



# Physiologie du sein

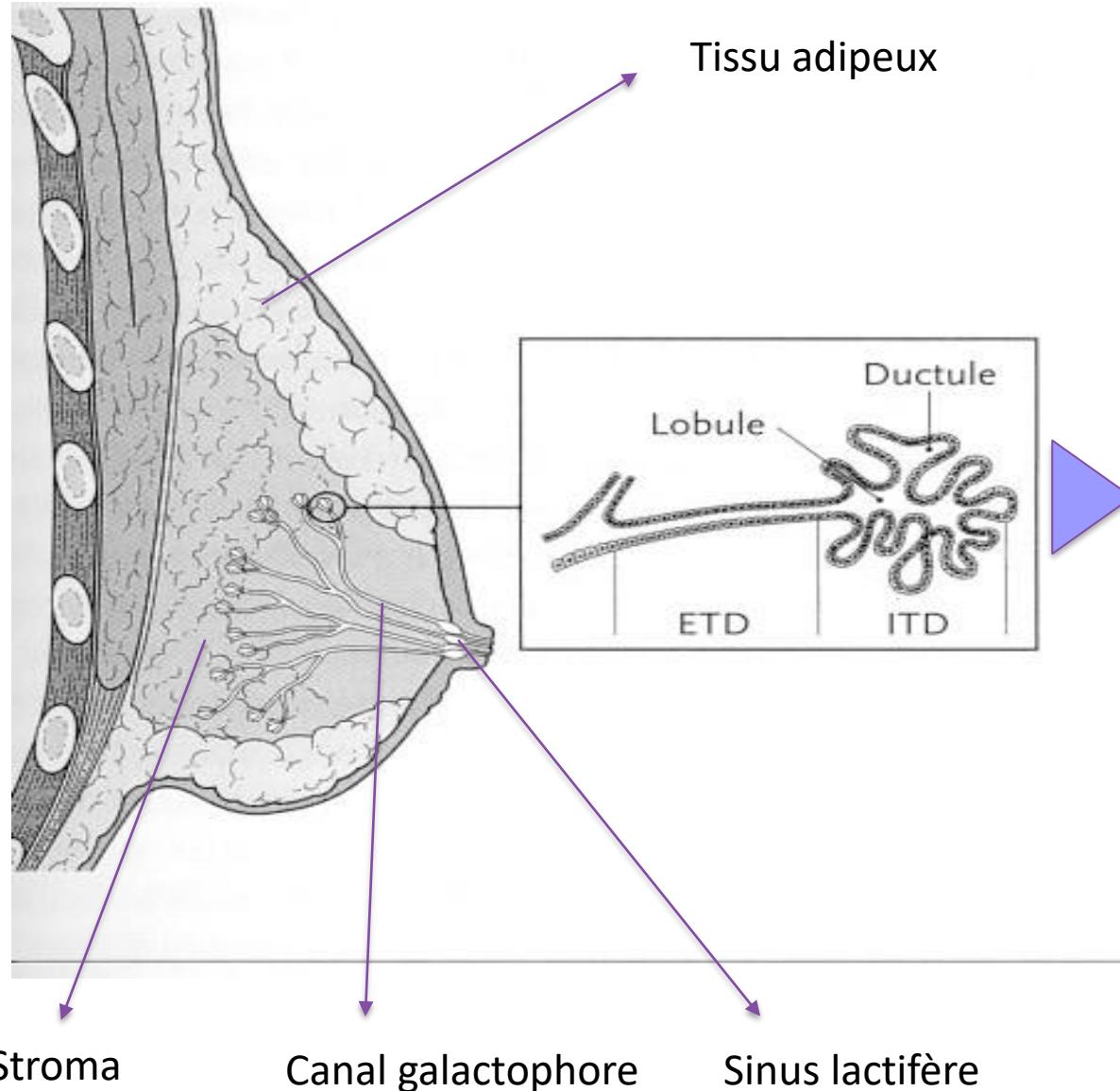
En dehors de la lactation

---

Pr Geneviève PLU-BUREAU

Unité de Gynécologie Médicale Hôpital Port-Royal, Paris  
Université de Paris

# La glande mammaire



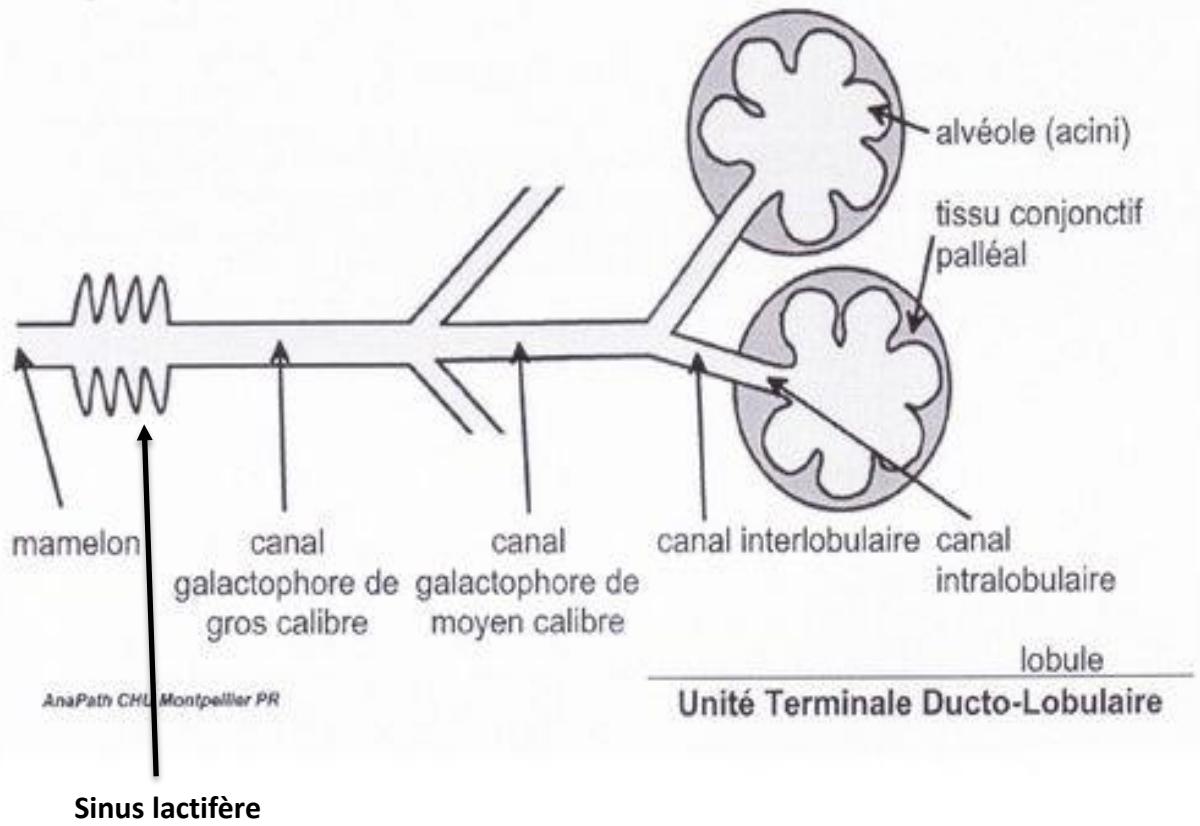
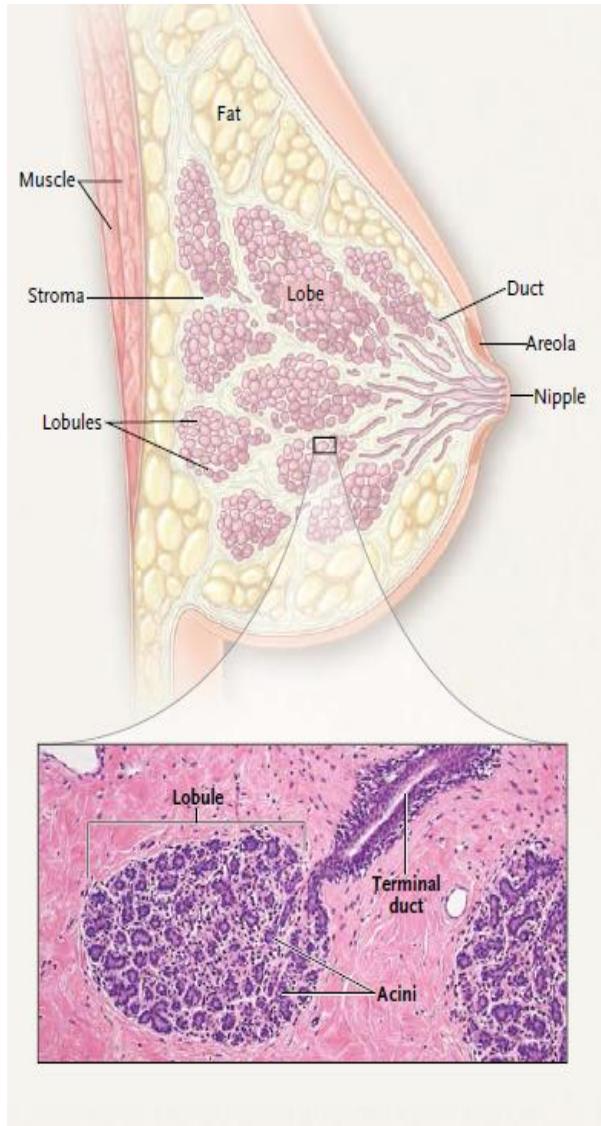
5 à 10 canaux primaires

20 à 40 canaux secondaires

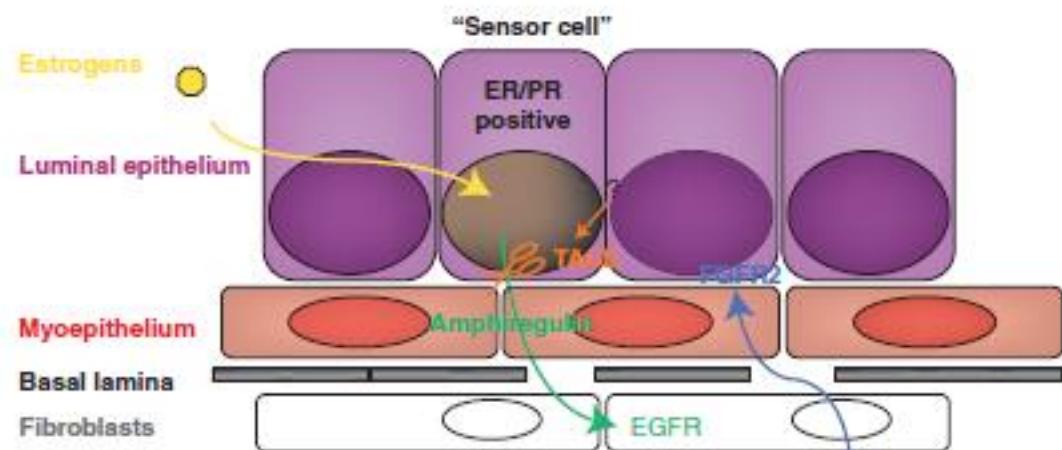
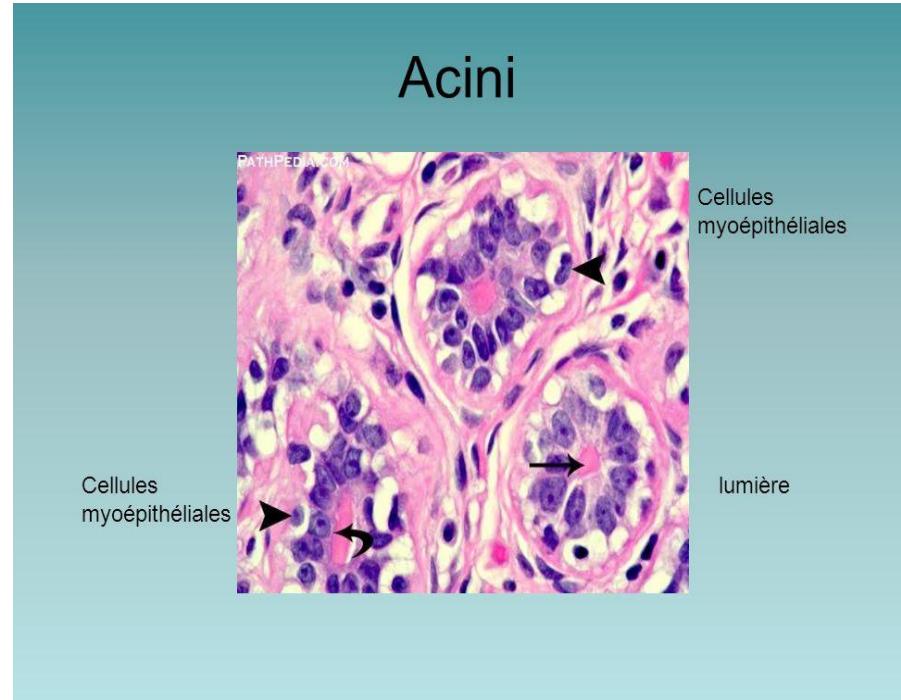
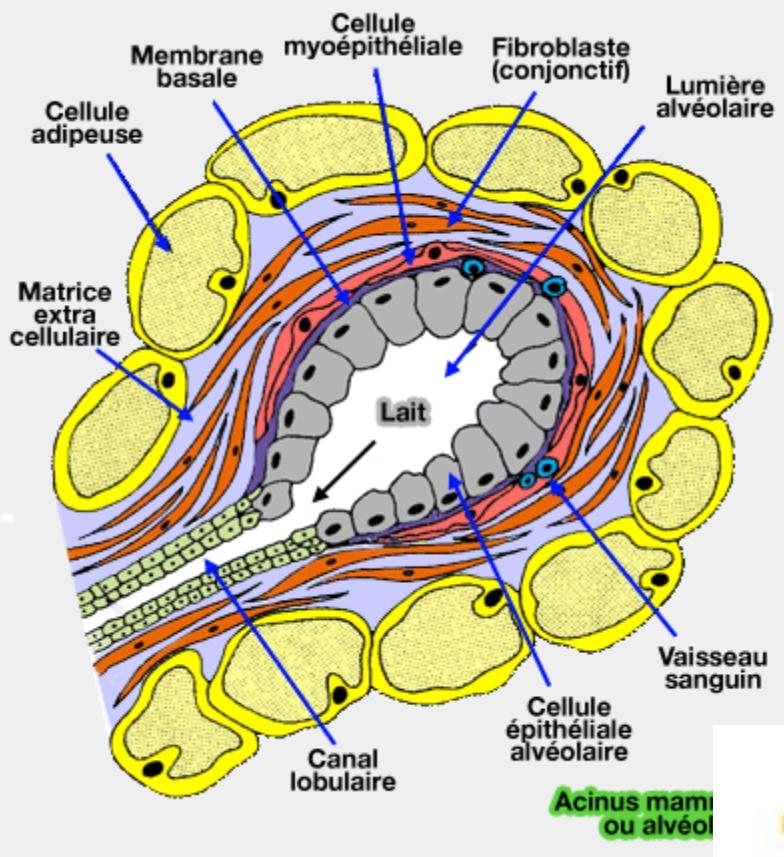
10 à 100 canaux sous segmentaires

