanoïdes (prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes), l'oxyde nitrique, l'endothéline, et peut-être l'angiotensine et les kinines circulantes (Prosser et al. 1996). Des éléments directement liés à l'activité métabolique des organes comme l'O $_2$ , le CO $_2$ , le pH, le lactate, l'adénosine (ADP, ATP) interviennent aussi dans la régulation locale du débit sanguin. Il est possible que les variations du flux artériel total ne correspondent pas à celles du flux qui irrigue les capillaires appelé «flux nutritif». Ainsi des injections d'ocytocine réduisent le flux capillaire alors qu'elles augmentent le flux artériel total (Prosser et al. 1996). Ce découplage entre le flux artériel total et le flux nutritif survient peut-être dans des situations où la production de lait varie d'une façon indépendante du débit artériel total (tableau 2).

**Tableau 2**  
**Effets relatifs de la température, d'injections de somatotropine et de l'alimentation sur le débit sanguin mammaire et la production de lait**

Effets	Variation relative (%) du rapport débit sanguin/lait	Sens de variation	
		Débit sanguin	Production de lait
Exposition au froid	+ 69	-	-
Exposition au chaud	- 15	-	=
Injection de somatotropine	+ 10	+	+
Jeûne alimentaire	+ 19	-	-
Supplément post-ruminal			
caséine	- 11	=	+
méthionine	- 8	-	=
lipides	- 16	=	+

Données obtenues sur l'artère afférente ou les veines efférentes de la mamelle des ruminants extraites des articles de Linzell, 1967; Kronfeld et al. 1968; Thompson et Thomson, 1972; Bickerstaffe et al. 1974; Chaiyabutr et al. 1980; Faulkner et al. 1980; Chaiyabutr et al. 1983; Mephram et al. 1984; Sano et al. 1985; McDowell et al. 1987; McDowell et al. 1987; Davis et al. 1988; Heap et al. 1989; Lough et al. 1989; Cant et al. 1993; Rulquin et Vérité, 1993; Guinard et Rulquin, 1994; Guinard et Rulquin, 1994.

D'après un modèle mathématique reposant sur l'hypothèse que la circulation mammaire est régulée localement par le besoin d'énergie (estimé par le rapport ATP sur ADP), il semble que la seule façon d'augmenter la quantité de nutriments prélevés par la mamelle passe par une augmentation du nombre de capillaires perfusés et non par une augmentation du débit par capillaire (Cant et McBride, 1995). Malgré les avancées faites dans ce domaine, il est toujours aussi difficile de savoir si c'est le débit sanguin qui régule la production de lait ou si c'est le débit sanguin qui s'adapte à la production de lait. D'un point de vue pratique, il semble plus facile de manipuler le taux artériel des précurseurs du lait que le débit sanguin mammaire.

### 2.2.2. les taux artériels des précurseurs des constituants du lait

La concentration d'un nutriment est la même dans toutes les artères. Pour un organe donné, elle est fonction de l'alimentation et des quantités prélevées par les autres tissus. Nous allons examiner quelles sont les possibilités de faire varier les taux artériels des précurseurs (chapitre 1) des différents constituants du lait

#### Le glucose

Chez le ruminant, le taux sanguin de glucose est très bien régulé par des hormones comme l'insuline et le glucagon. Il est possible en infusant de l'insuline d'obtenir des glycémies très basses ; ainsi Rook et Hopwood (1970) ont pu montrer que la production de lactose s'accroissait linéairement quand la glycémie passait de 15 à 55 mg/100ml, mais qu'elle ne variait plus pour des valeurs de glycémie comprises entre 60 et 85 mg/100 ml. En partant d'une valeur normale (60 à 75 mg/100ml), il est difficile d'accroître de façon significative la glycémie. En effet, il a été démontré qu'un supplément de glucose apporté à des vaches laitières par perfusion intestinale (Clark et al. 1977) entraînait une baisse pratiquement équivalente de la production endogène de glucose. Il semble cependant que cet effet soit fonction du type de ration. En effet, avec des rations moins riches en amidon de maïs (15 vs 28%) Amaral et al. (1990) n'observent pas de diminution de la production endogène de glucose à la suite d'infusions intraveineuses de 700 g de glucose. Avec ce type de régime, les variations de

glycémie entraînées par des infusions intraveineuses (Amaral et al. 1990) ou duodénales (Hurtaud communication personnelle) restent modestes (2 à 5%) mais elles correspondent à des augmentations de production de lait ou de lactose de l'ordre de 4 à 7%. Avec des rations plus riches en amidon de maïs, les apports de corps glucoformateurs semblent suffisants pour assurer une production de lait et de lactose maximale. En effet des suppléments postruminaux de glucose (Hurtaud et Rulquin, 1994) ou intraveineux de propionate (Casse et al. 1994) sont sans effets, les vaches pouvant même maintenir leur production malgré une diminution importante de leur glycémie provoquée par un produit générant une fuite urinaire du glucose (Amaral-Phillips et al. 1993). L'injection de somatotropine augmenterait la disponibilité en glucose pour la mamelle en diminuant l'activité des transporteurs de glucose dans les muscles et le tissu adipeux (Zhao et al. 1996).

#### **acétate et $\beta$ -hydroxybutyrate**

Les trois-quarts de l'acétate circulant proviennent de l'acide acétique produit dans le rumen, le restant est produit essentiellement par les organes qui synthétisent des lipides (tissus adipeux, mamelle) (Annisson et al. 1974). Pour le  $\beta$ -hydroxybutyrate, normalement la moitié provient de l'acide butyrique produit dans le rumen, l'autre moitié provenant du catabolisme hépatique des AGNE (Reynolds et al. 1988; Casse et al. 1994). La concentration artérielle de ces deux métabolites peut être accrue en augmentant la production ruminale comme cela a été démontré avec des infusions d'acide butyrique (Huhtanen et al. 1993; Miettinen et Huhtanen, 1996) ou des apports alimentaires d'acide acétique (Senel et Owen, 1967). La baisse des concentrations d'acétate qui s'observe avec l'augmentation de la proportion de concentré dans la ration (Storry et Sutton, 1969; Sutton et al. 1986) provient d'une diminution de la production endogène, la production ruminale étant stable (Annisson et al. 1974). Une diminution similaire du taux sanguin d'acétate et de  $\beta$ -hydroxybutyrate est obtenue avec des infusions ruminales d'acide propionique (Rulquin, 1983), ou duodénales de glucose (Lemosquet et al. 1997). Ces effets semblent être reliés à une stimulation de la sécrétion d'insuline (Lemosquet et al. 1997) et ils pourraient correspondre aux conséquences d'un accroissement de la lipogénèse dans le tissu adipeux provoqué par cette hormone ou à une augmentation de la consommation de ces métabolites par le muscle (Pethick et Lindsay, 1981).

#### **triglycérides et AGNE**

L'apport de lipides alimentaires augmente le flux circulant de triglycérides (Bauchart, 1993). Une mobilisation intense des réserves lipidiques ne se traduirait que par une faible augmentation des triglycérides (Hartmann et Lascelles, 1965) véhiculés par les VLDL en raison d'une synthèse limitée par le foie, de la fraction protéique (apo-protéines) de ces lipoprotéines (Bauchart, 1993).

Les AGNE proviennent essentiellement de la lipolyse des triglycérides stockés dans le tissu adipeux, cependant leur concentration augmente aussi légèrement avec les apports alimentaires de lipides en raison d'un prélèvement incomplet par les différents tissus des acides gras libérés (AGL) dans le sang par l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) (Chilliard, 1993). Un apport postruminal de glucose qui inhibe la lipolyse entraîne une baisse importante des AGNE et par conséquent une baisse de la sécrétion des acides gras à chaîne longue dans le lait (Lemosquet et al. 1997).

