

INFLUENCE DE TRAITEMENTS A L'HORMONE SOMATOTROPE BOVINE SUR LA CROISSANCE PONDÉRALE D'AGNEAUX NORMAUX OU HYPOPHYSECTOMISÉS

A. VEZINHET et L. DAUZIER

avec la collaboration technique de E. BOUTHIER et T. CHÉRY

*Laboratoire de Recherches de la Chaire de Zootechnie,
École nationale supérieure agronomique
Centre de Recherches de Montpellier
Institut national de la Recherche agronomique*

RÉSUMÉ

Après avoir montré que la BGH était sans effet sur le gain de poids d'agneaux normaux traités de la naissance jusqu'à l'âge de 100 jours, nous avons étudié l'influence d'un traitement chronique à l'hormone somatotrope bovine chez des agneaux dont la croissance avait été arrêtée par ablation de l'hypophyse.

Dans tous les cas envisagés, le traitement a amélioré de façon très nette le gain de poids vif par rapport à des animaux hypophysectomisés non traités.

Les valeurs des gains de poids obtenues chez les hypophysectomisés traités à la BGH se sont sensiblement rapprochées de celles obtenues pour des animaux ayant subi un simulacre d'opération.

Nous avons envisagé d'autre part l'influence de reliquats hypophysaires sur le gain de poids d'agneaux hypophysectomisés traités ou non à la BGH. Il ressort de cette étude que la présence de reliquat inférieur à 30 p. 1 000 est sans importance.

Enfin, pour trois doses de BGH utilisées (1, 3 et 5 mg par kg de poids vif) la plus forte de ces doses semble manifester une certaine toxicité.

INTRODUCTION

Le contrôle hypophysaire de la croissance a été étudié chez de nombreux mammifères, le degré d'inhibition de la croissance observé après hypophysectomie variant

avec l'espèce. Chez le Cobaye, de nombreux auteurs, notamment MITCHELL *et al.* (1954), KNOBIL et GREEP, (1959) ont montré que l'hypophysectomie n'affecte pas le développement corporel. Chez le Rat (WALKER *et al.*, 1952) et le Lapin (VEZINHET, 1968 *b*) l'ablation de l'hypophyse n'entraînerait une inhibition de la croissance qu'à partir d'âges respectivement voisins de 28 et 100 jours. Enfin, chez des espèces telles que le Chat (McPHAIL, 1935), le Chien (HOUSSAY et HUG, 1923); (DANDY et REICHERT, 1938), la Souris (LOSTROH et LI, 1958), l'Agneau (VEZINHET, 1968 *a*) et le Singe (KNOBIL et GREEP, 1959) l'hypophysectomie détermine un arrêt immédiat de la croissance.

On constate également des réponses variables à des traitements chroniques à la GH selon l'espèce et l'origine de l'hormone. C'est ainsi que la GH bovine (BGH) et porcine augmentent significativement et durablement le poids et la taille des rats hypophysectomisés (BECKS *et al.*, 1949 ; PAPKOFF et LI, 1962), la BGH étant également active chez des rats normaux (EVANS *et al.*, 1948). Par contre, des GH d'Homme et de Singe ont un effet bref sur le développement corporel du Rat hypophysectomisé (LI *et al.*, 1959) tandis que des extraits hypophysaires d'Oiseaux sont sans action (HAZELWOOD et HAZELWOOD, 1961). Chez le Singe, la GH de Simiens est active, la BGH n'ayant pas d'effet (KNOBIL et GREEP, 1959). LOSTROH et LI (1958) ont montré que la Souris réagit de façon semblable au Rat à des injections de BGH. Enfin, BRUMBY (1959) a observé une action non significative d'un traitement chronique à la BGH chez la Génisse.