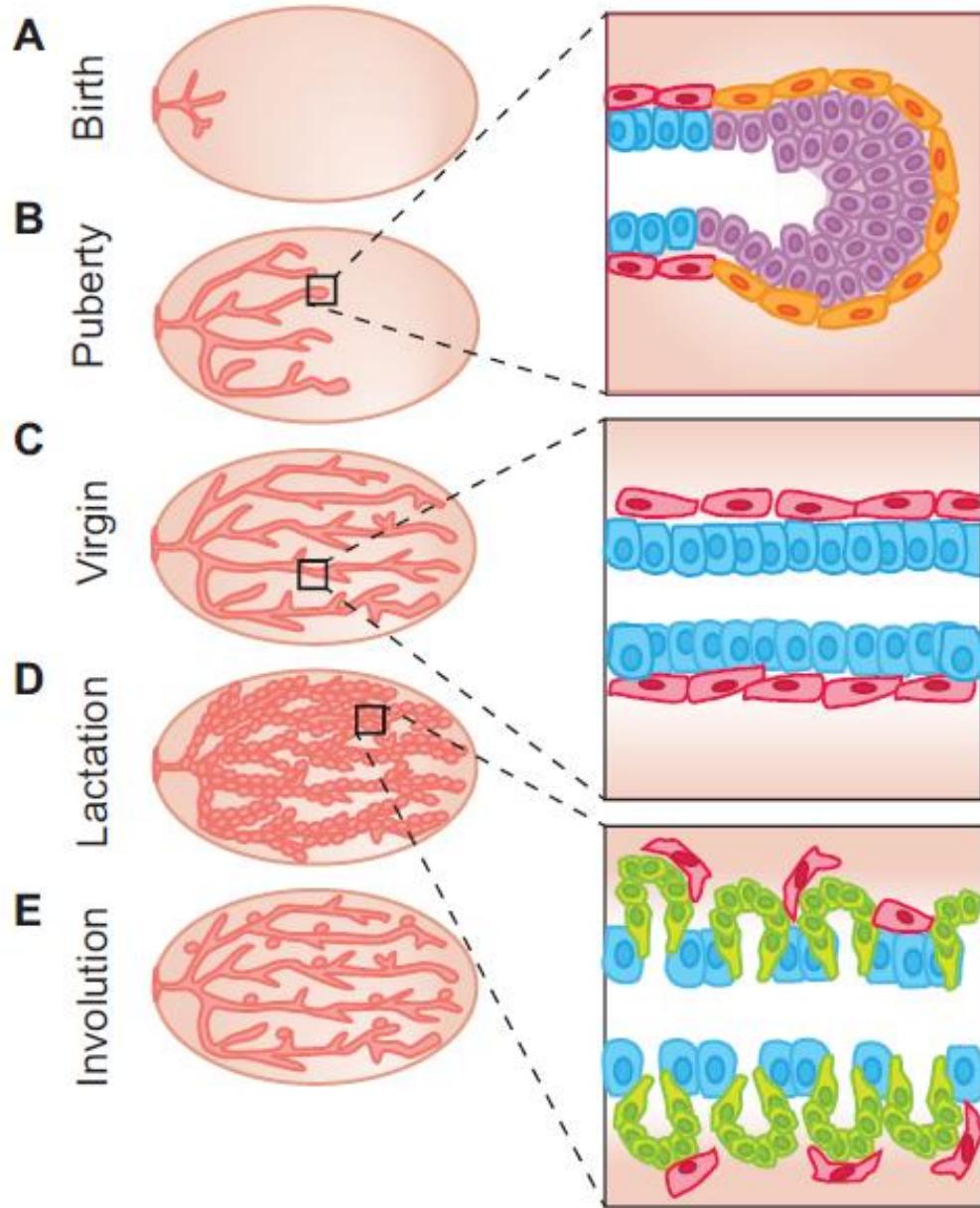
Unité terminal ducto lobulaire

# La glande mammaire



# La glande mammaire





**Key**

Alveolar cells

Epithelial cap cells

Epithelial body cells

Luminal epithelial cells

Myoepithelial cells

Inman et al 2015

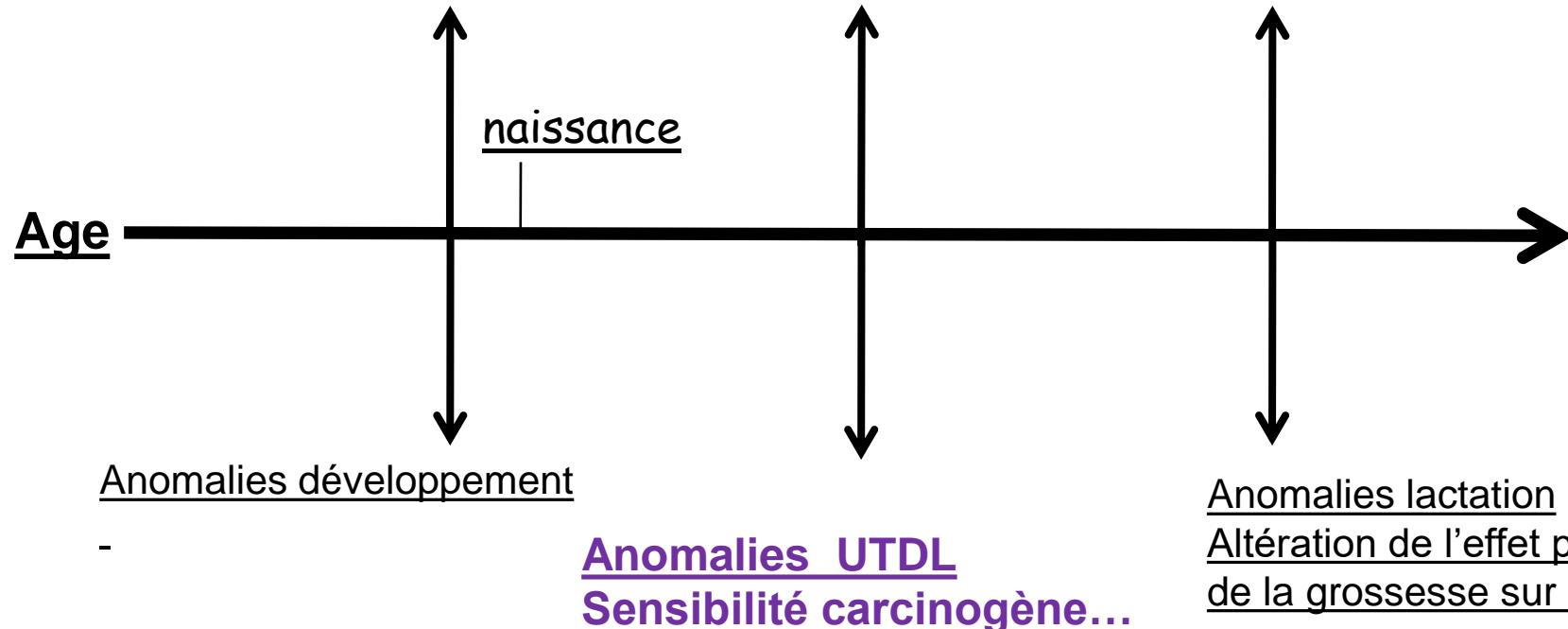
# Les périodes de susceptibilité mammaire

[Fenton et al 2006]



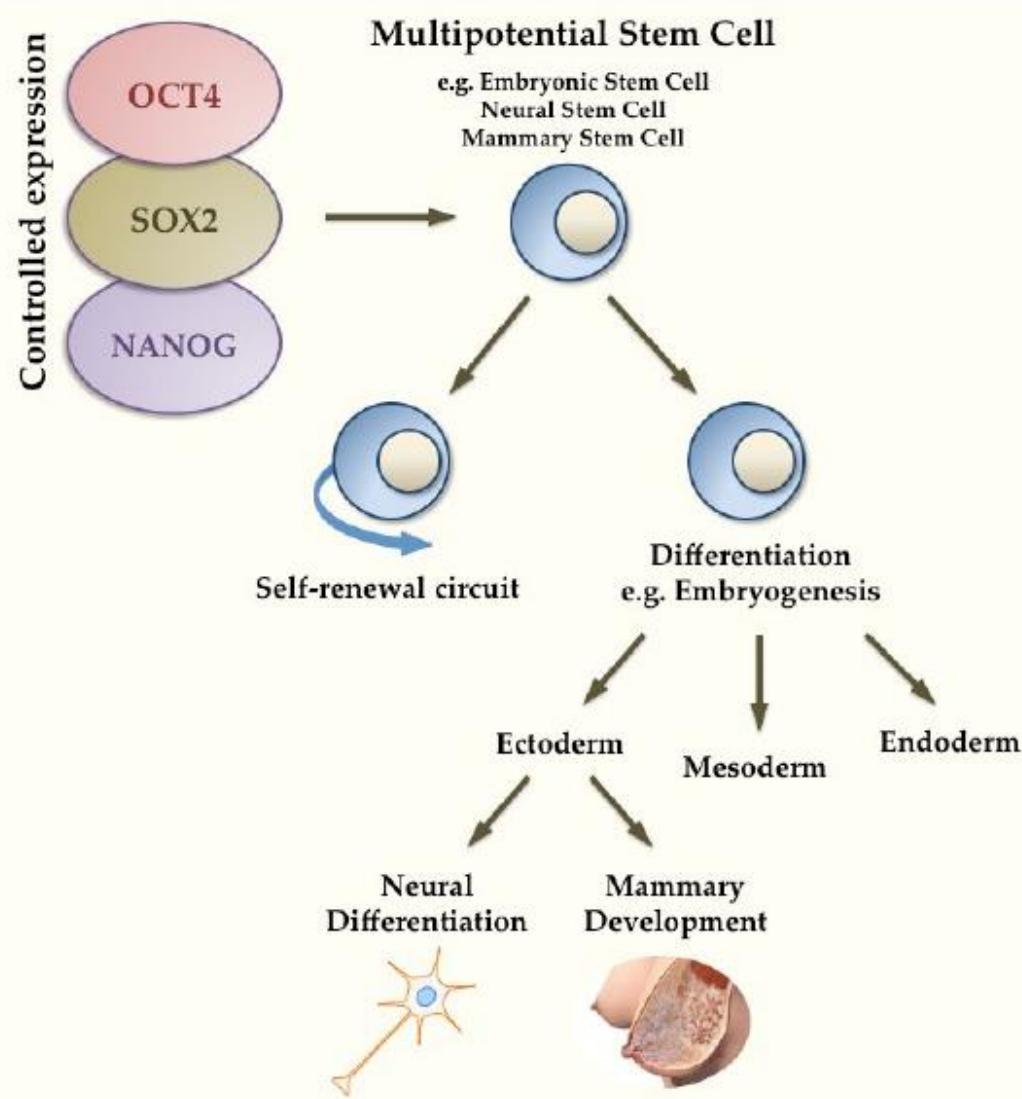
## Périodes susceptibles

### Gestation P. Néonatale



## Impacts potentiels

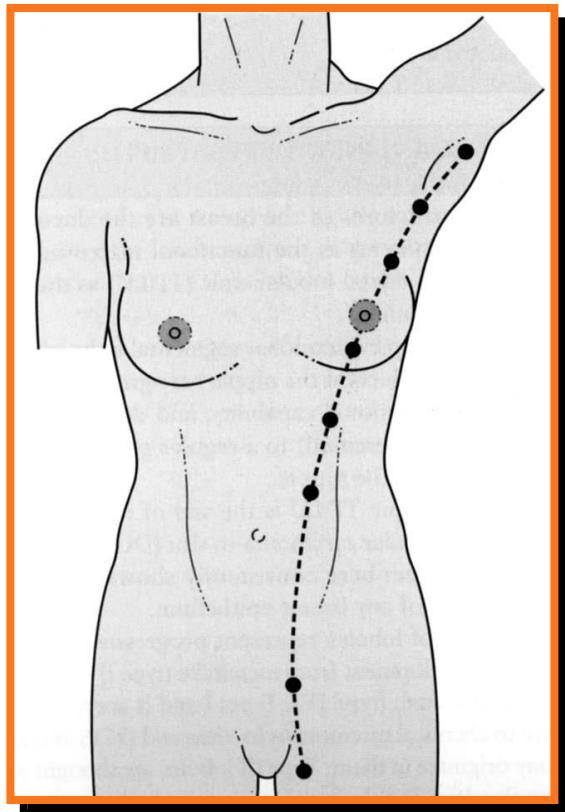
# La glande mammaire : développement embryonnaire

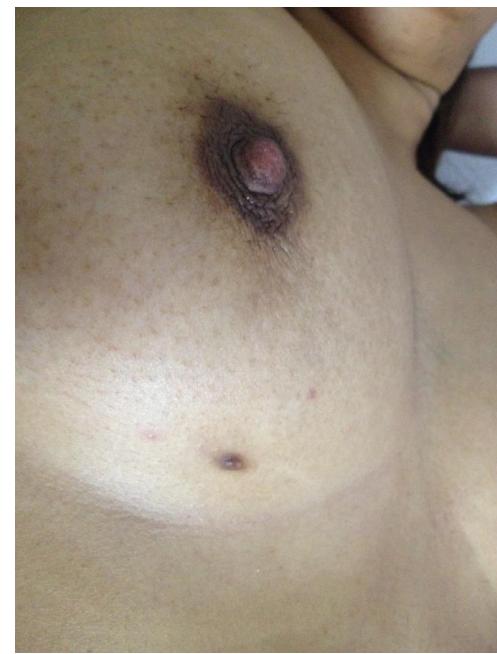
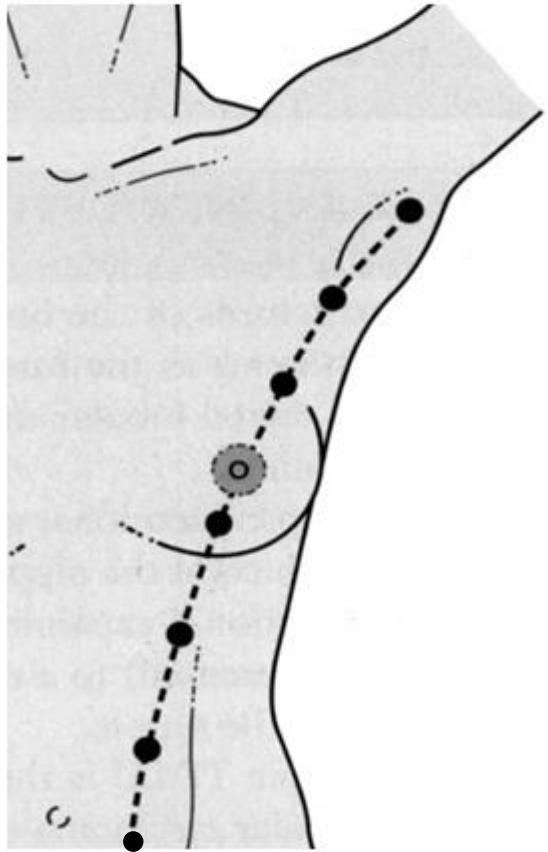


