

Dissociation des effets du GRF₁₋₂₉ sur la prise alimentaire et la libération de GH chez le mouton

P. RIVIÈRE, L. BUÉNO, J. CHARRIER (*)

Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, I.N.R.A.

180, chemin de Tournefeuille, 31300 Toulouse, France.

() Station de Physiologie de la Croissance, I.N.R.A.,*

9. Place Viala, 34060 Montpellier.

Summary. When administered daily by intracerebroventricular route (ICV) in sheep, GRF₁₋₂₉ significantly increased (27 % ; $P < 0.05$) daily hay intake only on the first day of treatment. This transient (24 h) increase in food intake was not amplified or prolonged by simultaneous ICV treatment with a somatostatin antagonist peptide (anti-SRIF). In contrast, the increase in plasma immunoreactive GH was significantly ($P < 0.01$) potentiated by pretreatment with an anti-SRIF substance. These results suggest that the effects of GRF₁₋₂₉ on feeding behaviour were not related to the subsequent GH release.

Administré à faible dose chez le mouton, le GRF₁₋₄₄ augmente la quantité quotidienne de foin ingéré (Rivière et Buéno, 1987) ; toutefois, chez la vache laitière en production, des administrations répétées sur une longue période de GRF₁₋₄₄ ou de GRF₁₋₂₉ ne modifient pas les quantités de matière sèche ingérée. En conséquence, le présent travail se proposait de tester, chez le mouton nourri avec du foin, la persistance des effets orexigènes lors d'un traitement prolongé par administration journalière d'un analogue de synthèse, de forme réduite, le GRF₁₋₂₉. Or, des apports répétés de GRF ou de GH sont susceptibles de modifier les taux endogènes de somatostatine, reconnue anorexigène chez le rat (Morley *et al.*, 1985). Afin de préciser le rôle de la somatostatine dans le modèle retenu, nous avons de plus, pratiqué des administrations concomitantes de GRF₁₋₂₉ et d'un analogue de synthèse de la somatostatine (anti-SRIF) considéré comme un antagoniste (Fries *et al.*, 1982).

Matériel et méthodes. Quatre brebis adultes maintenues en cage à bilans et habituées à ne disposer de foin, aliment unique, qu'entre 9 et 17 h, ont reçu quotidiennement par voie intracérébroventriculaire (ICV), 15 min avant la distribution du foin, pendant 5 jours consécutifs 0,4 ml d'eau stérile uniquement (témoins) ou contenant soit du GRF₁₋₂₉ (Sanofi Recherche, France) à la dose de 400 ng.kg⁻¹, soit de l'anti-SRIF (Bachem, Suisse) à la dose de 200 ng.kg⁻¹, soit enfin du GRF et de l'anti-SRIF simultanément administrés aux doses précédentes. Dans une 2^e série d'essais, chez les mêmes animaux maintenus à jeun et munis d'un cathéter jugulaire, 5 ml de sang ont été prélevés toutes les 10 min pour évaluer par dosage radioimmunologique à l'aide de GH ovine marquée, les teneurs plasmatiques en oGH pendant les deux heures suivant l'administration centrale de GRF₁₋₂₉ à 16, 80 ou 400 ng.kg⁻¹ et celle conjointe de GRF₁₋₂₉ et d'anti-SRIF.

Résultats et discussion. Le GRF₁₋₂₉ (400 ng.kg⁻¹) provoque le 1^{er} jour de son administration une augmentation significative ($P < 0,05$) de 27 % de la quantité quotidienne de foin ingéré, identique à celle observée lors d'administration isolée de GRF₁₋₄₄ (Rivière et Buéno, 1987). Toutefois, dès le 2^e jour de traitement (fig.

1a) l'ingestion (1 110 ± 125 g) n'est pas significativement différente (P > 0,05) des valeurs témoins. La brièveté de l'effet concorde avec les données obtenues chez les vaches laitières traitées au GRF. Néanmoins, dans ce dernier cas la forte proportion de concentrés dans la ration alimentaire peut suffire à expliquer l'absence d'effet orexigène (Rivière et Buéno, 1987). Avec le régime foin, la disparition des effets ne peut être due à une élévation du taux de somatostatine puisque l'administration simultanée d'anti-SRIF ne modifie pas l'amplitude (25,2 %) et la durée (24 h) des effets du GRF (fig. 1b).