Chez l'Agneau où l'hypophysectomie entraîne un arrêt immédiat et durable de la croissance pondérale (VEZINHET, 1968 *a*), il n'existe aucune donnée relative à l'influence d'un traitement à l'hormone somatotrope. Dans cette étude sont rapportés les résultats obtenus chez des agneaux normaux et hypophysectomisés traités de façon chronique à la BGH.

MATÉRIEL, ET MÉTHODES

Ce travail a porté sur 53 agneaux *Mérinos d'Arles* répartis dans différents lots expérimentaux qui figurent au tableau 1. La BGH en traitement chronique est administrée par voie intramusculaire, trois fois par semaine, à la dose de 3 mg/kg de poids vif chaque fois.

En outre, sur 7 agneaux hypophysectomisés à 25 jours nous avons testé l'effet de deux autres doses de BGH : 1 et 5 mg par kg de poids vif, administrées jusqu'à 100 jours.

La survie des animaux privés d'hypophyse a été assurée par un traitement à la cortisone dans les conditions précédemment décrites (VEZINHET, 1968 *a*). Dans tous les cas l'hypophysectomie a été contrôlée histologiquement par l'examen en coupes sériées des selles turques après coloration au tétrachrome de Herlant.

Lorsque des reliquats hypophysaires ont été observés nous en avons estimé l'importance relative par rapport au volume moyen d'hypophyses d'agneaux du même âge. Nous avons cherché ensuite quelle pourrait être l'influence de ces reliquats sur l'évolution du gain de poids.

Les croissances des animaux hypophysectomisés traités à la BGH ont été comparées d'une part à des agneaux hypophysectomisés et d'autre part à des agneaux témoins ayant subi une opération simulée.

TABLEAU I

Protocole expérimental

Désignation des lots	Lots expérimentaux (Nbre d'animaux et sexe)	Nature du traitement
Lot I	Agneaux intacts 3 mâles 3 femelles	Traitement à la BGH de la naissance à 100 jours, à la dose de 3 mg par kg de poids vif, trois fois par semaine.
Lot II	Agneaux intacts 3 mâles 3 femelles	Solution saline 9 p. 1 000 de la naissance à 100 jours ⁽¹⁾ (lot témoin du lot I).
Lot III	Agneaux hypophysectomisés à 25 jours 3 mâles 3 femelles	Sans traitement. Abattage à 100 jours.
Lot IV	Agneaux hypophysectomisés à 25 jours 2 mâles 3 femelles	Traitement à la BGH de 25 à 100 jours à la dose de 3 mg par kg de poids vif, trois fois par semaine.
Lot V	Agneaux ayant subi un simulacre d'opération à 25 jours 3 mâles 2 femelles	Sans traitement, abattage à 100 jours (lot témoin des lots III et IV).
Lot VI	Agneaux hypophysectomisés à 50 jours 3 mâles 5 femelles	Sans traitement, abattage à 150 jours.
Lot VII	Agneaux hypophysectomisés à 50 jours 3 mâles 3 femelles	Traitement à la BGH de 50 à 150 jours à la dose de 3 mg par kg de poids vif, trois fois par semaine.
Lot VIII	Agneaux ayant subi un simulacre d'opération à 50 jours 2 mâles 2 femelles	Sans traitement, abattage à 150 jours (lot témoin des lots VI et VII).

⁽¹⁾ Les volumes de la solution saline injectés, étaient calculés sur la base de ceux utilisés pour la dilution de la BGH.

RÉSULTATS

Action de la GH sur les animaux normaux

Un traitement chronique à la BGH n'a eu aucun effet significatif sur le gain de poids vif d'agneaux normaux traités de la naissance à un âge de 100 jours (lot I).

On a même constaté un gain de poids vif quotidien légèrement mais non significativement inférieur à celui des animaux injectés avec une solution saline à 9 p. 1 000 (tabl. 2).