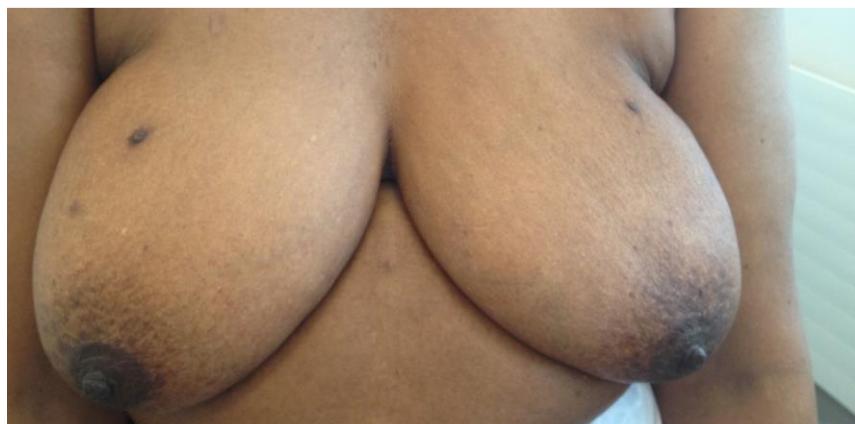
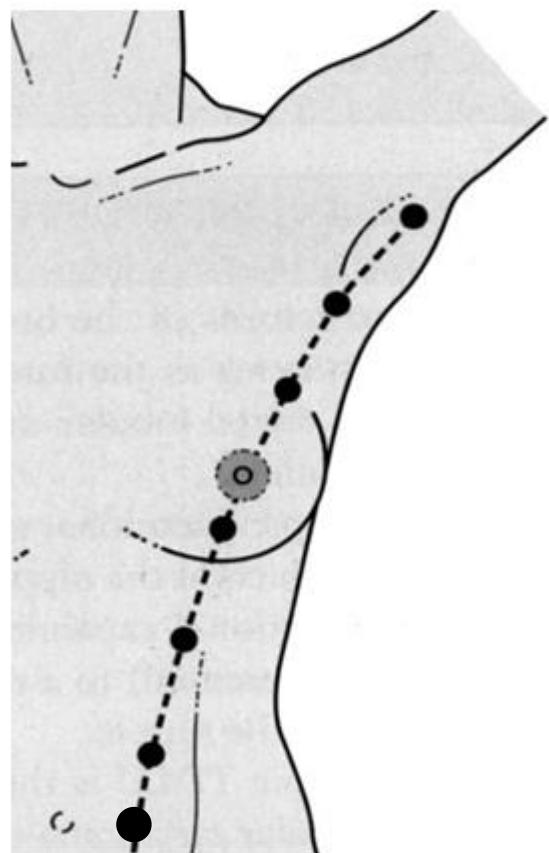
# La glande mammaire : développement embryonnaire



- **7<sup>ème</sup> s: crête mammaire primitive (ectoderme)**
- **12<sup>ème</sup> s: bourgeon mammaire**
- **13 à 20<sup>ème</sup> s : 5-9 canaux primordiaux  
vésicules à l'extrémité  
sans structure lobulaire  
croissance et différenciation du stroma**
- **24<sup>ème</sup> s : aréole**
- **La différenciation se poursuit jusqu'à la naissance.**







# Développement : période néonatale



A la naissance: développement de la glande mammaire et colostrum chez 80 à 90% des nouveau-nés

- hormones maternelles
- prolactine
- Régression spontanée après quelques semaines

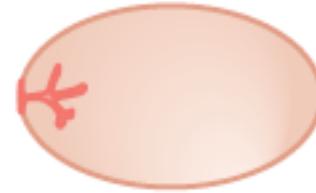
# Développement mammaire - physiologie : la puberté



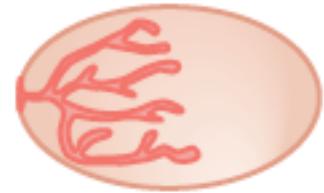
## Période pré-pubertaire

- Evolution très lente
- Apparition des canaux secondaires
- Augmentation de volume des seins = 1<sup>er</sup> signe de démarrage de la puberté
- Développement souvent asymétrique
- Hormonologie
  - Taux très faibles d'estrogènes
  - Pas de progestérone
- Croissance du tissu conjonctif et vasculaire
- Accumulation du tissu adipeux

Prepubertal



Pubertal



# Développement mammaire - physiologie : la puberté



## Période pubertaire :

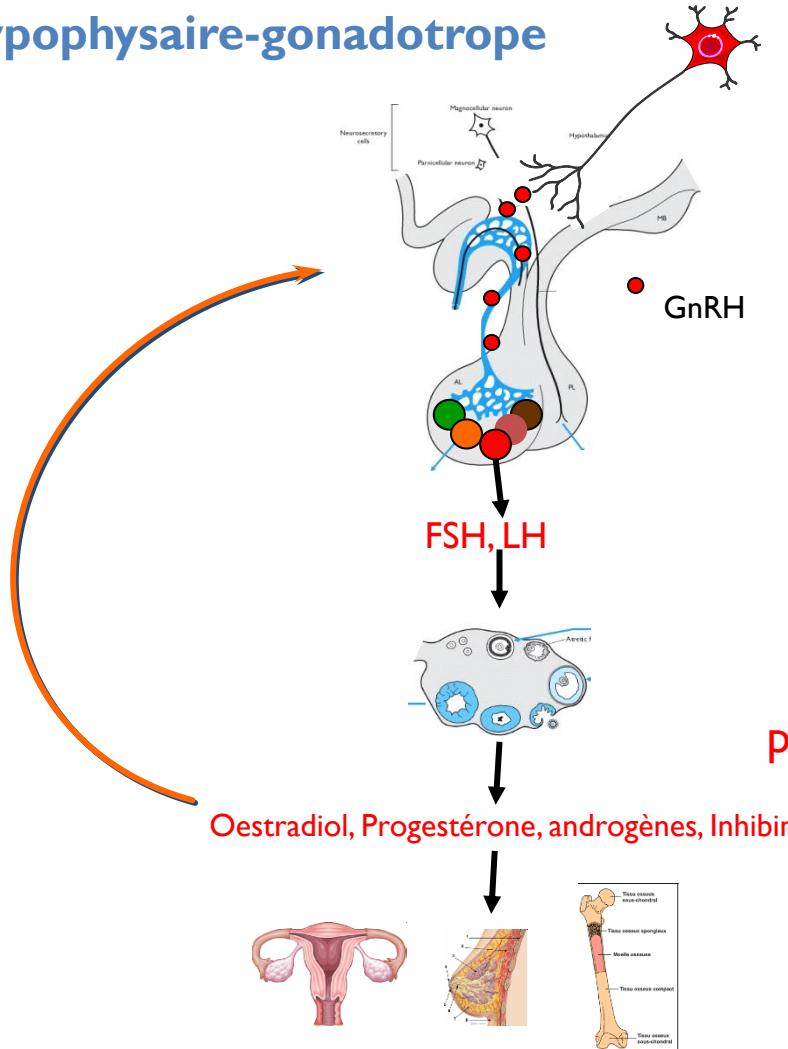
- Initiation de la puberté
  - Modification de la pulsatilité de la Gn-RH (hypothalamus) → Neuronne KISS

# Régulation endocrine : activation de l'axe



## Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope

Rétrocontrôles négatifs et positifs



Hypothalamus  
Sécrétion pulsatile de GnRH

Hypophyse  
Sécrétion pulsatile de LH

Ovaire  
Synthèse d'estradiol par les C de la granulosa (LH)

Tissus cibles: utérus, seins, os...

# Physiologie de la puberté



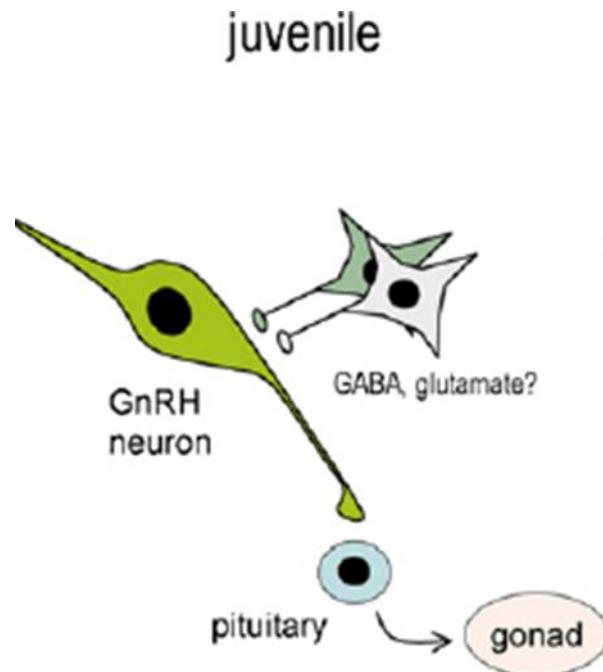
- Activation centrale de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique
  - Augmentation de la pulsatilité du GnRH au niveau de l'hypothalamus
- Physiologie mal connue
  - Facteurs nutritionnels, environnementaux et génétiques
    - Rôle des neurotransmetteurs
    - Facteurs génétiques : kisspeptin, NeurokinineB ...
    - Facteurs métaboliques : leptine, insuline, ghréline

# Activation de l'axe gonadotrope:

## Rôle des neurotransmetteurs



- Neurotransmetteurs
  - Enfance: voies inhibitrices prédominantes (GABA)



# Activation de l'axe gonadotrope:

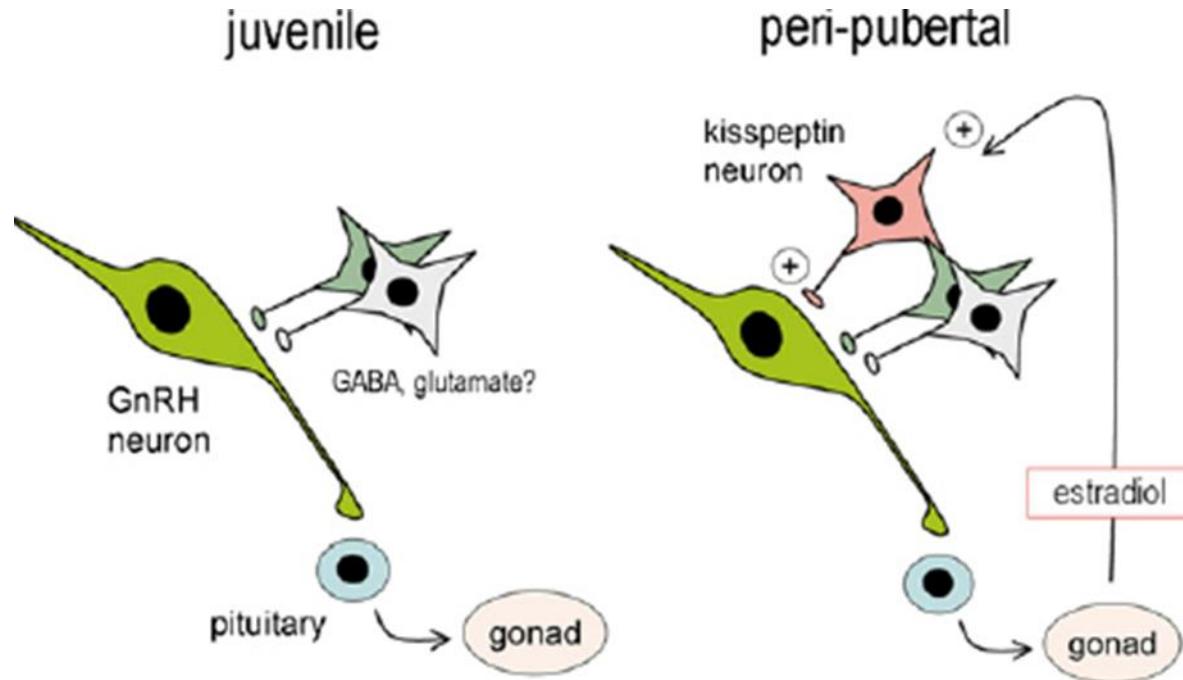
## Rôle des neurotransmetteurs



- Neurotransmetteurs

- Enfance: voies inhibitrices prédominantes (GABA)
- Puberté: **levée de l' activité inhibitrice** (GABA) et augmentation de l'activité activatrice (catécholamines et glutamate)

→ Sécrétion pulsatile de GnRH

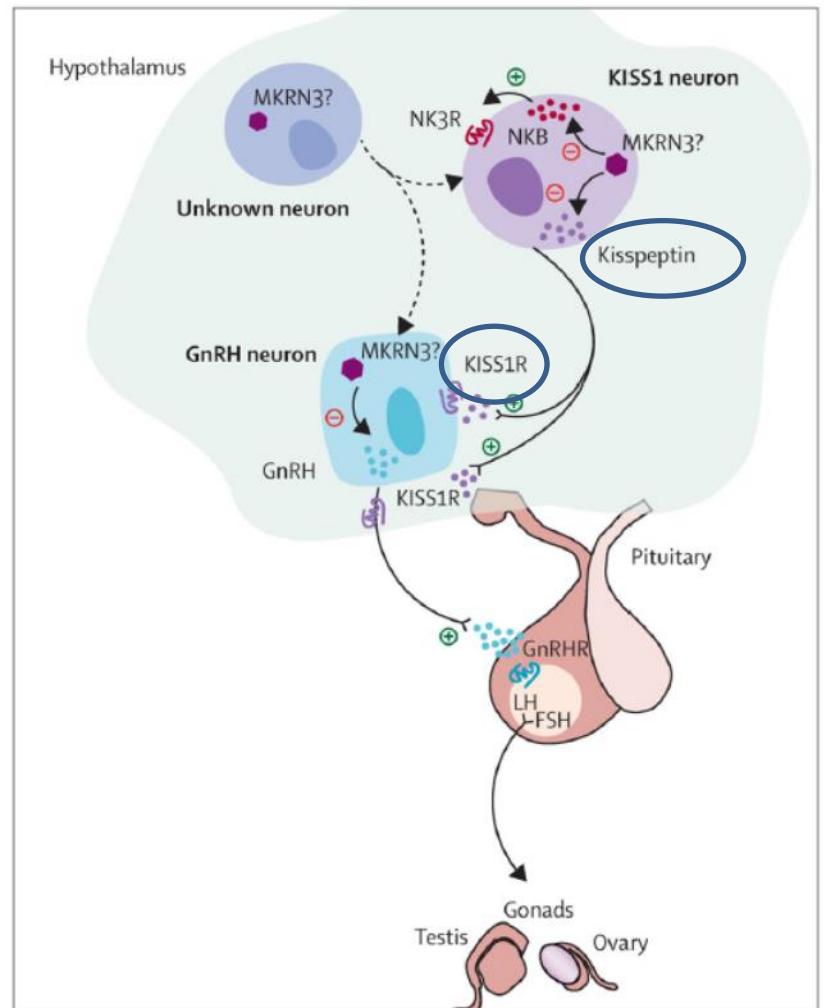


# Activation de l'axe gonadotrope:

## Facteurs génétiques

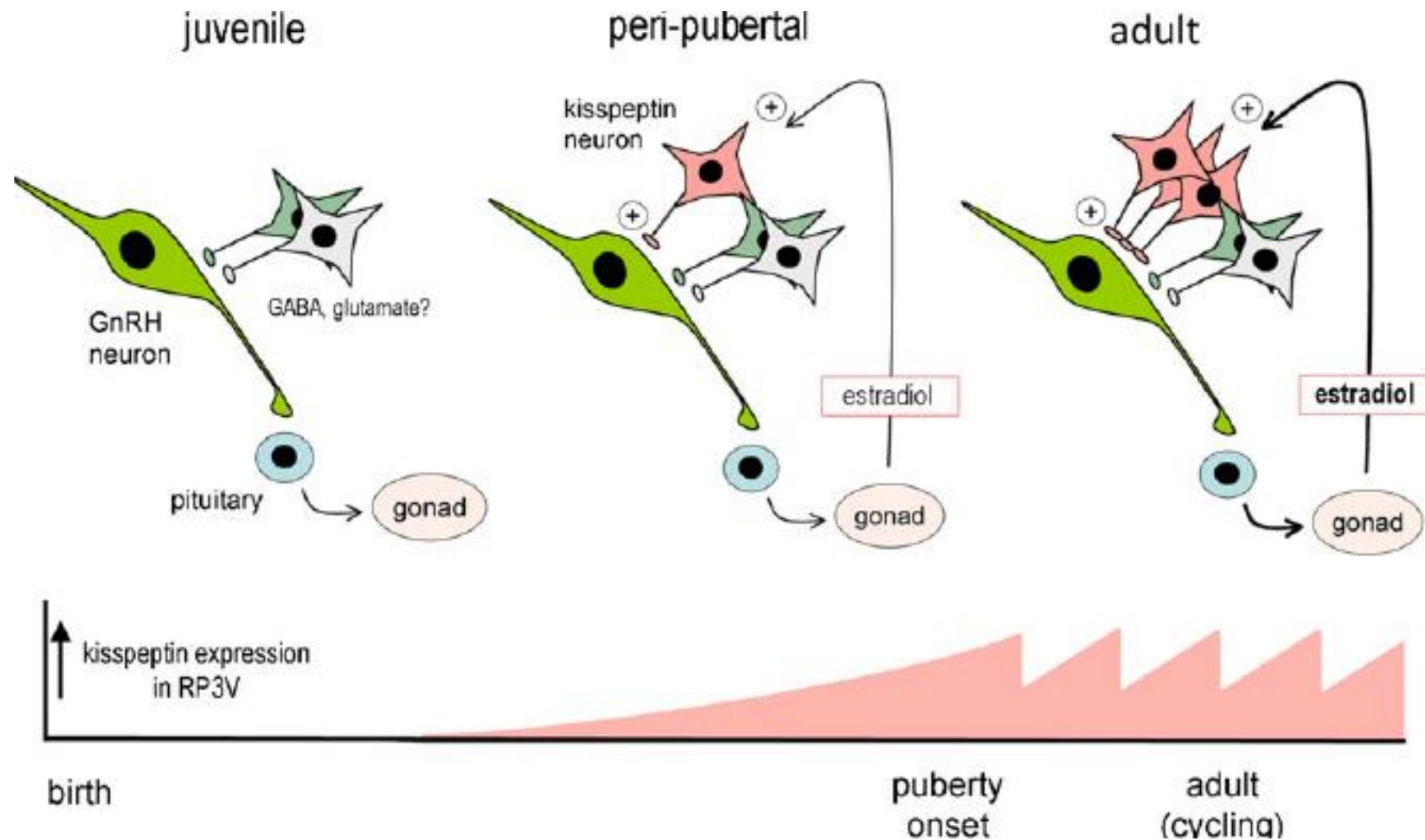


- Système Kisspeptin
  - Acteur majeur
  - Système très important dans l'initiation de la puberté découvert en 2003
  - Contribue à l'activation et la régulation de la sécrétion de GnRH
  - Le récepteur KISSR ou GpR54 est retrouvé à la surface des neurones à GnRH
  - Si on administre du Kiss → libération de LH et FSH
  - Les neurones à Kiss expriment à leur surface le récepteur à la Leptine (*lien avec les facteurs métaboliques*)