#### **Les acides aminés**

Les teneurs artérielles en acides aminés libres du sang varient essentiellement en fonction des apports protéiques. Il semble cependant plus facile d'accroître les teneurs en acides aminés indispensables (AAI) que celles en acides aminés non indispensables (AANI). En effet la teneur en AAI s'accroît linéairement avec les apports postruminaux de protéines même si les animaux sont en bilan azoté positif, celle des AANI ne s'accroît plus dès que l'animal est en bilan azoté positif (Whitelaw et al. 1986; Choung et Chamberlain, 1993; Guinard et Rulquin, 1994). Ceci est particulièrement intéressant puisqu'il est ainsi possible de multiplier par 2 voire 4 le taux artériel d'acides aminés qui, comme la lysine et la méthionine, limitent la synthèse des protéines du lait (Guinard et Rulquin, 1994; Guinard et Rulquin, 1995).

#### **2.2.3. taux d'extraction et transport à travers la membrane basolatérale**

Le taux d'extraction d'un métabolite par un organe correspond à la part du flux de ce métabolite arrivant (flux artériel) à l'organe qui est prélevée par ce dernier. C'est une mesure d'échange net qui tient compte des échanges bilatéraux entre le sang et la lymphe à travers la paroi du capillaire et entre la lymphe et la cellule épithéliale à travers la membrane basolatérale. Ce dernier échange s'effectuant pour un bon nombre de métabolites par l'intermédiaire d'un système de transport, l'étude de l'évolution du taux d'extraction en fonction du flux artériel permet d'avoir une idée indirecte sur la cinétique du système *in vivo* comme cela est fait *in vitro* pour les réactions enzymatiques. Cependant, contrairement aux systèmes enzymatiques qui sont souvent utilisés pour modéliser ces échanges (Waghorn et Baldwin, 1984), la cinétique d'échange *in vivo* peut non seulement être fonction de la concentration du métabolite dans le sang artériel, mais aussi fonction du débit sanguin et de l'activité générale de la cellule. En effet la diffusion d'une substance à travers la paroi d'un capillaire suit une loi telle que le taux d'extraction diminue à mesure que le débit augmente, la diminution étant d'autant plus grande que la perméabilité du capillaire à cette substance est faible (Vernon et Peaker, 1983). L'autre mécanisme est illustré par le fait que la mamelle, comme d'autre organe tel que le cerveau, est capable d'ajuster le taux d'extraction d'un métabolite (l'oxygène par exemple) pour compenser les variations de débit et de concentration artérielle de façon à maintenir un prélèvement constant (Guinard et Rulquin, 1994).

De nombreuses revues ont déjà été faites sur les taux d'extraction en examinant les relations entre les différences artérioveineuses et les concentrations artérielles (Davis et Collier, 1985; Rulquin, 1986; Baldwin et al. 1993). Les données qui vont être présentées correspondent à une actualisation de l'ensemble des données publiées ou non qui, pour plus d'homogénéité, ont été corrigées statistiquement d'un effet laboratoire d'origine.

#### **le glucose**

Le transport du glucose semble être l'étape limitante de la synthèse du lactose (Threadgold et Kuhn, 1984). Il existe une faible relation positive entre les différences artérioveineuses et les taux artériels (figure 2a). Le taux d'extraction moyen est de 26% mais sa variabilité est assez élevée. Ceci s'explique en partie par le fait que le taux d'extraction décroît de façon curvilinéaire à mesure que le débit augmente (Rulquin, non publié) (figure 2b). Ceci semble être d'avantage en relation avec la loi de diffusion évoquée précédemment (chapitre 2.2.3.) qu'avec

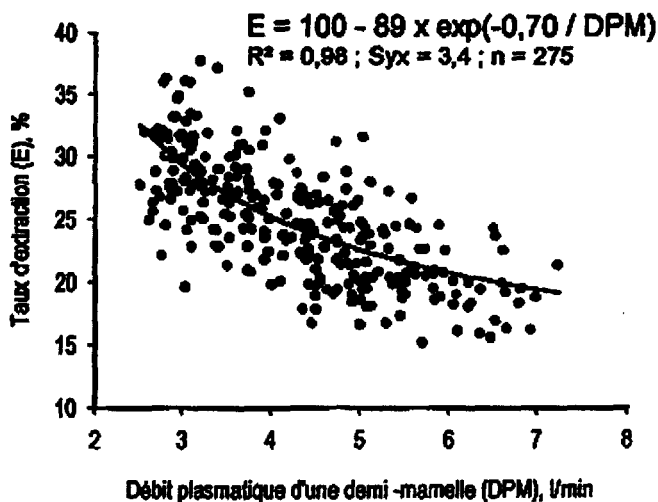
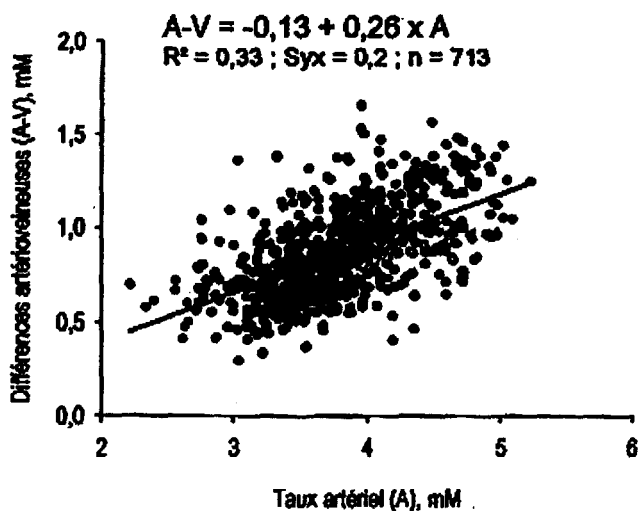
un ajustement destiné à maintenir le prélèvement constant. En effet, l'infusion duodénale de doses croissantes de glucose ne modifie pas la sécrétion de lactose mais augmente linéairement la teneur en glucose du lait (Hurtaud communication personnelle). Cette teneur reflétant la concentration intracellulaire (Faulkner et Peaker, 1987), il est vraisemblable que l'accumulation de glucose dans les cellules est due à une augmentation des prélèvements. Dans la mamelle, le transport du glucose s'effectue principalement par "diffusion facilitée" grâce à des transporteurs de type GLUT1 qui sont enchâssés dans la membrane basolatérale (Zhao et al. 1993). Ce transporteur a une haute affinité pour le glucose, et de ce fait il pourrait être théoriquement rapidement saturé. Chez la rate, la capacité de transport serait à moitié saturée par les concentrations plasmatiques normales (Threadgold et Kuhn, 1984). Il n'y a pas de données similaires chez les ruminants. Cependant les données de la figure 2a laissent supposer que ce point n'est pas critique chez les ruminants. Seules les formes glycosylées de GLUT1 sont

incluses dans la membrane, les autres formes restent en position intracellulaire (Asano et al. 1993). De plus, la glycolisation augmente l'affinité pour le glucose (Asano et al. 1991) et la demi-vie des GLUT1 (Asano et al. 1993). La dexaméthasone diminue le degré de glycolisation des GLUT1 (Hocquette et al. 1996). Ceci pourrait expliquer pourquoi des injections de dexaméthasone diminuent fortement chez la vache le taux d'extraction du glucose (6 vs 20%) (Hartmann et Kronfeld, 1973). La somatotropine et la prolactine sont les deux principales hormones impliquées dans la régulation de ces transporteurs. La somatotropine n'agirait pas par l'intermédiaire des IGF1 (Fawcett et al. 1991). Chez le ruminant, l'insuline n'a pas d'effet sur le taux d'extraction du glucose par la mamelle (Laarveld et al. 1981; Tesseraud et al. 1992). Le jeûne réduit la vitesse maximum du transport du glucose (Threadgold et Kuhn, 1984) sans doute en diminuant le nombre de transporteurs ou en modifiant leur orientation dans la membrane ou leur redistribution dans la cellule (Prosser, 1988).