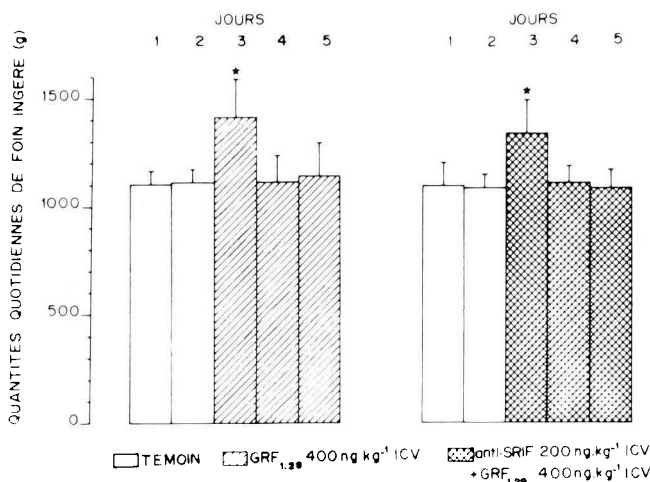


FIG. 1a

FIG. 1b

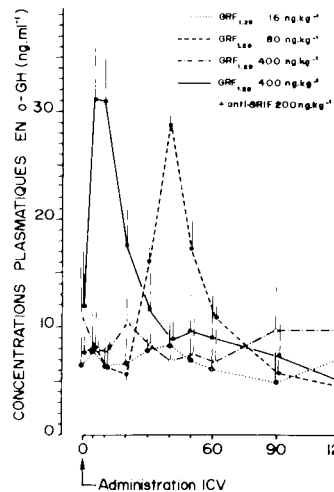


FIG. 2

FIG. 1. — Quantités quotidiennes de foin ingéré (g) après administration intracérébroventriculaire (ICV) pendant 3 jours de GRF₁₋₂₉ seul à gauche (fig. 1a) ou couplé avec de l'anti-SRIF à droite (fig. 1b) (*différence significative (P < 0,05), test Student données appariées).

FIG. 2. — Evolution des concentrations plasmatiques en oGH (ng.ml⁻¹) après administration ICV de GRF₁₋₂₉ ou de GRF₁₋₂₉ + anti-SRIF.

La dose de 80 ng.kg⁻¹ de GRF₁₋₂₉ provoque une augmentation tardive par rapport à une administration IV, mais importante (6 à 30 ng.ml⁻¹) des taux de GH. La dose orexigène de GRF₁₋₂₉ (400 ng.kg⁻¹ ne modifie pas les taux plasmatiques de base en oGH (5 à 11 ng.ml⁻¹ ; fig. 2). Cependant, couplée à de l'anti-SRIF, elle induit un accroissement intense et immédiat des concentrations de GH (fig. 2). Ces résultats concordent avec ceux de Katakami *et al.* (1986) et suggèrent que l'administration centrale de GRF provoque une augmentation immédiate des concentrations de somatostatine, proportionnelle à la dose administrée. Celle-ci serait responsable du retard dans la libération de GH pour la dose de 80 ng.kg⁻¹ et d'une inhibition totale pour la forte dose de 400 ng.kg⁻¹. La dose d'anti-SRIF utilisée (200 ng.kg⁻¹) convient pour antagoniser les effets de la somatostatine. En conclusion, ces résultats montrent que la libération de GH n'est pas responsable des effets orexigènes des GRF₁₋₂₉ et suggèrent que la libération de somatostatine n'est pas impliquée dans la limitation des effets orexigènes du GRF₁₋₂₉ lors d'administrations répétées.

Fries J. L. *et al.*, 1982. *Peptides*, **3**, 811-814.

Katakami H., Arimura A., Frohman L. A., 1986. *Endocrinology*, **118**, 1872-1877.

Morley J. E. *et al.*, 1985. *Br. Res. Bull.*, **14**, 511-519.

Rivière P., Buéno L., 1987. *Phys. Behav.*, **39**, 347-350.