Abreu, Lancet 2017

# Système Kisspeptine

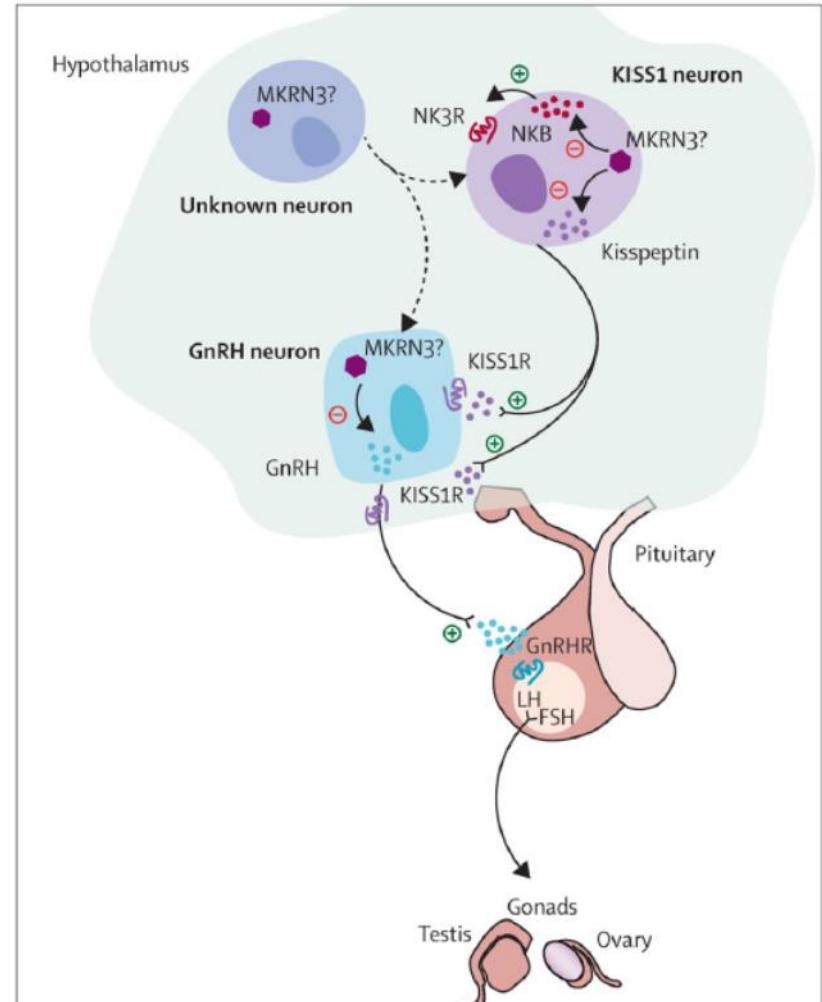


# Activation de l'axe gonadotrope:

## Facteurs génétiques



- Système Tachykinines
  - Neurokinine B (NKB)
  - TAC3 /TACR3
  - Initiation de la puberté (2009)
  - Activation de l'axe
  - Via le système KISS probablement
- MKRN3 ?
  - Identification via méthode de séquençage du génome
  - Rôle inhibiteur du GnRH
  - A suivre
- Autres gènes candidats
  - LIN33B ....
  - Identifier via genome wide association



# Activation de l'axe gonadotrope:

## *Facteurs métaboliques*



- Leptine
- Insuline
- GHréline

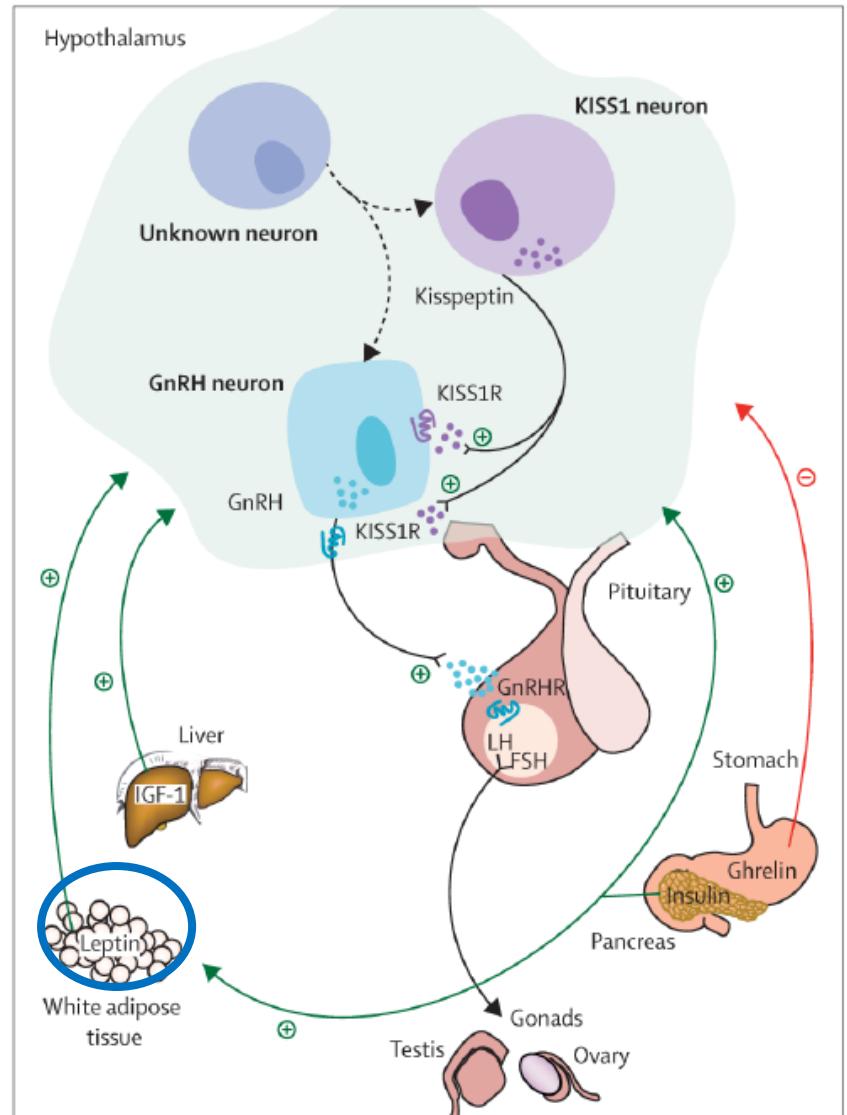
# Activation de l'axe gonadotrope:

## Facteurs métaboliques



- **Leptine**

- « hormone de satiéte »
- Sécrétée par le tissu adipeux
- Corrélée à la masse grasse
- Signal métabolique (réserve énergétique) → axe reproductif
- Nécessaire à la puberté
- Mutation → hypo-hypo
- TT par leptine → puberté, cycles

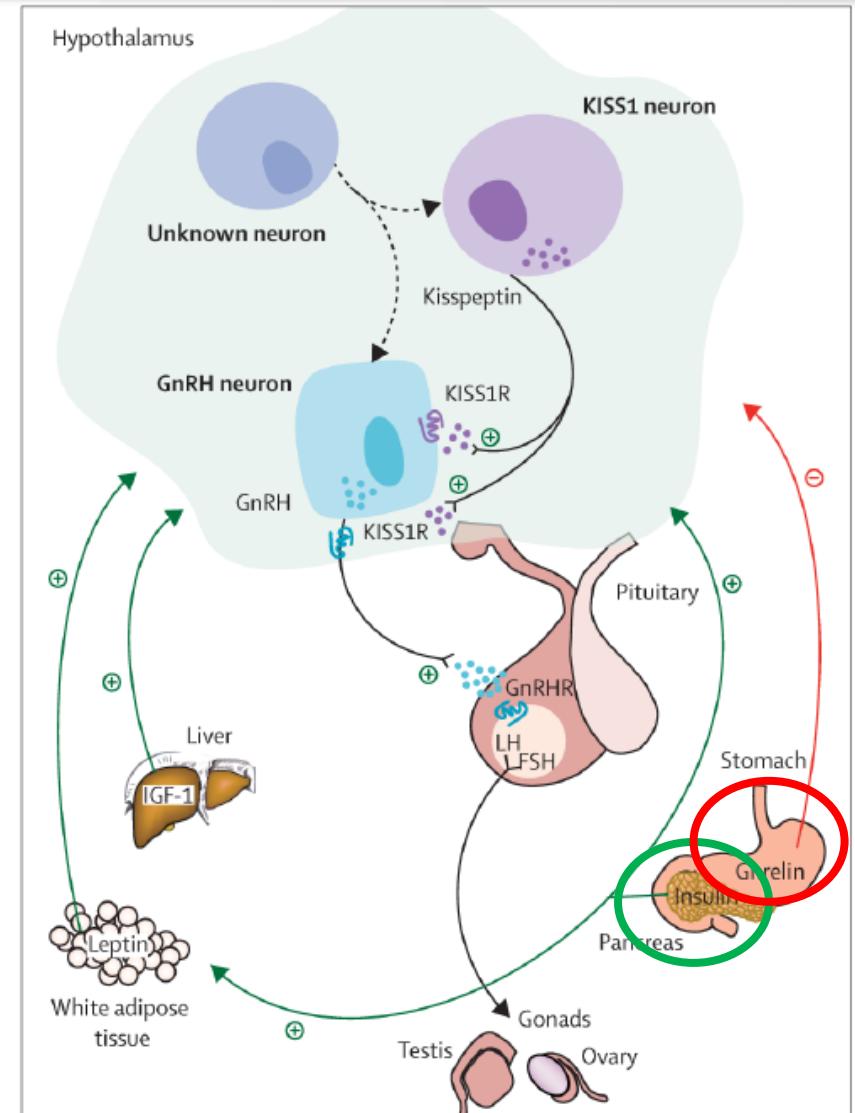


# Activation de l'axe gonadotrope:

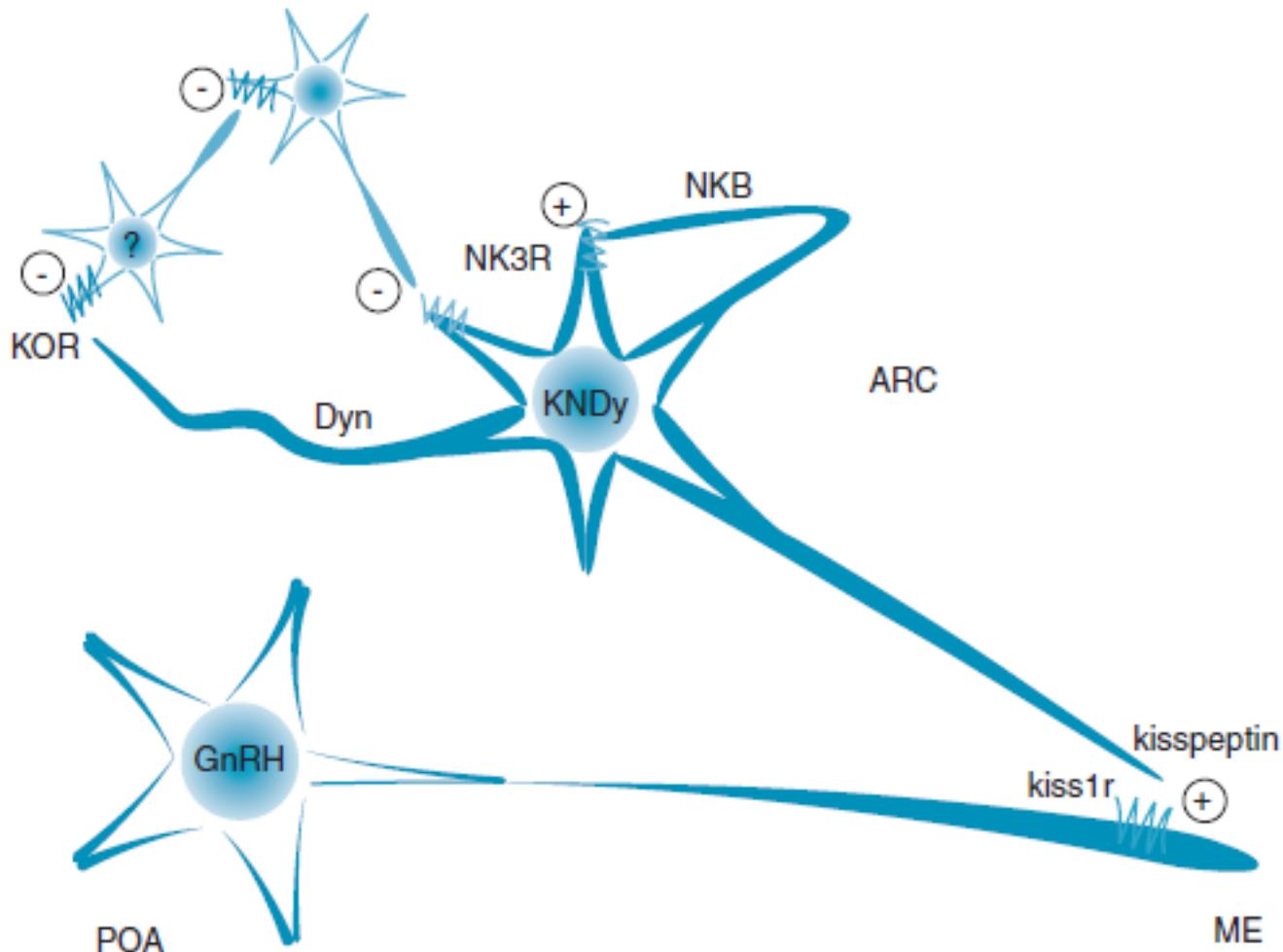
## Facteurs métaboliques



- **Leptine**
  - Action hypothalamique directe ou via KISS?
- **Insuline**
  - Régulation / stimulation de la leptine
- **Ghréline**
  - Peptide produit par l'estomac
  - « orexigène » contrairement à la leptine
  - Action hypophysaire avec effet inhibiteur sur pulsatilité des gonadotrophines