**Figure 2**  
**Le glucose**

**a : Glucose, différences artérioveineuses et taux artériels**

**b : Glucose, Extraction et débit plasmatique mammaire**



#### *les précurseurs des matières grasses*

Les différences artérioveineuses d'acétate, de  $\beta$ -hydroxybutyrate, d'AGNE et de triglycérides sont des fonctions linéaires de leurs concentrations artérielles (figures 3a, b, c, d). Les taux moyens d'extraction de l'acétate, du  $\beta$ -hydroxybutyrate, des AGNE et des triglycérides sont respectivement de 63, 20, 39 et 54%. Le prélèvement de l'acétate et du  $\beta$ -hydroxybutyrate par la mamelle se fait à la fois par diffusion et par des transporteurs de groupements monocarboxyliques (MCT1) et de corps cétoniques. La cinétique de ces transporteurs a été étudiée au niveau du cerveau (Mooradian, 1990) ou du muscle (Wang et al. 1996) mais il ne l'a pas été au niveau mammaire. D'après l'évolution des taux d'extraction (figures 3a et 3b), il semble que leur capacité de transport soit loin d'être saturée dans des conditions physiologiques.

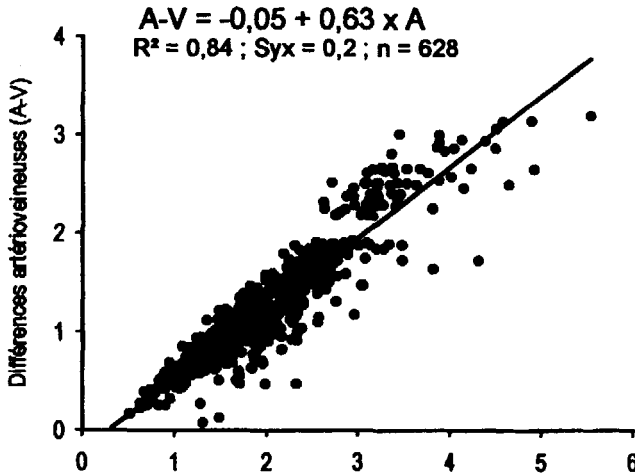
Le prélèvement des triglycérides des chylomicrons et des VLDL nécessite une hydrolyse préalable par une lipoprotéine

lipase enchâssée dans la paroi des capillaires. Là, l'hydrolyse semble s'arrêter au stade diglycérides, les acides gras libérés étant immédiatement captés par les albumines puis prélevés comme les AGNE (Moore et Christie, 1981). L'hydrolyse se poursuivrait dans l'endothélium capillaire jusqu'au stade monoglycéride, glycérol libre acide gras qui pourraient passer la membrane basolatérale (Moore et Christie, 1981). Il semble d'après les connaissances les plus récentes, que ce soit la synthèse des lipides du lait qui module l'activité de lipoprotéine lipase mammaire et non l'opposé (Neville et Picciano, 1997). Des études récentes indiquent que le taux d'extraction des AGNE est fonction de leur taux d'utilisation métabolique (Veerkamp, 1995). Encore une fois, l'extraction de ce nutriment par la mamelle ne semble pas avoir atteint son niveau de saturation (figures 3c et 3d).

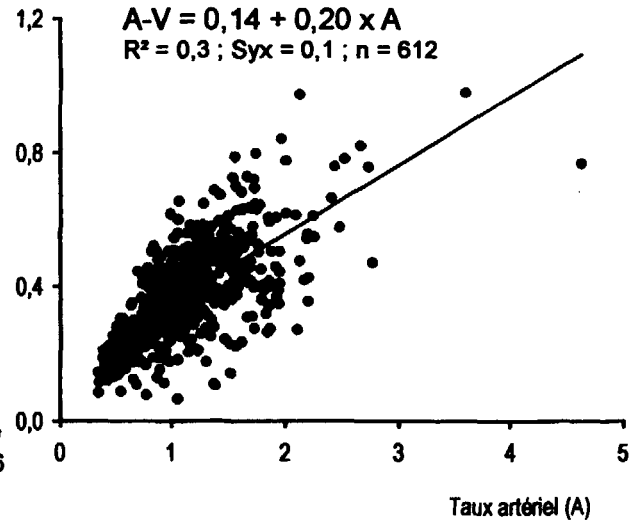
Figure 3

Relations entre les différences artérioveineuses (A-V) mammaires et les taux artériels (A) de l'acétate (a), du  $\beta$ -hydroxybutyrate (b), des AGNE (c) et des triglycérides (d). Les données corrigées d'un effet laboratoire, proviennent de la bibliographie sur vache laitière dont la liste peut être demandée à l'auteur

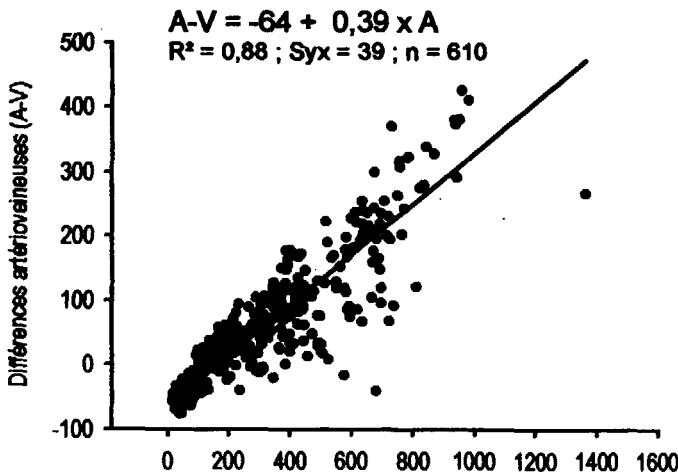
a : Acétate, mM



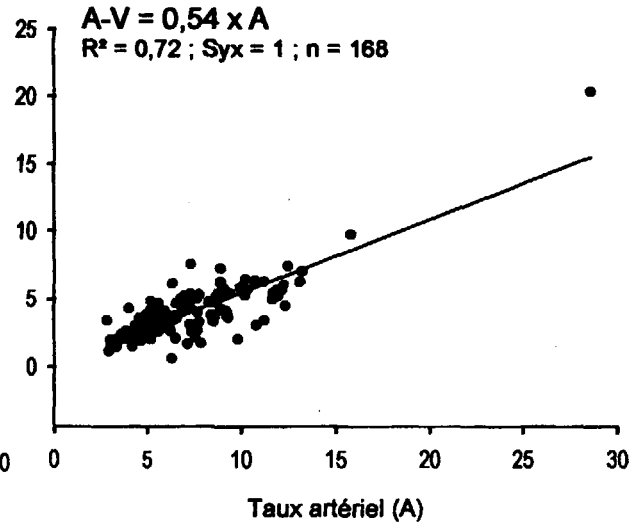
b :  $\beta$ -Hydroxybutyrate, mM



c : AGNE, mM



d : Triglycérides, mg/dl



### les acides aminés

Il existe un gradient de concentration d'acides aminés entre le plasma, le milieu intracellulaire (1 à 10 fois moins concentré que le plasma) et le lait (10 à 100 fois plus concentré que le milieu intracellulaire) (Shennan et al. 1997), ce qui nécessite l'intervention de transporteurs. Les acides aminés libres pénètrent dans les cellules grâce à un ensemble d'au moins 7 transporteurs : système L (Val, Leu, Ile, Tyr, Trp), système ASC (Met, Thr, Cys, Ser), Système A (pour Gly, Ala, Pro), système N (His, Gln, Asn), système Y+ (Lys, Arg, Orn), système «-» (Asp, Glu), système GLY (Gly) (Baumrucker, 1985). Les systèmes de transporteurs varient selon les espèces (Shennan et al. 1997). Seulement 5 de ces systèmes (A, ASC, L, Y+, «-») ont

été identifiés dans les cellules mammaires de bovins (Baumrucker, 1985; Shennan et al. 1997). La spécificité des transporteurs n'est pas stricte; certains acides aminés peuvent être transportés par plusieurs systèmes (L et ASC pour la Met), ce qui pourrait être à l'origine de leur taux d'extraction plus élevé. De plus, il peut exister des compétitions entre acides aminés pour le même transporteur (par exemple entre Lys et Arg). L'étude des cinétiques in vitro suggère que ces transporteurs travaillent in vivo largement en-dessous de leur niveau de saturation (Baumrucker, 1985). Ceci est en partie confirmé par l'étude des données de la bibliographie (Tableau 3) qui montre que pour la plupart des AAI les différences artérioveineuses suivent linéairement les évolutions des taux artériels.