TABLEAU 2

Comparaison des gains quotidiens moyens d'agneaux traités à l'hormone de croissance bovine pendant les 100 premiers jours de la vie et de témoins injectés avec une solution saline à 9 p. 1 000

	Mâles		Femelles	
	Effectif	Gain moyen en g/j	Effectif	Gain moyen en g/j
Témoins solution saline	Lot II 3	226	3	210
Traités BGH.	Lot I 3	207	3	186

Action de GH sur les animaux hypophysectomisés

En ce qui concerne les animaux hypophysectomisés, l'examen des courbes de croissance (fig. 1) permet de constater un effet très net du traitement à l'hormone somatotrope bovine qui ne se manifeste que lorsque les agneaux sont rétablis du choc opératoire, soit environ 20 jours après l'hypophysectomie en prenant comme critère l'évolution pondérale.

En faisant abstraction de la période postopératoire, les gains de poids moyens quotidiens enregistrés entre 45 et 100 jours pour les animaux opérés à 25 jours et entre 70 et 150 jours pour les animaux opérés à 50 jours, sont plus élevés pour les animaux traités à la BGH que pour les non traités. Cet effet se manifeste pour les deux sexes (tabl. 3).

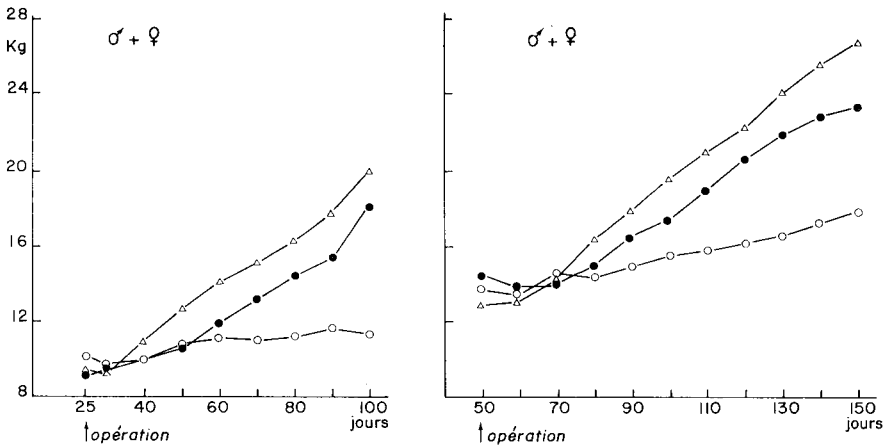


FIG. 1. — Courbes de croissance pondérale d'agneaux hypophysectomisés traités ou non à la BGH comparées à celle d'agneaux ayant subi un simulacre d'opération

- Hypophysectomisés
- Hypophysectomisés traités à la BGH
- △—△ Simulacre d'opération.

Cependant, dans tous les cas, sauf un, le gain de poids moyen des agneaux traités est resté inférieur à celui des agneaux témoins.

TABLEAU 3

Comparaison des gains de poids quotidiens moyens d'agneaux hypophysectomisés traités ou non à la BGH et de témoins ayant subi un simulacre d'opération

Période étudiée	Sexe	Gains quotidiens moyens en grammes/jour (et valeurs extrêmes)		
		Hypophysectomisés	Hypophysectomisés traités à la BGH	Simulacre d'opération
45 à 100 jours	Mâles	<i>Lot III</i>	<i>Lot IV</i>	<i>Lot V</i>
		30 <i>n</i> = 2 (13-47)	136 <i>n</i> = 3 (125-151)	161 <i>n</i> = 3 (151-178)
	Femelles	25 <i>n</i> = 3 (4-45)	148 <i>n</i> = 3 (120-167)	142 <i>n</i> = 3 (134-151)
		<i>Lot VI</i>	<i>Lot VII</i>	<i>Lot VIII</i>
70 à 150 jours	Mâles	41 <i>n</i> = 3 (25-57)	124 <i>n</i> = 3 (100-146)	182 <i>n</i> = 2 (170-195)
		Femelles	32 <i>n</i> = 5 (9-64)	105 <i>n</i> = 3 (96-120)

Effet de la dose de BGH injectée

Pour ce qui est de la dose de BGH injectée, nous avons pu constater que les agneaux hypophysectomisés à 25 jours, traités à la dose de 5 mg par kg de poids vif, jusqu'à 100 jours, ont eu entre 45 et 100 jours un gain de poids inférieur à celui des agneaux traités avec 3 ou 1 mg (tabl. 4). Il n'y a pas eu, par contre, de différence significative entre les effets produits sur le gain de poids vif, par ces deux dernières doses.