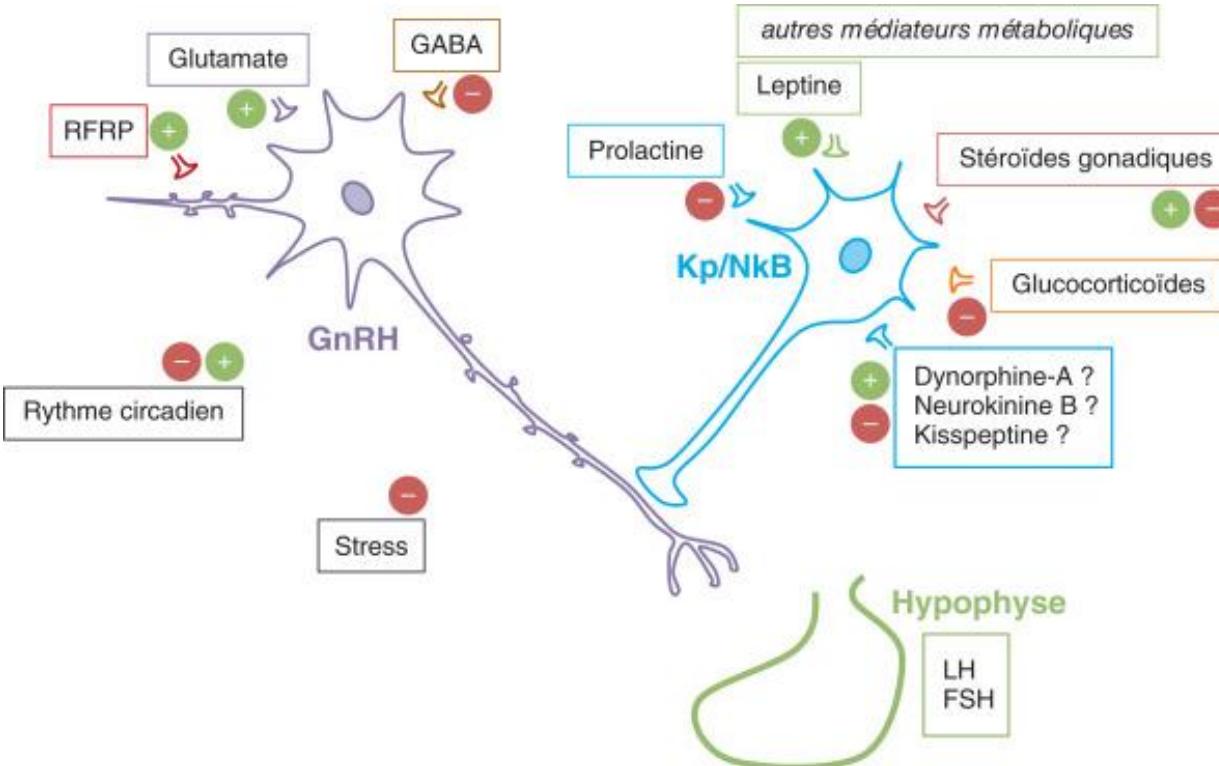
# Développement mammaire - physiologie : la puberté



**Figure 1.2.** Schéma des neurones KNDy (Kisspeptine, neurokinine B ou NKB, dynorphine).

La neurokinine se lie sur son récepteur NK3R. Kiss1r est le récepteur de la kisspeptine, localisé sur la membrane des neurones à GnRH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*). ARC : noyau arqué, POA : aire préoptique, KOR : récepteur de la dynorphine (*Kappa opioid receptor*) d'après Navarro [6].

# Système KNDy (Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin)

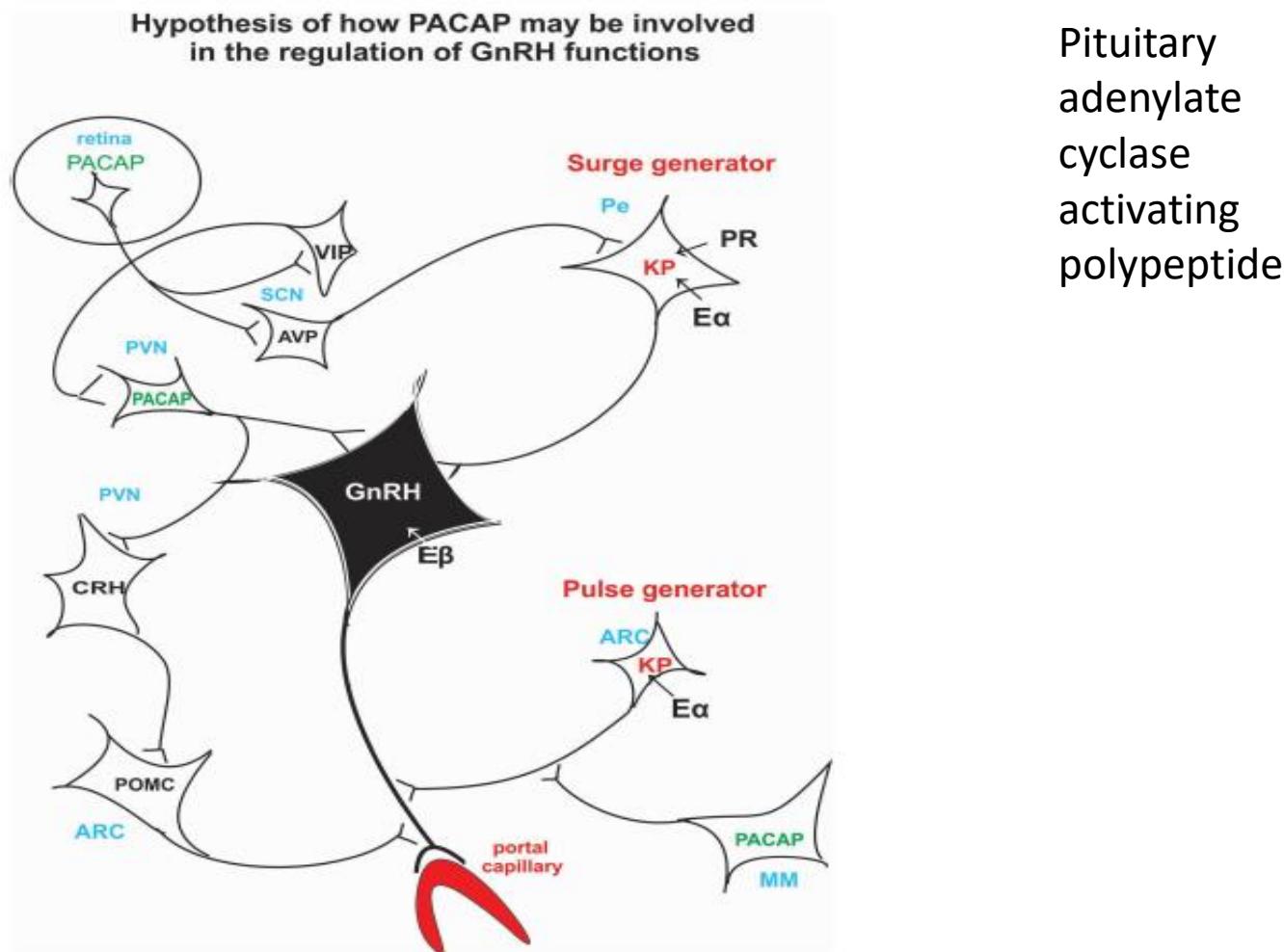


↓ E2 → Hypertrophie des neurones KNDY → ↗ déclenchement des voies neuronales contrôlant les NK3 récepteurs



déclenchement des voies neuronales contrôlant les réponses de dissipation de chaleur dans le système vasculaire et la peau

# Rôle of PACAP sur la fonction hypothalamo-hypophysaire



**FIGURE 3 |** Schematic illustration of the hypothetical pathway of how PACAP may be involved in the regulation of the GnRH release. Retinal PACAP may influence AVP and VIP cells located in the suprachiasmatic nucleus (biological clock). AVP fibers terminate on KP neurons which create the surge generator. PACAP neurons, located in PVN, may receive information from the suprachiasmatic VIP neurons. PACAP may exert its effect directly on GnRH cell bodies or via CRH and POMC neurons on GnRH axons. PACAP neurons residing in MM may influence KP neurons which create the "pulse generator." ARC, arcuate nucleus; AVP, arginine vasopressin; CRH, corticotropin hormone-releasing hormone; Ea, estrogen receptor alpha; Eb, estrogen receptor beta; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; KP, kisspeptin; MM, medial mammary nucleus; PACAP, pituitary adenylate cyclase activating polypeptide; Pe, periventricular area; POMC, proopiomelanocortin; PR, progesterone receptor; PVN, paraventricular nucleus; SCN, suprachiasmatic nucleus; VIP, vasoactive intestinal polypeptide.

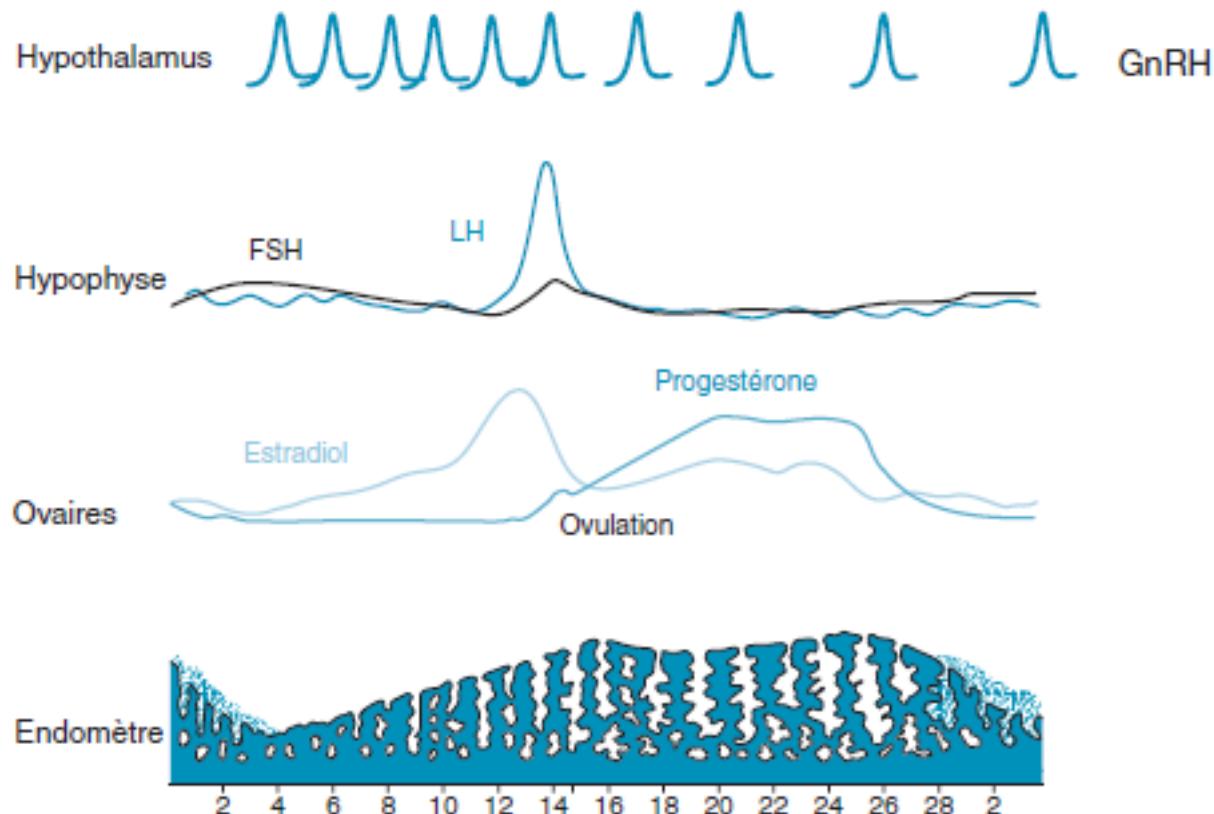
# Développement mammaire - physiologie : la puberté



## Période pubertaire :

- **Initiation de la puberté**
  - Modification de la pulsatilité de la Gn-RH (hypothalamus) → neurone Kiss
  - Augmentation de sécrétion de FSH et LH (hypophyse)

# Développement mammaire - physiologie : la puberté



**Figure 1.3.** Schéma du cycle menstruel avec les différents niveaux : pulsatilité de la GnRH au niveau hypothalamique, sécrétion hypophysaire de LH et de FSH, recrutement folliculaire et production d'estradiol et de progestérone au niveau ovarien, prolifération et desquamation de l'endomètre responsable de règles.

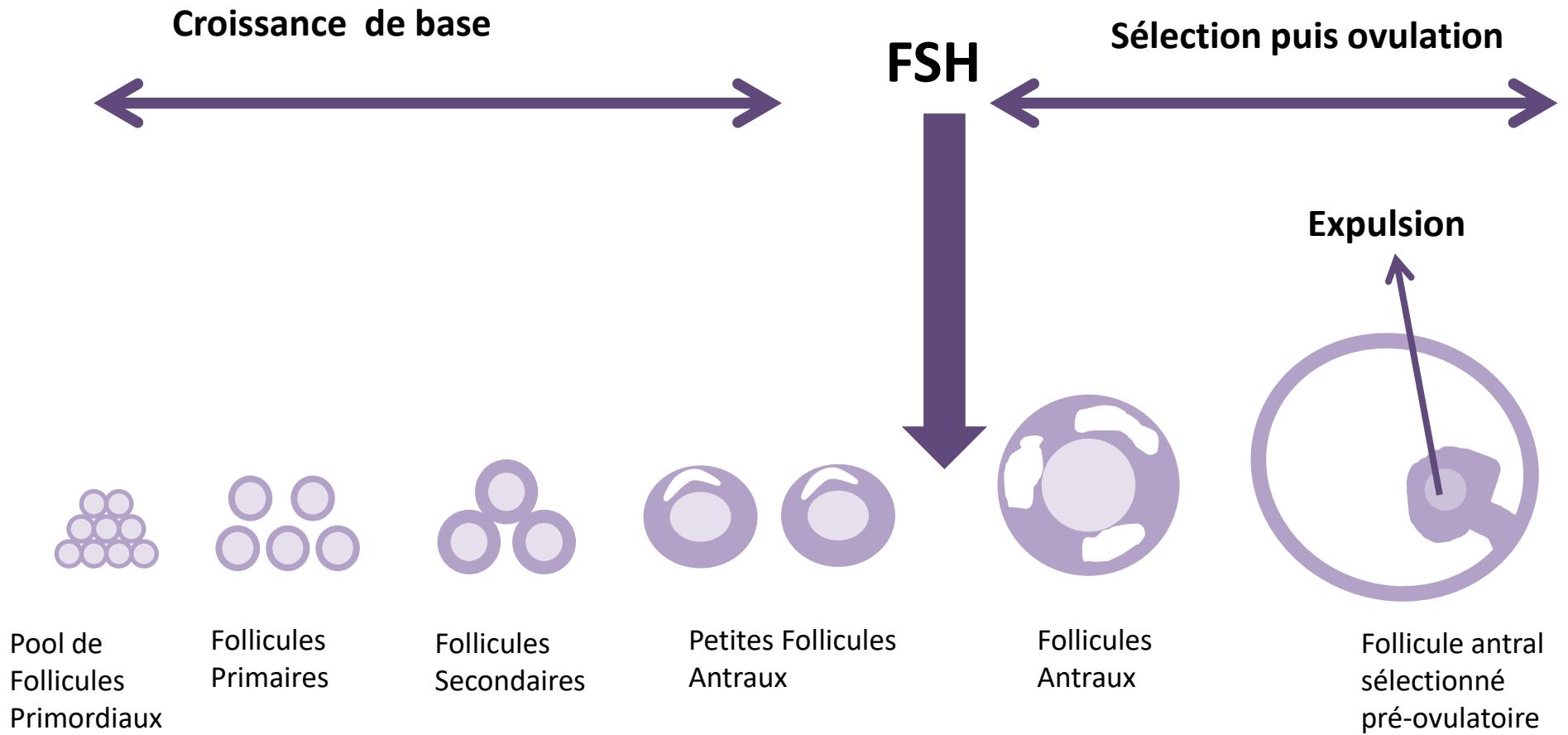
# Développement mammaire - physiologie : la puberté