Par contre, le prélèvement des AANI par la mamelle est insignifiant et totalement indépendant des taux artériels (Guinard et Rulquin, 1994). Des études d'infusion duodénale de doses croissantes d'un acide aminé montrent qu'il existe deux types d'AAI, ceux dont le prélèvement est fonction du taux artériel comme la lysine (Guinard et Rulquin, 1994), la leucine (Rulquin non publié) et qui peuvent être prélevés en excès par rapport aux quantités sécrétées dans le lait et ceux dont le prélèvement correspond, quelque soit le taux artériel, aux quantités sécrétées dans le lait comme la méthionine (Guinard et Rulquin, 1995), la phénylalanine, l'histidine (Rulquin non publié). Ces essais d'infusion ont en outre montré que les phénomènes de compétition entre acides aminés pour un même transporteur ne sont pas détectables sur une gamme de concentrations physiologiques. Le taux d'extraction des acides aminés n'est pas modifié par l'insuline (Tesseraud et al. 1992), ni par la somatotropine (Hanigan et al. 1992). La prolactine régule le système Y+ (Vina et al. 1981). Elle est indispensable à une activité optimale des systèmes A, L, et n'a pas d'effet sur le système «-» (Shennan et al. 1997).

**Tableau 3**  
**Relations entre les différentes artérioveineuses mammaires (A-V) et les taux artériels (A) des acides aminés indispensables. Relations de la forme A-V = a + b x A**

	Ordonnée à l'origine (a)	Pente (b)	R <sup>2</sup>	Ecart type résiduel
Lys	0,05	0,52	0,83	0,01
Thr	0,09	0,25	0,63	0,06
Leu	0,22	0,32	0,61	0,14
Ile	0,05	0,37	0,56	0,13
Phe	0,05	0,39	0,53	0,05
Val	0,20	0,17	0,42	0,18
His	0,08	0,14	0,21	0,06
Met	0,11	0,19	0,18	0,04
Arg	0,37	0,15	0,15	0,17

Données, corrigées pour un effet laboratoire, obtenues dans 58 essais provenant de 11 laboratoires. La liste des références bibliographiques peut être obtenue auprès de l'auteur.

## 2.3. RÉGULATIONS INTRACELLULAIRES

### 2.3.1. régulation physique

La synthèse et le transport des éléments à l'intérieur de la cellule sont sous le contrôle de régulations physiques et biochimiques. La principale régulation physique qui intervient est liée au contrôle du volume et de la pression osmotique de la cellule. La synthèse et le transport d'éléments ayant un faible pouvoir osmotique comme les lipides peut s'effectuer dans le cytoplasme sans danger pour l'intégrité de la cellule. Après avoir été synthétisées dans le réticulum endoplasmique, les matières grasses migrent sous forme de gouttelettes lipidiques vers la membrane apicale où elles sont sécrétées dans la lumière de l'alvéole en emportant avec elles une partie de cette membrane (figure 1). La synthèse et le transport de composants ayant un pouvoir osmotique plus important comme le lactose et les minéraux et à un moindre degré les protéines s'effectuent dans les vésicules Golgiennes, où temporairement et localement, la pression osmotique peut être plus élevée que dans le reste de la cellule. Ces vésicules migrent aussi vers la face apicale de la cellule en absorbant de plus en plus d'eau. Par un phénomène d'exocytose, la membrane de ces vésicules fusionne avec la membrane apicale en libérant le lactose, les protéines et les minéraux dans la lumière de l'alvéole

(figure 1). Ce confinement dans un même lieu d'éléments osmotiquement actifs fait que leurs variations ne peuvent pas être indépendantes, car la somme des pressions osmotiques doit être constante. Ainsi, il existe entre espèces des relations linéaires négatives entre les teneurs en caséines et en lactose (Davies et al. 1983) et entre la somme des teneurs en lactose et en protéines et la somme des minéraux (Na, K, Cl) (Kaufmann et Hagemester, 1987). Ces relations bien que moins nettes existent aussi intra-race (Oshima et Fuse, 1976). Ces contraintes physiques ne doivent pas être oubliées dans les tentatives de manipulation de la synthèse des constituants du lait.

### 2.3.2. régulations biochimiques

#### la synthèse des lipides

Les voies biochimiques de la synthèse des matières grasses ont été détaillées dans de nombreuses revues dont les principales et les plus récentes sont celles de (Bauman et Davis, 1974; Moore et Christie, 1981; Dils, 1983; Barber et al. 1997; Neville et Picciano, 1997). Contrairement à ce qui se passe dans les autres tissus synthétisant des lipides, la régulation de la synthèse des matières grasses dans la mamelle ne semble pas dépendre d'un contrôle endocrinien local. En effet, dans la mamelle des ruminants, la synthèse des lipides est insensible à l'insuline, aux catécholamines, au glucagon (Barber et al. 1997). Par contre, les substrats, c'est-à-dire les acides gras, semblent tenir le rôle principal dans cette régulation : une augmentation de la quantité d'acides gras circulants est associée avec une diminution de la synthèse *de novo* due à une inhibition de l'acétyl-Coa carboxylase. Ce mécanisme a été classiquement invoqué pour expliquer la diminution des acides gras moyens et l'augmentation des acides gras longs observée avec des rations riches en matières grasses ou lors de phases de mobilisation des dépôts adipeux (Journet et Chilliard, 1985). Ce même mécanisme pourrait aussi expliquer l'augmentation de la production des acides gras moyens et la diminution des acides longs observée lorsque la lipomobilisation est réduite par un apport postruminal de glucose (Lemosquet et al. 1997).

La nature des acides gras circulants peut jouer aussi un rôle dans la régulation de la synthèse des matières grasses du lait. En effet, récemment Wonsil et al. (1994) ont montré qu'il existe un parallélisme entre le flux duodénal de C18:1 *trans* et la chute du taux butyreux. Les formes *trans* de l'acide oléique semblent particulièrement inhiber l'acétyl-Coa carboxylase (enzyme qui intervient au début des réactions d'élongation) mammaire (Gaynor et al. 1994; Gaynor et al. 1996; Romo et al. 1996). Les formes *trans* peuvent être apportées directement par l'alimentation ou provenir d'une hydrogénation incomplète dans le rumen des acides gras alimentaires polyinsaturés (Wonsil et al. 1994). Ce dernier mécanisme semble être d'autant plus important que le pH du rumen atteint des valeurs faibles (Kalscheur et al. 1997). Sans que les raisons en soient connues, l'effet des acides gras *trans* semble être plus important s'il s'accompagne d'une augmentation des hormones thyroïdiennes circulantes (Gaynor et al. 1995). Pour expliquer la baisse de la synthèse *de novo* des acides gras avec les régimes riches en concentrés, Frobish et Davis (1977) ont proposé une théorie basée sur l'inhibition de l'utilisation du malonyl-CoA et de l'acétyl-CoA (chaînes de départ de l'élongation) par le méthylmalonyl-CoA produit par l'excès d'acide propionique ou une carence en vitamine B12. Cette théorie a été abandonnée à la suite des travaux de (Croom et al. 1981) et (Emmanuel et Kenelly, 1985). L'apport postruminal d'acides gras à 20 car-

bones et plus ayant 5 à 6 doubles liaisons produit une diminution du taux butyreux dont l'origine résiderait dans une inhibition de l'estérification finale des diglycérides (Léger et al. 1994).

Hormis cette dernière situation, qui est peu fréquente, tous les mécanismes précédents peuvent être impliqués dans les chutes très importantes de taux butyreux enregistrées avec des apports d'acides gras polyinsaturés (farine de poisson, tourteau de lin) et les rations de type nord-américain comprenant de fortes proportions de céréales et de matières grasses.