TABLEAU 4

Influence de la dose de BGH injectée sur le gain de poids quotidien moyen des agneaux hypophysectomisés entre 45 et 100 jours

Dose de BGH injectée	Nombre d'agneaux traités	Gain quotidien moyen en grammes (valeurs extrêmes)	Reliquat hypophysaire en p. 1 000
5 mg par kg de poids vif	3	57 (14 à 104)	0
3 mg par kg de poids vif	6	142 (120 à 167)	Voir tableau 5
1 mg par kg de poids vif	4	153 (125 à 183)	0

Effet des reliquats hypophysaires

Il ressort du tableau 5 que pour des reliquats hypophysaires inférieurs à 30 p. 1 000, il n'y a pas de relation nette entre l'importance du reliquat et le gain de poids vif des animaux hypophysectomisés traités ou non à la BGH, à la dose de 3 mg par kg de poids vif. Nous n'avons observé aucun reliquat chez les agneaux traités avec des doses de 5 et 1 mg par kg de poids vif (tabl. 4). Les reliquats hypophysaires éventuellement observés étaient situés à la périphérie de la selle turcique mais n'ont pas été localisés avec précision par suite de la présence de tissus cicatriciels importants.

TABLEAU 5

Influence des reliquats hypophysaires sur le gain de poids quotidien moyen d'agneaux hypophysectomisés traités ou non à l'hormone somatotrope

Lots expérimentaux	Sexe	Nombre d'animaux	Reliquats hypophysaires en p. 1 000 (1)	Gain quotidien moyen en grammes
Lot III	♂	2	0	13-47
	♀	3	0	4-25-45
Lot IV	♂	1	0	125
		1	0,7	151
		1	30	129
	♀	1	0	158
		1	3	120
1	7	167		
Lot VI	♂	2	0	41 et 57
		1	2	25
	♀	4	0	64-45-9-17
1	17	60		
Lot VII	♂	1	0	100
		1	5	120
		1	10	146
	♀	1	0	96
		1	3	120
		1	10	97

(1) Les volumes des reliquats hypophysaires ont été estimés par rapport à des volumes-témoins d'hypophysés d'animaux intacts du même âge.

DISCUSSION

Ces résultats confirment l'importance du contrôle hypophysaire sur la croissance pondérale : l'hypophysectomie détermine un net ralentissement du développement corporel des agneaux quand l'intervention a lieu dès le 25^e jour de la vie ou plus tardivement. L'hormone somatotrope bovine administrée en traitement chronique, à des animaux hypophysectomisés, est capable d'assurer à elle seule un gain de poids vif important quoique légèrement inférieur en moyenne à celui des animaux témoins ayant subi un simulacre d'opération. Dans le cas des agneaux opérés à un âge de 25 jours et traités jusqu'à 100 jours, les gains de poids sont identiques à ceux des témoins.

Mais, contrairement à ce qui avait été montré chez le Rat (BECKS *et al.*, 1949) l'hormone de croissance n'a aucun effet sur la croissance pondérale d'agneaux normaux. La spécificité de l'hormone de croissance ne peut expliquer cette absence d'effet constatée chez les animaux intacts, puisqu'elle s'est révélée active chez les animaux privés d'hypophyse.

En outre, on admet que les GH bovine et ovine ont des caractéristiques physico-chimiques voisines (PAPKOFF et LI, 1962).