## Période pubertaire :

- **Initiation de la puberté**
  - Modification de la pulsatilité de la Gn-RH (hypothalamus) → neurone Kiss
  - Augmentation de sécrétion de FSH et LH (hypophyse)
  - Croissance des follicules primordiaux ovariens
  - Sécrétion d'estradiol

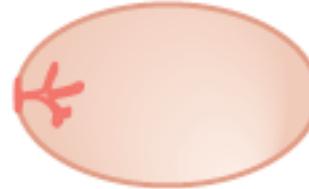
# Développement mammaire - physiologie : la puberté



# Développement mammaire - physiologie : la puberté



Prepubertal



Pubertal



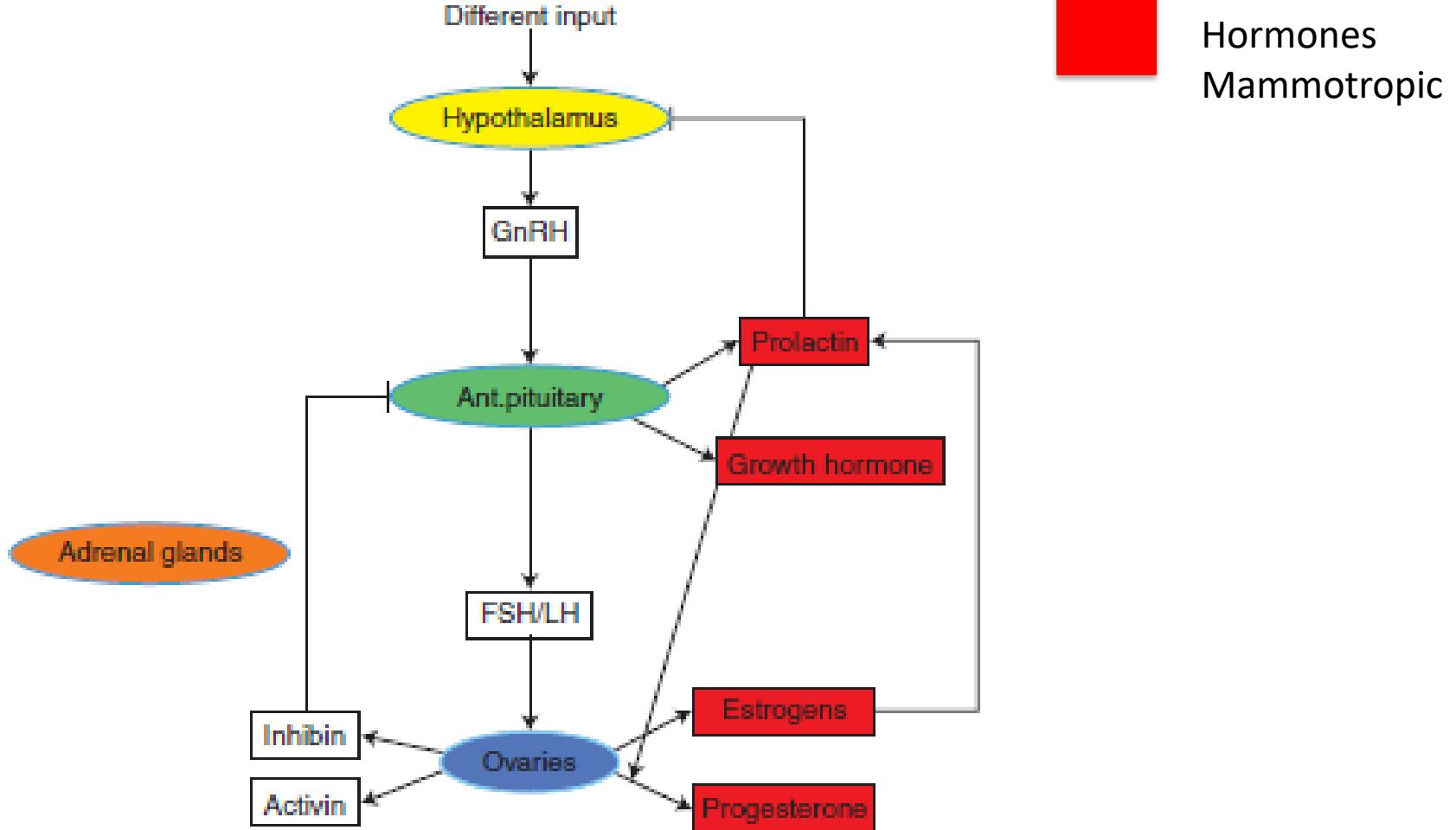
Virgin



## Période pubertaire :

- **Initiation de la puberté**
  - Modification de la pulsatilité de la Gn-RH (hypothalamus) (Kisspeptine)
  - Augmentation de sécrétion de FSH et LH (hypophyse)
  - Croissance des follicules primordiaux ovariens
  - Sécrétion d'estradiol
- **Cycles anovulatoires (1-2 ans en moyenne)**
- **Cycles réguliers (ovulatoires) environ 2 ans après les 1ères règles → sécrétion de progestérone**
- **Croissance et ramification des canaux galactophores**
- **Pas de développement lobulaire → simple petit bourgeon**

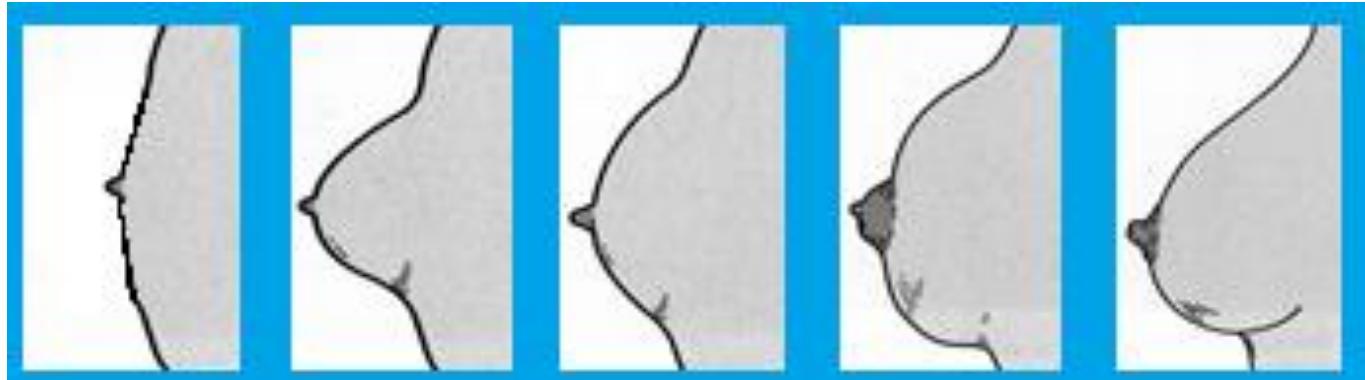
# Axe gonadotrope – système endocrine



# Développement mammaire à la puberté



- S1 : élévation du mamelon
- S2 : bourgeon mammaire
  - 1<sup>er</sup> signe pubertaire
  - souvent asymétrique
- S3: élargissement  
croissance mamelon
- S4 : saillie de l'aréole  
croissance du sein
- S5 : sein adulte  
sillon sous mammaire



S1

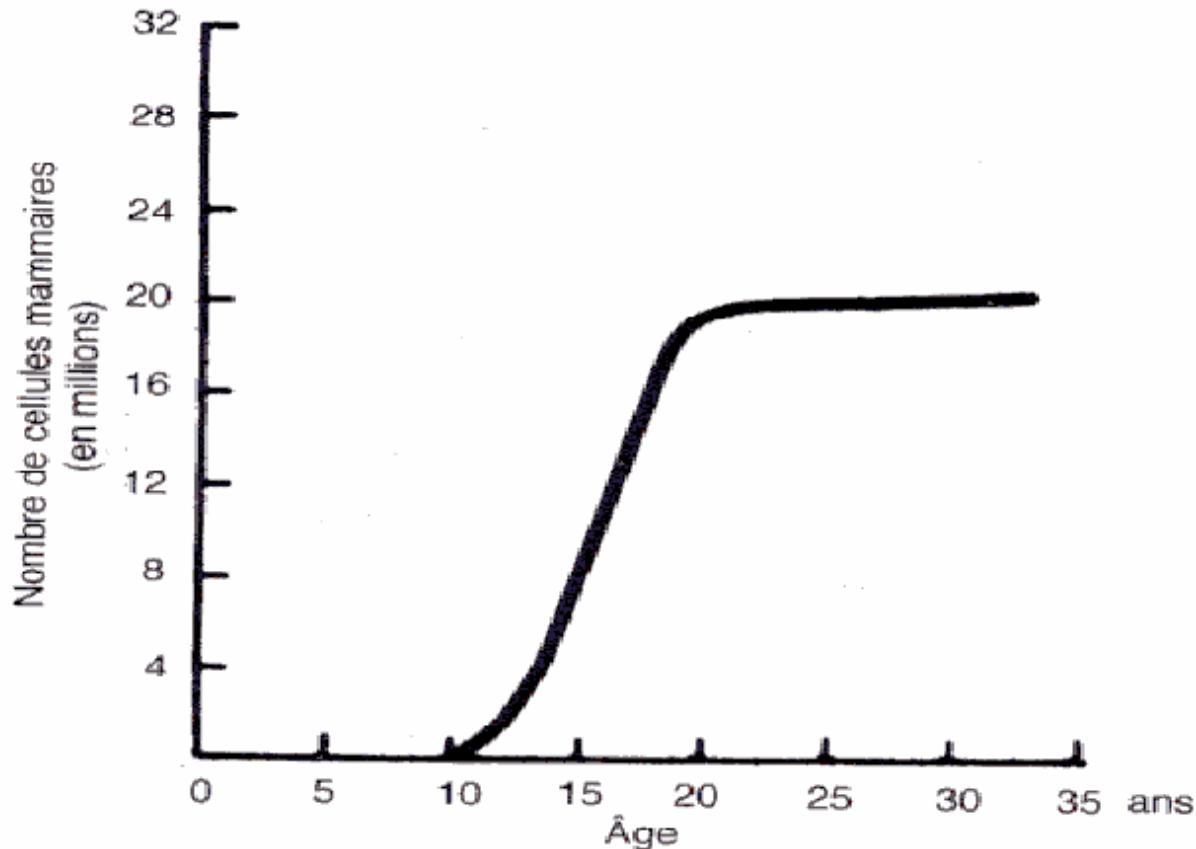
S2

S3

S4

S5

# Courbe de croissance de la glande mammaire en fonction de l'âge



**Figure 24-1** Courbe de croissance du tissu mammaire comme prédict par le modèle de Moolgavkar.

# Age et exposition radiation (bombe) : risque de cancer du sein



Age	Controls		>10 Rads		Risk ratio	Confidence Interval
	Cases	Rate(%)	Cases	Rate(%)		
0-9	4	21	1	20	0,95	----
<b>10-14</b>	<b>11</b>	<b>124</b>	<b>16</b>	<b>621</b>	<b>5,0</b>	<b>2,42-10,36</b>
15-19	28	199	19	460	2,3	1,27-4,22
20-29	55	280	31	517	1,85	1,17-2,92
30-39	62	340	21	420	1,23	0,69-2,21
40-49	50	335	12	278	0,83	----
>50	33	311	12	434	1,39	0,62-3,11

# Age et exposition radiation (bombe) : risque de cancer du sein



Age des PR à l'exposition (ans)	RR	Intervalle de confiance (95%)
< 14	1.92	1.20 – 3.06
14	1.58	0.99-2.52
15	1.47	0.90 - 2.38
> 15	1	P trend = 0.006

# Développement mammaire : physiologie – cycle menstruel



## Mitose

## **Apoptose**

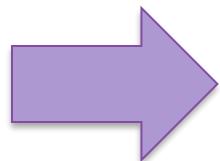


# Differentiation

# Rôle de l'estradiol sur la glande mammaire



- Prolifération → expose à des anomalies acquises de l'ADN.
- Différenciation → assure le caractère fonctionnel des cellules.
- Mort cellulaire ou apoptose → élimination des cellules potentiellement mutées



- régulations complexes de ces trois phénomènes
- Modulation potentielle par hormones et anti-hormones

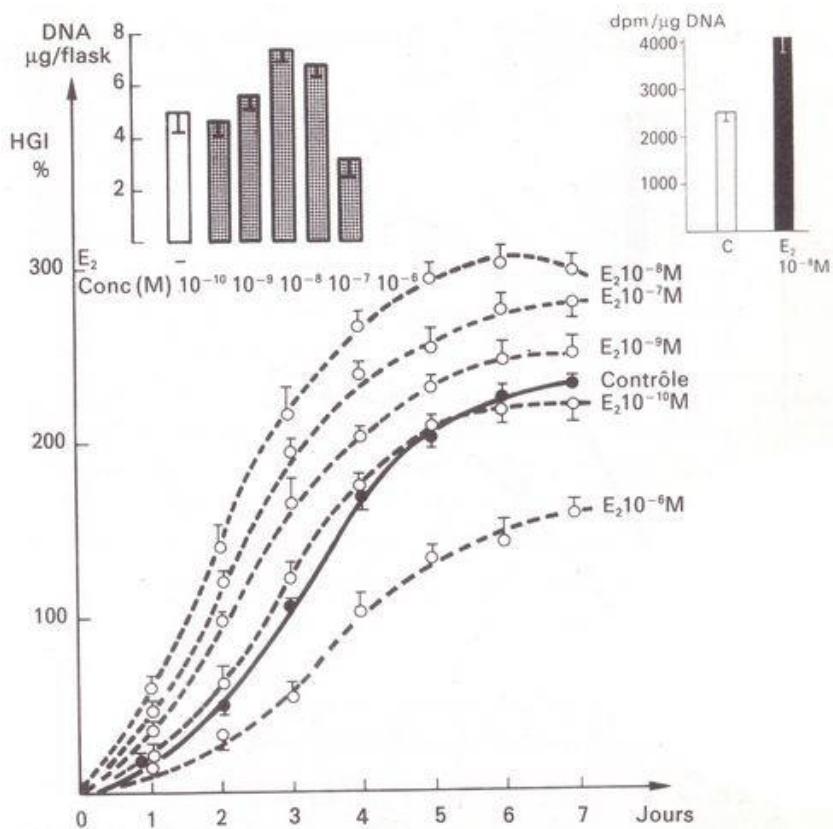
# Rôle de l'estradiol sur la glande mammaire



- Essentiellement rôle prolifératif du tissu mammaire
  - Impact sur tissu conjonctif et graisseux
  - Croissance vasculaire

→ importance du microenvironnement mammaire  
- Régulation autocrine (locale)