#### **la synthèse du lactose**

L'assemblage final du glucose et du galactose qui constitue le lactose (chapitre 1) est effectué par un complexe enzymatique formé par l' $\alpha$ -lactalbumine et la galactosyltransférase qui est enchâssée dans la paroi des vésicules Golgiennes. Des principales revues portant sur la synthèse du lactose (Ebner et Schanbacher, 1974; Kuhn, 1983), il ressort que le point le plus limitant n'est ni l'activité de la galactosyltransférase, ni la synthèse de l' $\alpha$ -lactalbumine, mais la teneur intracellulaire en glucose. Cette teneur dépend de la synthèse et de l'activité des transporteurs GLUT1. En début de lactation, la synthèse des transporteurs est plus élevée en raison d'une expression du gène plus élevée et non d'une augmentation des ARNm (Zhao et al. 1996). Par contre, en fin de lactation, l'affinité des transporteurs pour le glucose diminue, car il y a beaucoup plus de formes partiellement ou non glycosilées (de plus faible poids moléculaire) qui ont une moindre affinité pour le glucose (Rayner, 1996; Asano et al. 1991; Asano et al. 1993). Au tarissement, l'expression du gène des GLUT1 est contre-réglée au niveau posttranscriptionnel par un mécanisme n'impliquant pas la prolactine (Camps et al. 1994).

La régulation pourrait aussi se situer au niveau de la membrane de l'appareil de Golgi, car le passage du glucose ne semble pas se faire par l'intermédiaire de pores comme cela avait été proposé par (Kuhn, 1983) mais aussi par des GLUT1 situés dans la membrane (Madon et al. 1990).

Bien que théoriquement l' $\alpha$ -lactalbumine soit en quantité largement suffisante pour assurer une activité maximale du complexe lactose synthétase (Kuhn, 1983), il existe des corrélations entre la teneur sérique de l' $\alpha$ -lactalbumine et la production de lait (Mao et al. 1991) qui laissent supposer que la quantité d' $\alpha$ -lactalbumine peut être aussi un facteur limitant de la synthèse du lactose. Chez le rat, la production de lactose peut être limitée par la synthèse de l' $\alpha$ -lactalbumine en cas de sous-nutrition protéique (Grimble et Mansaray, 1987). Entre race et pour une même race de vache il existe aussi un lien entre le potentiel laitier et la capacité à synthétiser l' $\alpha$ -lactalbumine; une corrélation entre le polymorphisme de cette protéine et le potentiel laitier a même pu être établie (Bleck et Bremel, 1993). Outre les facteurs pouvant jouer sur l'expression du gène de cette protéine, les métaux et notamment le calcium jouent un rôle très important sur la conformation et l'activité de l' $\alpha$ -lactalbumine (Brew et Grobler, 1992).

#### **la synthèse des protéines**

La synthèse des protéines est un processus complexe qui met en oeuvre l'activation de l'expression des gènes, la formation des éléments nécessaires à l'élaboration de l'équipement de transcription, de mise sous forme de micelles, de transport et de sécrétion. La régulation peut s'effectuer tout au long de cet ensemble de processus qui va du gène à la protéine excrétée dans le lait. Ces différents aspects de la synthèse des protéines du lait ont été abordés très en détail dans différentes revues (Lar-

son et Jorgensen, 1974; Mather et Keenan, 1983; Mercier et Gaye, 1983; Houdebine, 1993; Ollivier-Bousquet, 1993), nous ne ferons ici que rappeler les éléments principaux de régulation qui peuvent intervenir dans la chaîne d'événements. La prolactine au niveau du noyau active la transcription des gènes et favorise la stabilisation des ARNm, son action sur la transcription est amplifiée par les glucocorticoïdes (Houdebine, 1993). In vitro, l'insuline, par un effet indirect inconnu, augmente la vitesse de transcription mais n'a pas d'effet sur la stabilité des ARNm. La progestérone s'oppose à l'augmentation de la transcription des gènes provoquée par la prolactine. Cependant les mécanismes qui contrôlent l'expression des gènes des protéines du lait ou la stabilité des ARNm ne sont encore pas totalement compris voire même inconnu (Houdebine, 1993). En outre l'AMPc, l'ocytocine, la prolactine via les métabolites de l'acide arachidonique et l'influx de calcium peuvent stimuler le transit intracellulaire de la sécrétion des caséines entre le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi et la membrane apicale (Ollivier-Bousquet, 1993). Les possibilités de jouer in vivo sur un ou plusieurs de ces mécanismes semblent cependant limitées. En effet, en lactation, l'injection de prolactine (Plaut et al. 1987; Jacquemet et Prigge, 1990) ou d'ocytocine (Nostrand et al. 1991; Ballou et al. 1993) ne modifient pas le taux protéique. Le contrôle du taux protéique par celui des influx de calcium apparaît très difficile étant donné la régulation étroite de la calcémie.

Pour augmenter la synthèse des protéines du lait il est aussi possible d'accroître la fourniture d'acides aminés (Rulquin et Vérité, 1993) ou celle d'énergie. En effet de tous les constituants du lait, les protéines sont, ceux dont la synthèse demande le plus d'énergie (Williamson et al. 1995). Dans des conditions proches de celles que l'on retrouve dans la pratique, c'est-à-dire des conditions de déficit pas trop intense, ces deux voies d'amélioration du taux protéique sont d'égale importance et complémentaires (Rulquin et Delaby, 1997). Ceci module un peu la hiérarchie des facteurs pouvant intervenir sur la synthèse des protéines qui avait été établie. D'autres facteurs sont susceptibles d'intervenir. Ainsi, il a été récemment établi, que la synthèse des protéines dans le tissu mammaire pouvait être aussi régulée par les variations de volume de la cellule (Millar et al. 1996). Ceci pourrait être à relier au fait que les cellules épithéliales aplaties par la pression du lait stocké dans la lumière des alvéoles ne contiennent pas de prolactine, et que quand ces cellules retrouvent leur volume, de la prolactine peut être localisée dans le noyau, le cytoplasme et la membrane basale (Ollivier-Bousquet, 1993). Ces dernières remarques nous amènent tout naturellement à examiner la possibilité d'un rétrocontrôle des produits accumulés dans le lait sur la synthèse intracellulaire.

#### **2.4. RÉTROCONTRÔLE DE LA SYNTHÈSE DU LAIT**

L'idée d'un rétrocontrôle de la sécrétion et peut-être de la synthèse du lait occasionné par son accumulation dans la mamelle est assez ancienne et provient de l'observation des effets de la fréquence de traite sur la production laitière. Chez la vache habituée à un intervalle de traite de 12 heures, le débit sanguin mammaire reste pratiquement constant entre les deux traites (Guinard et Rulquin, 1994). Chez la chèvre, sur un intervalle de traite de 36 heures, le débit sanguin mammaire diminue très nettement 19 heures après la traite au moment où la sécrétion de lait s'arrête et où les jonctions étanches entre les cellules épithéliales s'ouvrent (Stelwagen et al. 1994). Ce contrôle peut être exercé par des facteurs physiques comme l'augmentation de la pression intramammaire. En effet, expérimentalement, Pearl et al.

(1973) ont montré que le débit sanguin mammaire décroissait linéairement en fonction de l'augmentation de la pression intramammaire. Cet effet est long à s'établir et il semble avoir une origine nerveuse (Pearl et al. 1973). A plus court terme, le débit sanguin ne semble pas être l'élément qui limite la synthèse du lait, car Maltz et al. (1984) obtiennent une augmentation de la production laitière de 15 % sans modification du débit sanguin mammaire en effectuant des traites toutes les heures. La possibilité d'un contrôle de la sécrétion du lait par inhibiteur chimique présent dans le lait avait été évoquée dès 1971 par Linzell et Peaker (1971). Une série d'expériences résumées dans la revue de Wilde (1990) ont permis de confirmer cette hypothèse et ont abouti à l'isolement d'une fraction des protéines du lactosérum appelé «facteur inhibiteur de lactation» (FIL) (Wilde et al. 1995) qui serait à l'origine de cette inhibition. Pour agir le FIL doit être en contact avec les cellules sécrétrices. Son mode d'action n'est pas encore clairement établi ; il est peut-être en relation avec la synthèse du lactose, car le taux de lactose augmente de façon notable lorsque le nombre de traites passe de deux à quatre (Hillerton et al. 1990). Il est sûr que l'établissement de ce rétrocontrôle n'est pas indépendant des conditions d'alimentation, car quand les animaux sont en bilan énergétique négatif l'augmentation de la fréquence de traite est sans effet (Blatchford et Peaker, 1983). De plus l'importance de ce rétrocontrôle varie en fonction de la quantité de lait qui reste dans les alvéoles. Ainsi chez les vaches, la possibilité à supporter une augmentation de l'intervalle de traite sans perte de production s'accroît avec leur capacité de stockage du lait dans la citerne (Knight et al. 1994; Stelwagen et Knight, 1997).