Des études immunologiques ont montré des similitudes très poussées entre ces deux hormones (HAYASHIDA et LI, 1958, 1959 ; TASHJIAN *et al.*, 1965).

En ce qui concerne les doses de GH que nous avons utilisées, si les doses de 1 et 3 mg par kg de poids vif sont efficaces, celle de 5 mg semble manifester une certaine toxicité.

Les travaux réalisés à ce jour ne permettent pas de connaître avec suffisamment de précision le niveau de la sécrétion endogène de GH chez les Ovins. On note même des différences considérables entre les estimations faites par différents auteurs, notamment WALLACE (1962) et MACHLIN *et al.* (1968).

Si l'hormone de croissance bovine est capable de déterminer chez les agneaux hypophysectomisés un gain de poids vif proche de celui d'un animal témoin, la composition du croît est différente. C'est ainsi que chez les animaux normaux les dépôts adipeux sont nettement plus importants que chez les animaux hypophysectomisés traités à la BGH (VEZINHET, 1967). Si l'on compare les animaux hypophysectomisés traités à ceux non traités, on constate des différences encore plus importantes. L'hypophysectomie détermine une importante surcharge en lipides des carcasses, tandis que la BGH provoque une mobilisation lipidique qui rend les carcasses d'animaux traités particulièrement maigres.

De plus, la BGH stimule les croissances musculaire et osseuse, tandis que les animaux hypophysectomisés présentent une régression importante de ces deux types de tissus. Ces résultats sont en accord avec de nombreuses observations qui ont révélé que la GH agissait en favorisant une importante rétention azotée et en stimulant l'anabolisme protéique (VAN DYKE, 1939 ; SZEGO et WHITE, 1949 ; RUSSEL, 1955 ; KNOBIL et GREEP, 1959), en même temps qu'elle provoque une mobilisation des lipides de réserve (RABEN et HOLLENBERG, 1958 ; ENGEL *et al.*, 1958).

L'étude que nous avons réalisée demande à être complétée par la détermination

des quantités consommées d'aliments par les différents groupes expérimentaux, ceci dans le but de voir si certaines des différences enregistrées ne peuvent être en partie expliquées par des différences dans la couverture des besoins nutritionnels.

Reçu pour publication en septembre 1969.

SUMMARY

EFFECT OF B. G. H. ON THE WEIGHT GAIN OF HYPOPHYSECTOMIZED OR NORMAL LAMBS

Our investigations have shown that bovine growth hormone was ineffectual on the weight gain of normal lambs treated from 0 to 100 days of age. Further experiments were undertaken to investigate the effect of B.G.H. on hypophysectomized lambs.

In all cases, B.G.H. treatment induced an increase in weight gain as compared to control hypophysectomized lambs. The rate of gain of treated hypophysectomized lambs came very close to that of sham-hypophysectomized control animals.

Weight gain was irrespective of remaining functional pituitary cells provided that the remainders did not exceed 3 per cent in volume of the pituitary gland.