# Mode d'action des estrogènes: Etude in vitro



## Travaux in vitro :

Effet prolifératif dose-dépendant  
Cellules épithéliales

# Mode d'action des estrogènes



- Effet prolifératif cellulaire
- Impact sur la matrice extra-cellulaire
- Inductions de la synthèse des récepteurs hormonaux (RE RP)
- Induction production de facteur de croissance (TGF $\alpha$ , IGF1, Platelet-derived growth factor [PDGF]... )
- E2 → transcription de gènes intervenant à différentes étapes du cycle cellulaire : *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*
  - entrée dans le cycle cellulaire de cellules quiescentes (phase G0 --> G1)
- La progression dans le cycle est sous le contrôle de cyclines dont la phosphorylation peut être activée par E2, ainsi que divers facteurs de croissance, permettant l'induction du processus de réPLICATION cellulaire → prolifération

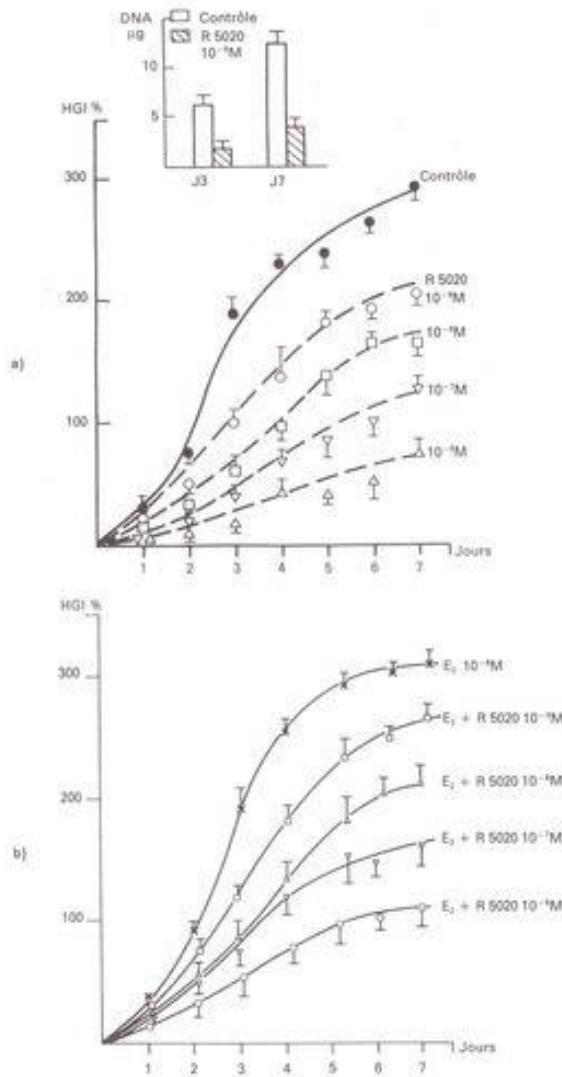
# Rôle de la progestérone sur la glande mammaire



- Différenciation lobulo-alvéolaire du sein
- Action antagoniste de l'estradiol....
- Action anti-proliférative sur les cellules normales en culture

# Rôle des progestatifs

## Etude in vitro



- Action de la Promégestone sur les cellules épithéliales:
  - multiplication cellulaire freinée,
  - effet dose-dépendant.
  - Inhibition moins efficace si E2

# Rôle de la progestérone sur la glande mammaire



- Action anti-proliférative sur les cellules normales en culture
- L'effet anti-prolifératif effectué par : diminution des cyclines (D1, D3 et E) impliquées dans la progression du cycle en phase G1, et l'augmentation des inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes, les protéines p21 et p27 : ces protéines, en inhibant la phosphorylation des cyclines et donc leur activation, stoppent la progression des cellules en phase G1 du cycle.
- Ces résultats plaident pour un effet antagoniste des estrogènes et des progestatifs, par l'intermédiaire de protéines impliquées en phase G1 du cycle cellulaire.



Impact largement discuté

# Différentiation



- Mise au repos des cellules en phase G0/G1 → compatible avec l'action connue de la progestérone sur le développement et la différenciation de la partie terminale des galactophores en cellules secrétaires, les acini.
- Les progestatifs modifient la situation de la catenine- $\alpha$  et de la cadherine-E et stimulent l'expression de gènes spécifiques de la différenciation des cellules épithéliales (denuoplokines, CD59-protectine 0,00) et s'opposent à l'action inhibitrice de différenciation des estrogènes.

# Rôle de la progesterone

## Etude in vitro

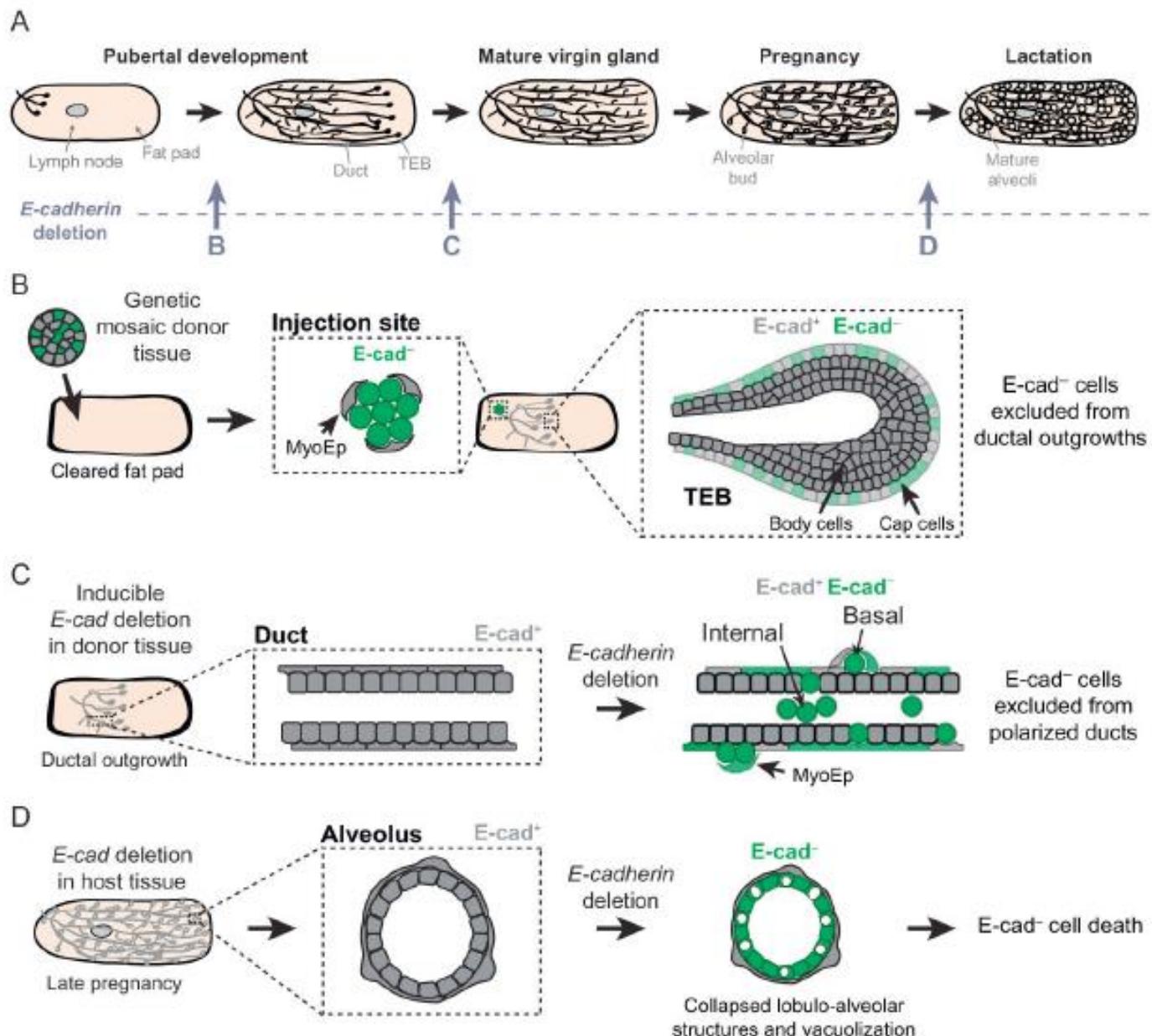


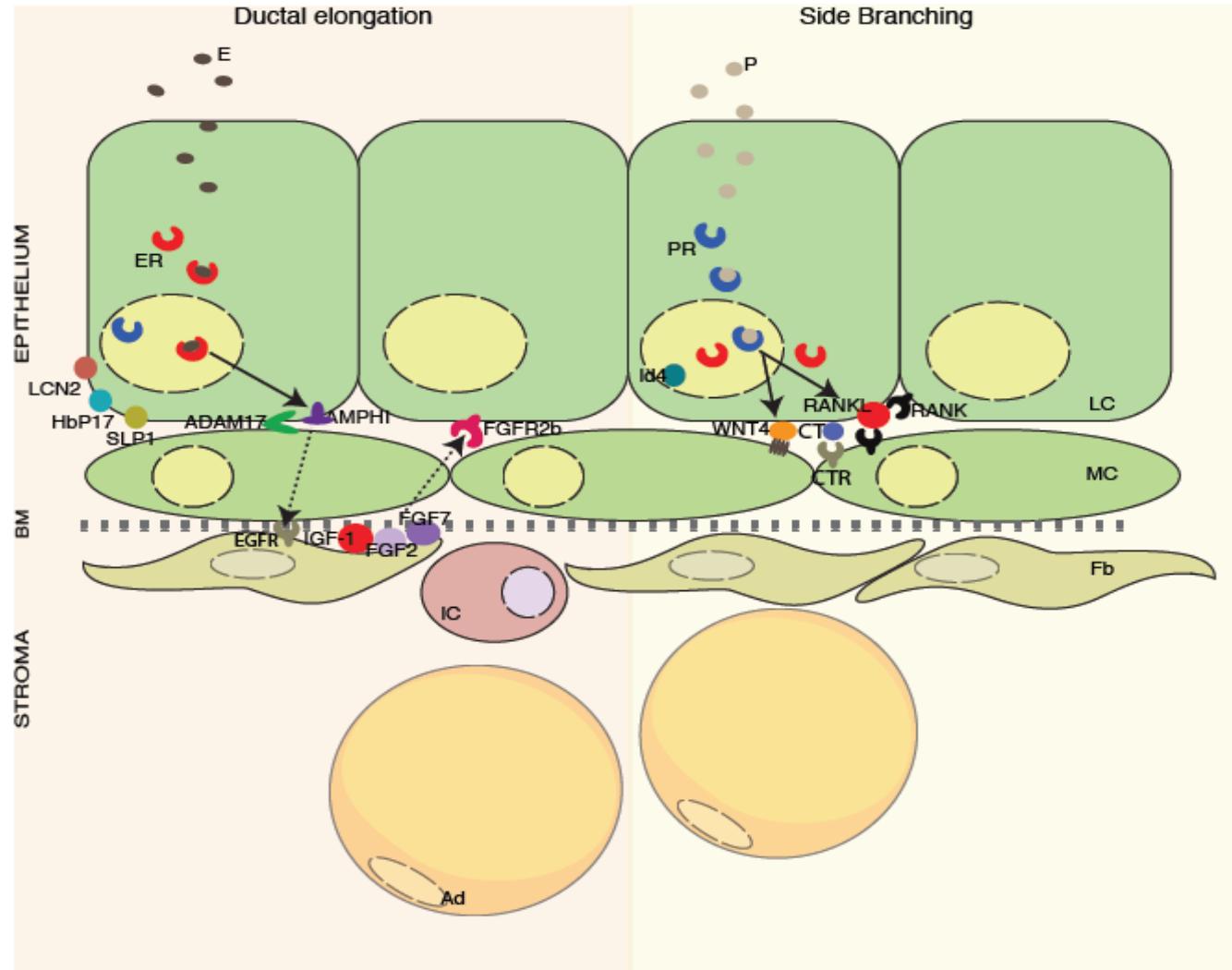
- effet antiprolifératif:
  - induction des inhibiteurs de cycline-kinases (p21 et p27) et inhibition des cyclines D1, D3, E, A et B: arrêt de la progression du cycle en phase G1.
  - effet inhibiteur sur le produit du gène du rétinoblastome , Rb (hypophosphorylé), impliqué dans la progression en phase S du cycle: blocage en phase G1.
  - répression des protéines anti-apoptotiques (bcl2, p53, caspase 3)

# Apoptose



- L'apoptose - ou mort cellulaire - peut survenir à tout moment du cycle cellulaire
- E2 → effet anti-apoptotique (lignées de cancer du sein et cellules normales )
- Progestatifs → effet pro-apoptotique .
- Régulation de l'apoptose
  - Gènes *bcl-2* (1<sup>er</sup> gène décrit) famille de protéines *bax*, *bak*, *bad*...
  - Survie ou apoptose dépend du ratio des produits de ces gènes
  - un taux prédominant de *bcl-2* par rapport à *bax* induit la survie cellulaire.
  - A l'inverse, l'augmentation du rapport *bax/bcl-2* favorise l'apoptose.
- Protéine *p53*, gardien du génome, est susceptible de favoriser l'apoptose en agissant sur la voie *bcl-2/bax*.





**Figure 2. Control of mammary gland development by estrogen and progesterone.** Systemic hormones act on estrogen receptor (ER) alpha/progesterone receptor (PR)-positive sensor cells. During ductal elongation, estrogen ( $17\beta$ -estradiol) induces expression of amphiregulin (AREG) that is activated by the extracellular protease ADAM17. AREG acts via the epidermal growth factor receptor (EGFR) on stromal cells. In response to this stimulation, the stromal cells release factors such as fibroblast growth factors (FGFs) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) that signal back to the epithelium, inducing proliferation. Other proteins are also induced by estrogen (E), such as LCN2, SLP1 and HbP17, but their biological function remains to be elucidated. During adulthood, in the presence of estrogens, progesterone (P) induces side branching. In response to progesterone, the ER/PR-positive sensor cells release several paracrine factors such as Wnt4, receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) and calcitonin (CT), which act on neighboring cells, inducing proliferation and stem cell expansion. Ad, adipocyte; BM, basal membrane; CTR, calcitonin receptor; Fb, fibroblast; IC, immune cell; LC, luminal cell; MC, myoepithelial cell; RANK, receptor activator of NF- $\kappa$ B; TGF, transforming growth factor.