Ces différents niveaux de contrôle peuvent agir simultanément et il serait souhaitable de les hiérarchiser. Cela reste très difficile

à faire, car ces facteurs ont été analysés séparément et nous manquons de données expérimentales pour établir un classement. Les réponses à une question simple comme «Pourquoi une vache produit plus de lait qu'une autre ? » tiennent plus de la philosophie que de l'expérimentation. D'après les résultats de l'imagerie médicale utilisée sur chèvre, des effets des injections de GH, de l'augmentation de fréquence de traite que nous avons vu précédemment, il est certain que le nombre de cellules est un élément-clé de la réponse, mais est-il le seul ? Pour le savoir, il faudrait pouvoir mesurer ce paramètre chez une vache de façon répétée, ce qui est malheureusement impossible actuellement.

## CONCLUSIONS

Les éléments de régulation de la synthèse des constituants du lait sont nombreux et n'agissent certainement pas isolément comme nous avons tendance à le présenter par souci de simplification. Pour l'instant, il semble possible de dégager les points qui peuvent être limitants. L'élément qui paraît le plus sûr est que l'extraction des nutriments n'est pas un point limitant *in vivo*. Agir sur le débit sanguin mammaire n'est pas forcément un moyen d'accroître la production laitière. La synthèse des constituants du lait peut être souvent limitée par la concentration des précurseurs qui lui arrivent. Le rétrocontrôle par le lait accumulé existe, mais son importance doit être relativisée en fonction des autres facteurs. Cependant il est toujours aussi difficile de dire si c'est le métabolisme mammaire qui dirige le métabolisme général ou si c'est l'opposé. La réalité se situe certainement entre ces deux extrêmes et il est déraisonnable de soutenir une thèse plus que l'autre, mieux vaut chercher à les intégrer toutes les deux.

## RÉFÉRENCES

- AMARAL D.M., VEENHUIZEN J.J., DRACKLEY J.K., COOLEY M.H., MCGILLIARD A.D., YOUNG J.W., 1990. *J. Dairy Sci.*, 73, 1244-1254.
- AMARAL-PHILLIPS D.M., MCGILLIARD A.D., LINDBERG G.L., VEENHUIZEN J.J., YOUNG J.W., 1993. *J. Dairy Sci.*, 76, 752-761.
- ANNISON E.F., 1983. In MEPHAM T.B. (Editor), *Biochemistry of lactation*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands. 399-435.
- ANNISON E.F., BICKERSTAFFE R., LINZELL J.L., 1974. *J. Agric. Sci. (Camb.)*, 82, 87-95.
- ASANO T., KATAGIRI H., TAKATA K., LING J.L., ISHIHARA H., INUKAI K., TSUKUDA K., KIKUCHI M., HIRANO H., YAZAKI Y., OKA Y., 1991. *J. Biol. Chem.*, 266, 24632-24636.
- ASANO T., TAKATA K., KATAGIRI H., ISHIHARA H., INUKAI K., ANAI M., HIRANO H., YAZAKI Y., OKA Y., 1993. *FEBS*, 324, 258-261.
- BACKWELL F.R.C., BEQUETTE B.J., WILSON D., METCALF J.A., FRANKLIN M.F., BEEVER D.E., LOBLEY G.E., MACRAE J.C., 1996. *Am. J. Physiol.*, 271, R955-R960.
- BALDWIN J.A., HORTON G.M.J., WOHLT J.E., PALATINI D.D., EMANUELE S.M., 1993. *Small Rum. Res.*, 12, 125-132.
- BALLOU L.U., BLECK J.L., BREMEL R.D., 1993. *J. Dairy Sci.*, 76, 1544-1549.
- BARBER M.C., CLEGG R.A., TRAVERS M.T., VERNON R.G., 1997. *Biochim. Biophys. Acta*, 1347, 101-126.
- BAUCHART D., 1993. *J. Dairy Sci.*, 76, 3864-3881.
- BAUMAN D.E., DAVIS C.L., 1974. In LARSON B.L., SMITH V.R. (Editors), *Lactation. A comprehensive treatise*. Academic Press, INC. London, England. 31-75.
- BAUMRUCKER C.R., 1985. *J. Dairy Sci.*, 68, 2436-2451.
- BEQUETTE B.J., BACKWELL F.R.C., CALDER A.G., METCALF J.A., BEEVER D.E., MACRAE J.C., LOBLEY G.E., 1997. *J. Dairy Sci.*, 80, 2842-2853.
- BERNABÉ J., RULQUIN H., CAUDAL J.P., DUVÉRE J., 1988. *Reprod. Nutr. Dev.*, 28, 205-206.
- BICKERSTAFFE R., ANNISON E.F., LINZELL J.L., 1974. *J. Agric. Sci. (Camb.)*, 82, 71-85.
- BLATCHFORD D.R., PEAKER M., 1983. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 68, 315-318.
- BLECK G.T., BREMEL R.D., 1993. *J. Dairy Sci.*, 76, 2292-2298.
- BREW K., GROBLER J.A., 1992. In FOX P.F. (Editor), *Developments in dairy chemistry. Vol 1. Proteins*. Applied Science Publishers London, England. 189-229.
- CAMPS M., VILARO S., TESTAR X., PALACIN M., ZORZANO A., 1994. *Endocrinology*, 134, 924-934.
- CANT J.P., DEPETERS E.J., BALDWIN R.L., 1993. *J. Dairy Sci.*, 76, 762-774.
- CANT J.P., MCBRIDE B.W., 1995. *J. Dairy Res.*, 62, 405-422.
- CAPUCO A.V., AKERS R.M., SMITH J.J., 1997. *J. Dairy Sci.*, 80, 477-487.
- CASSE E.A., RULQUIN H., HUNTINGTON G.B., 1994. *J. Dairy Sci.*, 77, 3296-3303.
- CHAIYABUTR N., FAULKNER A., PEAKER M., 1980. *Res. Vet. Sci.*, 28, 291-295.