The highest of the three B.G.H. doses administered (1, 3, 5 mg per kg live weight) seemed rather poisonous.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BECKS H., ASLING G. W., SIMPSON M. E., LI C. H., EVANS H. M., 1949. The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure pituitary growth hormone. *Growth*, **13**, 175-189.
- BRUMBY P. J., 1959. The influence of growth hormone on growth in young cattle. *N. Z. J. agric. Res.* **2**, 684-690.
- DANDY W. E., REICHERT F. L., 1938. Studies on experimental hypophysectomy in dogs. *Johns. Hopkins Hosp. Bull.*, **62**, 122-158.
- ENGEL H. R., HALLMAN L., SIEGEL S., BERGENSTAL D., 1958. Effect of growth hormone on plasma unesterified fatty acid and level of hypophysectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **98**, 753.
- EVANS H. M., SIMPSON M. E., LI C. H., 1948. The gigantism produced in normal rats by injection of pituitary growth hormone. *Growth*, **12**, 15-32.
- HAYASHIDA T., LI C. H., 1958. The immunological investigation on bovine pituitary growth hormone. *Endocrinology*, **63**, 487-497.
- HAYASHIDA T., LI C. H., 1959. A comparative immunological study of pituitary growth hormone from various species. *Endocrinology*, **65**, 944-956.
- HAZELWOOD R. L., HAZELWOOD B. S., 1961. Effects of avian and rat pituitary extracts on tibia growth and blood composition. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **108**.
- HOUSSAY B.-A., HUG E., 1923. Influence des lésions infundibulo-hypothalamiques sur la croissance. *C. R. Soc. Biol.*, **89**, 51-53.
- KNOBIL E., GREEP R. O., 1959. The physiology of growth hormone: a preliminary reference to its action in the Rhesus Monkey and the « Species Specificity » problem. *Recent Prog. Horm. Res.*, **15**, 1-69.
- LOSTROH A. J., LI C. H., 1958. Effect of growth hormone and thyroxine on body weight of hypophysectomized C³H mice. *Endocrinology*, **62**, 484-492.
- LI C. H., PAPKOFF H., JORDAN C. W., 1959. Difference in biological behaviour between primates and beef on whole pituitary growth hormone. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **100**, 44-45.
- MACHLIN L. J., TAKAHASHI Y., MORINO N., HERTELENDY F., GORDON R. S., KIPNIS D., 1968. In: PECHILE A., MULLER E. E. *Growth Hormone*, 292, 305. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- MC PHAIL M. K., 1935. Hypophysectomy of the cat. *Proc. R. Soc. Ser. B.*, **117**, 45-62.
- MITCHELL M. L., GUILLEMIN R., SELYE H., 1954. The effect of somatotrophic hormone on the growth of normal and hypophysectomized guinea pigs. *Endocrinology*, **54**, 111-114.

- PAPKOFF H., LI C. H., 1962. In : DORFMAN R. I., *Methods in hormone research*, vol. 2, 671-704, Academic Press, New York.
- RABEN M. S., HOLLENBERG C. H., 1958. Effect of growth hormone on fatty acids. *J. clin. Invest.* **37**, 922.
- RUSSEL J. A., 1955. In : SMITH R. W., GAEBLER O. H., *Hypophyseal growth hormone nature and actions*, **261**, Mc GRAW HILL, New York.
- SZEGO C. M., WHITE A., 1949. The influence of growth hormone on fasting metabolism. *Endocrinology*, **44**, 150-166.
- TASHJIAN A. H., LEVINE L., WILHELM A. E., 1965. Immunochemical relatedness of porcine, bovine, ovine and primate pituitary growth hormone. *Endocrinology*, **77**, 563-573.
- VAN DYKE H. B., 1939. *The physiology and pharmacology of the pituitary body*. Vol. II, Univ. Chicago Press. Chicago.
- VEZINHET A., 1967. The influence of hypophysectomy and growth hormone on growth in the lamb., p. 39. *Excerpta Medica International Congress, séries n° 142*, Amsterdam.
- VEZINHET A., 1968 a. Effet de l'hypophysectomie sur la croissance pondérale de l'Agneau. *C. R. Acad. Sci.*, **266**, 388-390.
- VEZINHET A., 1968 b. Effet de l'hypophysectomie sur la croissance pondérale du Lapin. *C. R. Acad. Sci.*, **266**, 2348-2351.
- WALKER D. G., ASLING C. W., SIMPSON M. E., LI C. H., EVANS H. M., 1952. Structural alterations in rats hypophysectomized at six days of age and their correction with growth hormone. *Anat. Rec.*, **114**, 19-47.
- WALLACE A. L. C., 1962. Immunological estimation of sheep growth hormone. *J. Endocr.*, **24**, 171-178.
-