## RÉFÉRENCES

- CHAIYABUTR N., FAULKNER A., PEAKER M., 1980. *Biochem. J.*, 186, 301-308.
- CHAIYABUTR N., FAULKNER A., PEAKER M., 1980. *Res. Vet. Sci.*, 28, 291-295.
- CHAIYABUTR N., FAULKNER A., PEAKER M., 1983. *Br. J. Nutr.*, 49, 159-165.
- CHILLIARD Y., 1993. *J. Dairy Sci.*, 76, 3897-3931.
- CHOUNG J.J., CHAMBERLAIN D.G., 1993. *Br. J. Nutr.*, 69, 103-115.
- CLARK J.H., SPIRES H.R., DERRIG R.G., BENNINK M.R., 1977. *J. Nutr.*, 107, 631-644.
- CROOM W.J., BAUMAN D.E., DAVIS C.L., 1981. *J. Dairy Sci.*, 64, 649-654.
- DAVICCO M.J., ROUFFET J., DURAND D., LEFAIVRE J., BARLET J.P., 1993. *J. Bone Miner. Res.*, 8, 1519-1524.
- DAVIES D.T., HOLT C., CHRISTIE W.W., 1983. In MEPHAM T.B. (Editor), *Biochemistry of lactation*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands. 71-117.
- DAVIS A.J., FLEET I.R., GOODE J.A., HAMON M.H., WALKER F.M., PEAKER M., 1979. *J. Physiol.*, 288, 33-44.
- DAVIS S.R., COLLIER R.J., 1985. *J. Dairy Sci.*, 68, 1041-1058.
- DAVIS S.R., COLLIER R.J., MCNAMARA J.P., HEAD H.H., CROOM W.J., WILCOX C.J., 1988. *J. Anim. Sci.*, 66, 80-89.
- DAVIS S.R., COLLIER R.J., MCNAMARA J.P., HEAD H.H., SUSSMAN W., 1988. *J. Anim. Sci.*, 66, 70-79.
- DELOUIS C., DJIANE J., HOUEBINE L.M., TERQUI M., 1980. *J. Dairy Sci.*, 63, 1492-1513.
- DHONDT G., HOUVENAGHEL A., PEETERS G., VERSCHOOTEN F., 1973. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 204, 89-104.
- DILS R.R., 1983. In MEPHAM T.B. (Editor), *Biochemistry of lactation*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands. 141-157.
- EBNER K.E., SCHANBACHER F.L., 1974. In LARSON B.L., SMITH V.R. (Editors), *Lactation. A comprehensive treatise*. Academic Press, INC. London, England. 77-113.
- EMMANUEL B., KENNELLY J.J., 1985. *J. Dairy Sci.*, 68, 751-754.
- FAULKNER A., PEAKER M., 1987. Page 535 In NEVILLE M.C., DANIEL C.W. (Editors), *The mammary gland. Development, regulation, and function*. Plenum Press, London, England. 535-562.
- FAULKNER A., THOMSON E.M., BASSETT J.M., THOMSON G.E., 1980. *Br. J. Nutr.*, 43, 163-170.
- FAWCETT H.A.C., BALDWIN S.A., FLINT D.J., 1991. *Biochem. Soc. Trans.*, 20, 17S.
- FLEET I.R., MEPHAM T.B., 1985. *J. Dairy Res.*, 52, 229-237.
- FORSYTH I.A., 1983. In MEPHAM T.B. (Editor), *Biochemistry of lactation*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands. 309-349.
- FOWLER P.A., KNIGHT C.H., CAMERON G.G., FOSTER M.A., 1990. *J. Reprod. Fertil.*, 89, 367-375.
- FROBISH R.A., DAVIS C.L., 1977. *J. Dairy Sci.*, 60, 268-273.
- GAYNOR P.J., ERDMAN R.A., TETER B.B., CAPUCO A.V., WALDO D.R., 1996. *J. Dairy Sci.*, 79, 1590-1595.
- GAYNOR P.J., ERDMAN R.A., TETER B.B., SAMPUGNA J., CAPUCO A.V., WALDO D.R., HAMOSH M., 1994. *J. Dairy Sci.*, 77, 157-165.
- GAYNOR P.J., WALDO D.R., CAPUCO A.V., ERDMAN R.A., DOUGLASS L.W., TETER B.B., 1995. *J. Dairy Sci.*, 78, 2008-2015.
- GRIMBLE R.F., MANSARAY Y.K.C., 1987. *Ann. Nutr. Metab.*, 31, 179-184.
- GUINARD J., RULQUIN H., 1994. *J. Dairy Sci.*, 77, 3304-3315.
- GUINARD J., RULQUIN H., 1994. *J. Dairy Sci.*, 77, 3565-3576.
- GUINARD J., RULQUIN H., 1994. *Ann. Zootech.*, 43, 302.
- GUINARD J., RULQUIN H., 1995. *J. Dairy Sci.*, 78, HANIGAN M.D., CALVERT C.C., DEPETERS E.J., REIS B.L., BALDWIN R.L., 1992. *J. Dairy Sci.*, 75, 161-173.
- HARTMANN P.E., KRONFELD D.S., 1973. *J. Dairy Sci.*, 56, 896-902.
- HARTMANN P.E., LASCELLES A.K., 1965. *Aust. J. Biol. Sci.*, 18, 1025-1034.
- HEAP R.B., FLEET I.R., FULLERTON F.M., DAVIS A.J., GOODE J.A., HART I.C., PENDLETON J.W., PROSSER C.G., SILVESTER L.M., MEPHAM T.B., 1989. In HEAP R.B., PROSSER C.G., LAMMING G.E. (Editors), *Biotechnology in growth regulation*. Butterworth & Co. London, England. 73-83.
- HEEKIN M.M., COLLIER R.J., CATON D., SIMERL N.A., 1980. *J. Anim. Sci.*, 51 (Suppl. 1), 283.
- HILLERTON J.E., KNIGHT C.H., TURVEY A., WHEATLEY S.D., WILDE C.J., 1990. *J. Dairy Res.*, 57, 285-294.
- HOCQUETTE J.F., BALAGE M., FERRÉ P., 1996. *Proc. Nutr. Soc.*, 55, 221-226.
- HOUEBINE L.M., 1993. In MARTINET J., HOUEBINE L.M. (Editors), *Biologie de la lactation*. INSERM, INRA Paris, France. 350-365.
- HOUVENAGHEL A., PEETERS G., 1974. *Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys.*, 17, 437-446.
- HUHTANEN P., MIETTINEN H., YLINEN M., 1993. *J. Dairy Sci.*, 76, 1114-1124.
- HURTAUD C., RULQUIN H., 1994. In INSTITUT DE L'ÉLEVAGE (Editor), *ACTA*, Paris, France. 109-112.
- JACQUEMET N., PRIGGE E.C., 1990. *J. Dairy Sci.*, 73, 3433-3438.
- JENNESS R., 1974. In LARSON B.L., SMITH V.R. (Editors), *Lactation. A comprehensive treatise*. Academic Press, INC. London, England. 3-107.
- JOURNET M., CHILLIARD Y., 1985. *Bull. Tech. C. R. Z. V. Theix, I. N. R. A.*, 60, 13-23.
- KALSCHUR K.F., TETER B.B., PIPEROVA L.S., ERDMAN R.A., 1997. *J. Dairy Sci.*, 80, 2104-2114.
- KAUFMANN W., HAGEMEISTER H., 1987. In GRAVERT H.O. (Editor), *Dairy-cattle production*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands. 107-171.
- KEYS J.E., CAPUCO A.V., AKERS R.M., DJIANE J., 1989. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 6, 311-319.
- KING K.R., GOODEN J.M., ANNISON E.F., 1985. *Aust. J. Biol. Sci.*, 38, 23-31.
- KJAERGAARD P., 1968. *Acta Vet. Scand.*, 9, 180-181.
- KNIGHT C.H., FRANCE J., BEEVER D.E., 1994. *Livest. Prod. Sci.*, 39, 129-137.
- KNIGHT C.H., WILDE C.J., 1993. *Livest. Prod. Sci.*, 35, 3-19.
- KRONFELD D.S., RAGGI F., RAMBERG C.F., 1968. *Am. J. Physiol.*, 215, 218-227.
- KUHN N.J., 1983. In MEPHAM T.B. (Editor), *Biochemistry of lactation*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands. 351-379.
- KUHN N.J., 1983. In MEPHAM T.B. (Editor), *Biochemistry of lactation*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands. 159-176.
- LAARVELD B., CHRISTENSEN D.A., BROCKMAN R.P., 1981. *Endocrinology*, 108, 2217-2221.
- LARSON B.L., JORGENSEN G.N., 1974. In LARSON B.L., SMITH V.R. (Editors), *Lactation. A comprehensive treatise*. Academic Press, INC. London, England. 115-146.

## RÉFÉRENCES

- LEMOUQUET S., RIDEAU N., RULQUIN H., FAVERDIN P., SIMON J., VÉRITÉ R., 1997. *J. Dairy Sci.*, 80, 2513-2522.
- LÉGER C., SAUVANT D., HERVIEU J., TERNOIS F., 1994. *Ann. Zootech.*, 43, 297
- LINZELL J.L., 1966. *Circulat. Res.*, 18, 745-754.
- LINZELL J.L., 1967. *J. Physiol.*, 190, 347-357.
- LINZELL J.L., 1974. In LARSON B.L., SMITH V.R. (Editors), *Lactation. A comprehensive treatise*. Academic Press, INC., London, England. 143-225.
- LINZELL J.L., PEAKER M., 1971. *Physiol. Rev.*, 51, 564-597.
- LOUGH D.S., BEEDE D.K., WILCOX C.J., 1989. *J. Anim. Sci.*, 67(Suppl. 1), 311
- MADON J., MARTIN S., DAVIES A., FAWCETT H.A.C., FLINT D.J., BALDWIN S.A., 1990. *Biochem. J.*, 272, 99-105.
- MALTZ E., BLATCHFORD D.R., PEAKER M., 1984. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 69, 127-132.
- MAO F.C., BREMEL R.D., DENTINE M.R., 1991. *J. Dairy Sci.*, 74, 2952-2958.
- MASSART-LAEN A.M., ROETS E., PEETERS G., VERBEKE R., 1983. *J. Dairy Sci.*, 66, 1445-1454.
- MATHER I.H., KEENAN T.W., 1983. In MEPHAM T.B. (Editor), *Biochemistry of lactation*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands. 231-283.
- MCDOWELL G.H., GOODEN J.M., LEENANURUKSA D., JOIS M., ENGLISH A.W., 1987. *Aust. J. Biol. Sci.*, 40, 295-306.
- MEPHAM T.B., LAWRENCE S.E., PETERS A.R., HART I.C., 1984. *Horm. Metab. Res.*, 16, 248-253.
- MERCIER J.C., GAYE P., 1983. In MEPHAM T.B. (Editor), *Biochemistry of lactation*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands. 177-227.
- METCALF J.A., SUTTON J.D., COCKBURN J.E., NAPPER D.J., BEEVER D.E., 1991. *J. Dairy Sci.*, 74, 3412-3420.
- MIETTINEN H., HUHTANEN P., 1996. *J. Dairy Sci.*, 79, 851-861.
- MILLAR I.D., LOMAX M.A., SHENNAN D.B., 1996. *Biochem. Soc. Trans.*, 24, 335S
- MOORADIAN A.D., 1990. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 122, 156-162.
- MOORE J.H., CHRISTIE W.W., 1981. In CHRISTIE W.W. (Editor), *Lipid Metabolism in Ruminant Animals*. Pergamon Press Oxford, England. 227-245.
- NEVILLE M.C., PICCIANO M.F., 1997. *Annu. Rev. Nutr.*, 17, 159-184.
- NOSTRAND S.D., GALTON D.M., ERB H.N., BAUMAN D.E., 1991. *J. Dairy Sci.*, 4, 2119-2127.
- OLLIVIER-BOUSQUET M., 1993. *INRA Prod. Anim.*, 6, 253-263.
- OSHIMA M., FUSE H., 1976. *Jap. J. Zootech. Sci.*, 47, 486-493.
- PEAKER M., 1977. *J. Physiol.*, 270, 489-505.
- PEARL S.L., DOWNEY H.F., LEPPER T.L., 1973. *J. Dairy Sci.*, 56, 1319-1323.
- PETHICK D.W., LINDSAY D.B., 1981. In GIESECKE D., DIRKSEN G., STANGASSINGER M. (Editors), *Metabolic disorders in farm animals*. Inst. für Physio., Phy. Chemie und Ernährung. München, Deutschland. 123-125.
- PLAUT K., BAUMAN D.E., AGERGAARD N., AKERS R.M., 1987. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 4, 279-290.
- POLITIS I., BLOCK E., TURNER J.D., 1990. *J. Dairy Sci.*, 73, 1494-1499.
- PROSSER C.G., 1988. *Biochem. J.*, 249, 149-154.
- PROSSER C.G., DAVIS S.R., FARR V.C., LACASSE P., 1996. *J. Dairy Sci.*, 79, 1184-1197.
- RAYNER D.V., 1996. *Proc. Nutr. Soc.*, 55, 209-219.
- REYNOLDS C.K., HUNTINGTON G.B., TYRRELL H.F., REYNOLDS P.J., 1988. *J. Dairy Sci.*, 71, 2395-2405.
- ROMO G.A., CASPER D.P., ERDMAN R.A., TETER B.B., 1996. *J. Dairy Sci.*, 79, 2005-2015.
- ROOK J.A.F., HOPWOOD J.B., 1970. *J. Dairy Res.*, 37, 193-198.
- RULQUIN H., 1983. *Reprod. Nutr. Dev.*, 23, 1029-1042.
- RULQUIN H., 1986. *Reprod. Nutr. Dev.*, 26 (1B), 347-348.
- RULQUIN H., DELABY L., 1997. *J. Dairy Sci.*, 80, 2513-2522.
- RULQUIN H., GUINARD J., VÉRITÉ R., DELABY L., 1993. In AFTAA-CAAA (Editor), *AFTAA Paris, France, Le Mans*. 1-20.
- RULQUIN H., VÉRITÉ R., 1993. In GARNSWORTHY P.C., COLE D.J.A. (Editors), *Recent advances in animal nutrition*. Nottingham Univ. Press Nottingham, England. 55-77.
- RULQUIN H., VÉRITÉ R., 1993. *Ann. Zootech.*, 42, 209
- SANO H., AMBO K., TSUDA T., 1985. *J. Dairy Sci.*, 68, 2557-2564.
- SCOTT R.A., BAUMAN D.E., CLARK J.H., 1976. *J. Dairy Sci.*, 59, 50-56.
- SENEL S.H., OWEN F.G., 1967. *J. Dairy Sci.*, 50, 327-333.
- SHENNAN D.B., MILLAR I.D., CALVERT D.T., 1997. *Proc. Nutr. Soc.*, 56, 177-191.
- SOULIER S., LEPOURRY L., STINNAKRE M.G., MERCIER J.C., VILOTTE J.L., 1997. *J. Dairy Res.*, 64, 145-148.
- STELWAGEN K., DAVIS S.R., FARR V.C., PROSSER C.G., SHERLOCK R.A., 1994. *J. Dairy Sci.*, 77, 426-432.
- STELWAGEN K., KNIGHT C.H., 1997. *J. Dairy Res.*, 64, 487-494.
- STORRY J.E., SUTTON J.D., 1969. *Br. J. Nutr.*, 23, 511-521.
- SUTTON J.D., HART I.C., BROSTER W.H., ELLIOT R.J., SCHULLER E., 1986. *Br. J. Nutr.*, 56, 181-192.
- TESSERAUD S., GRIZARD J., MAKARSKI B., DEBRAS E., BAYLE G., CHAMPREDON C., 1992. *J. Dairy Res.*, 59, 135-149.
- THOMPSON G.E., THOMSON E.M., 1972. *J. Physiol.*, 272, 187-196.
- THREADGOLD L.C., KUHN N.J., 1984. *Biochem. J.*, 218, 213-219.
- VEERKAMP J.H., 1995. *Proc. Nutr. Soc.*, 54, 23-37.
- VERNON R.G., PEAKER M., 1983. In ROOK J.A.F., THOMAS P.C. (Editors), *Nutritional physiology of farm animal*. Longman London, England. 41-113.
- VINA J.R., PUERTES I.R., VINA J., 1981. *Biochem. J.*, 200, 705-708.
- WAGHORN G.C., BALDWIN R.L., 1984. *J. Dairy Sci.*, 67, 531-544.
- WANG X., LEVI A.J., HALESTRAP A.P., 1996. *Am. J. Physiol.*, 270, H476-H484.
- WHITELAW F.G., MILNE J.S., ORSKOV E.R., SMITH J.S., 1986. *Br. J. Nutr.*, 55, 537-556.
- WILDE C.J., 1990. *J. Agric. Sci. (Camb.)*, 114, 235-238.
- WILDE C.J., ADDEY C.V., BODDY L.M., PEAKER M., 1995. *Biochem. J.*, 305, 51-58.
- WILDE C.J., HENDERSON A.J., KNIGHT C.H., BLATCHFORD D.R., FAULKNER A., VERNON R.G., 1987. *J. Anim. Sci.*, 64, 533-539.
- WILDE C.J., PEAKER M., 1996. *Br. J. Nutr.*, 75, 139-140.
- WILLIAMSON D.H., LUND P., EVANS R.D., 1995. *Proc. Nutr. Soc.*, 54, 165-175.
- WONSIL B.J., HERBEIN J.H., WATKINS B.A., 1994. *J. Nutr.*, 124, 556-565.
- ZHAO F.Q., GLIMM D.R., KENNELLY J.J., 1993. *Int. J. Biochem.*, 25, 1897-1903.
- ZHAO F.Q., MOSELEY M., TUCKER H.A., KENNELLY J.J., 1996. *J. Anim. Sci.*, 74, 183-189.