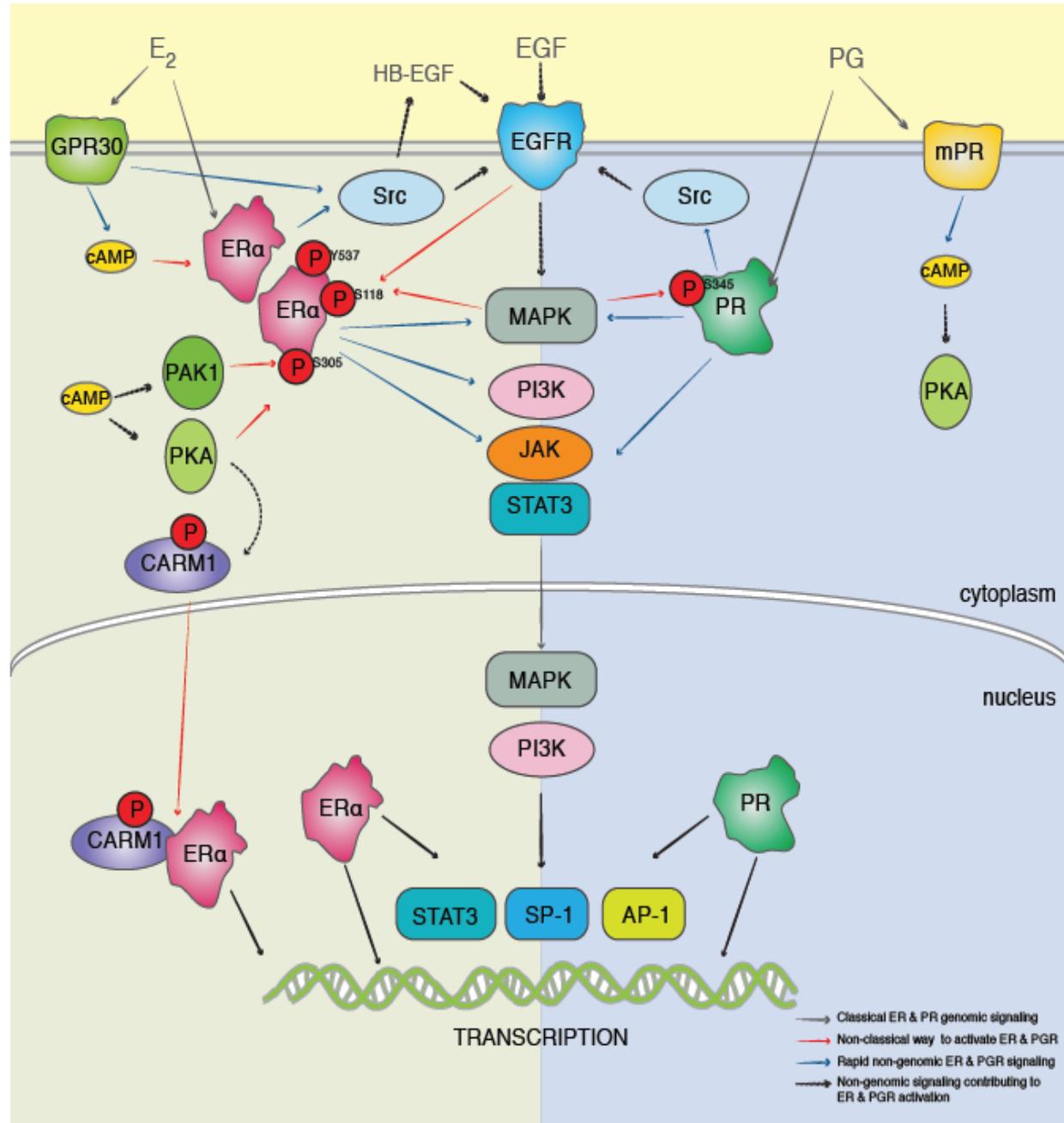


Figure 1. Integration of genomic and nongenomic estrogen receptor and progesterone receptor signaling pathways. Estrogen receptor

Tanios et al 2015



## Souris invalidées pour PR

(O.Connely et coll, Recent Progress Horm Res,2002, Rev Endoc&Metab Dis,2002)

- trouble du comportement sexuel
- Trouble de la sécrétion des gonadotrophines
- anovulation
- anomalies endométriales
- tissu mammaire: pas de différentiation lobuloalvéolaire
- trouble de l'involution thymique
- atteintes paroi vasculaire (anomalie de la prolifération endothélique et des fibres musculaires lisses)
- os?

# Souris transgéniques



- Souris transgéniques pour RPA:  
galactophores très ramifiés  
hyperplasie galactophores
  - Souris transgéniques pour RPB: développement lobulo-alvéolaire exubérant,  
avec arrêt du développement galactophorique
- 👉 Donc rôle combiné de PRB et PRA dans la différentiation lobulo-alvéolaire  
(ratio 1:1 dans le tissu mammaire normal)

# Développement mammaire : physiologie – cycle menstruel



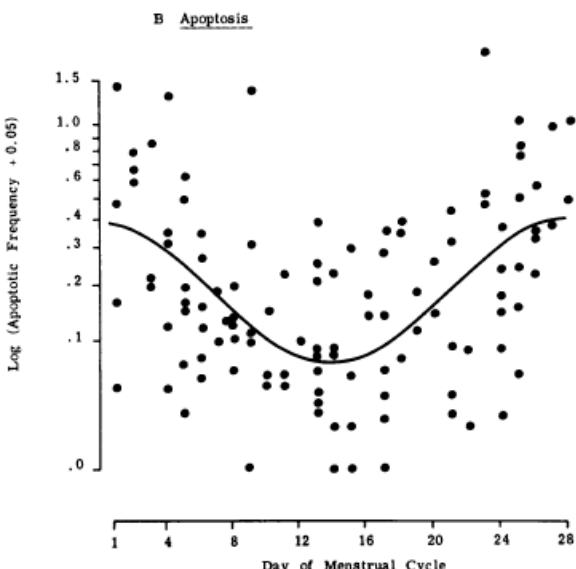
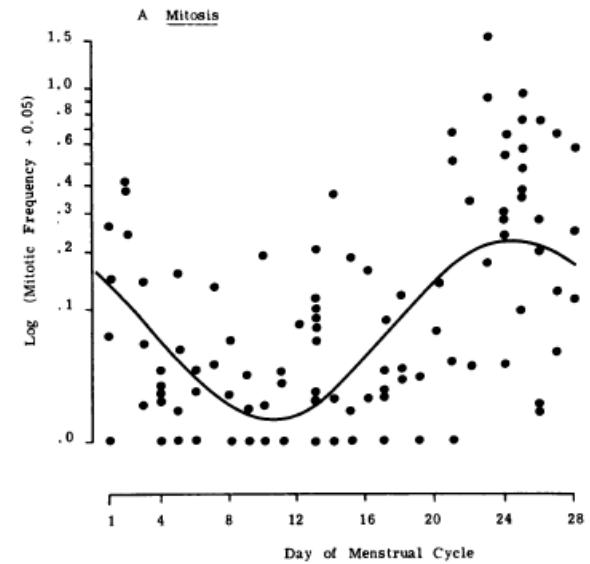
## 1<sup>ère</sup> phase du cycle – folliculaire :

- Règles: Régression tubulo-alveolaire (chute estradiol et progesterone)
- Diminution de l'oedème conjonctif
- Puis re-ascension progressive de l'estradiol :
- Faible prolifération alvéolaire

## 2<sup>ème</sup> phase du cycle – lutéale :

- Développement tubulo-alvéolaire
- Différentiation

# Développement mammaire : physiologie – cycle menstruel



Turn-over Lobulaire

Mitose // apoptose

- Estradiol
  - ➔ Prolifération progressive alvéolaire
  - ➔ Faible Mitose des cellules canalaire et alveolaires (P Folliculaire)

- Progesterone : effet biphasique

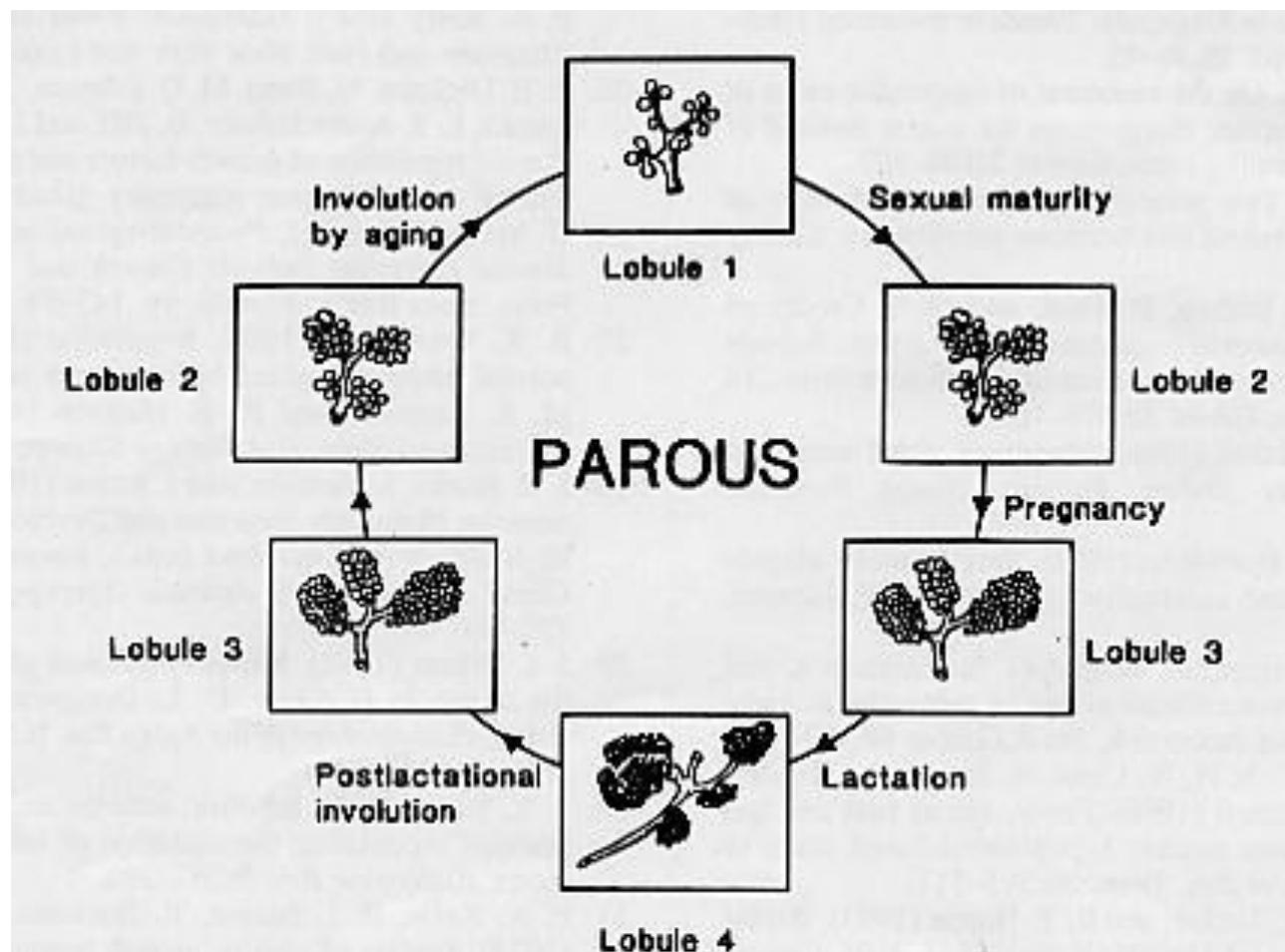
- ➔ 1<sup>ère</sup> phase : stimulation
- ➔ 2<sup>ème</sup> Phase : Diminution blocage du cycle cellulaire , changement cytoplasmique : préparation d'une éventuelle grossesse

# Evolution de l'unité terminale ducto-lobulaire : les 4 types de lobules



- **Type 1** (TDLU proprement dit). 6-11 ductules/ lobule
- **Type 2:** complexification. Augmentation du nombre de ductules
  - ⇒ 1+ 2: Forte activité proliférative
- **Type 3:** 80 ductules ou alvéoles/ lobule.
  - ⇒ 3 Faible activité proliférative
- **Type 4:** uniquement pendant T3 Grossesse/ Allaitement
  - Nullipares: 55% T1/ 35% T2/10% T3
  - Uni- Multipares: 80- 100% T3.

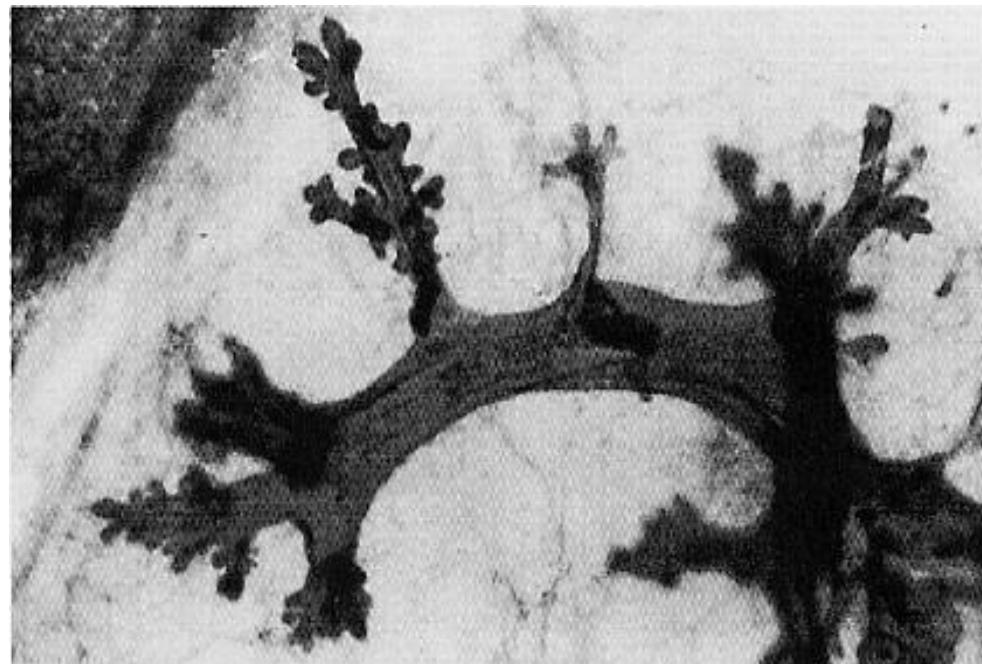
# Le cycle de UTDL au cours de la vie reproductive



# Le cycle de UTDL au cours de la vie reproductive



## Lobule de type I



Tissu mammaire : femme de 18 ans, nullipare.  
(**Russo & Russo, J. Mammary Gland Biol. & Neoplasia, 1998, 3, 49- 61**)

# Le cycle de UTDL au cours de la vie reproductive



## Lobule de type II

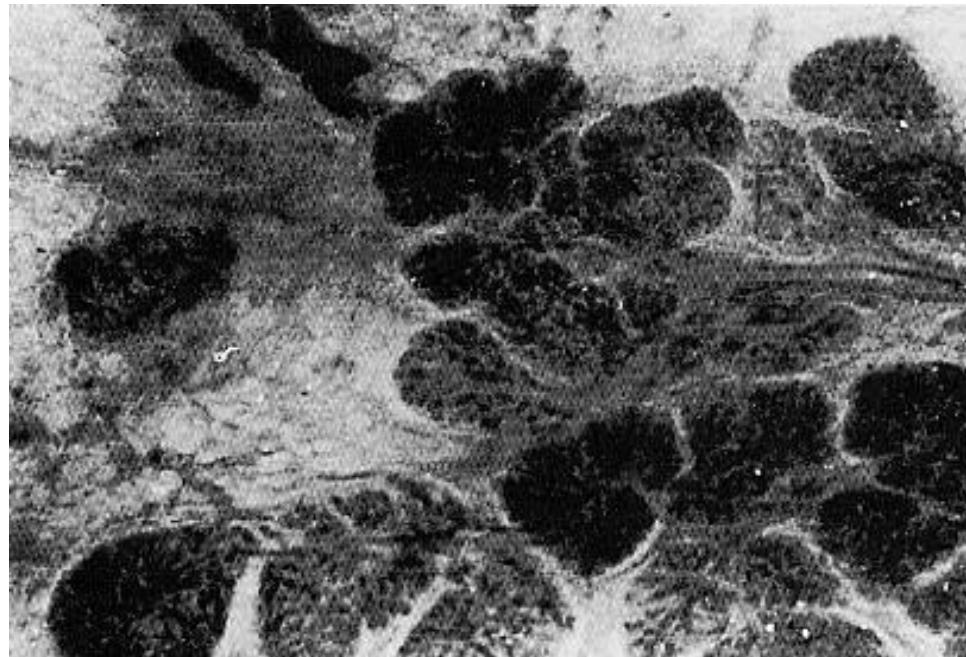


Tissu mammaire: femme de 24 ans, nullipare.  
(**Russo & Russo, J. Mammary Gland Biol. & Neoplasia, 1998, 31**)

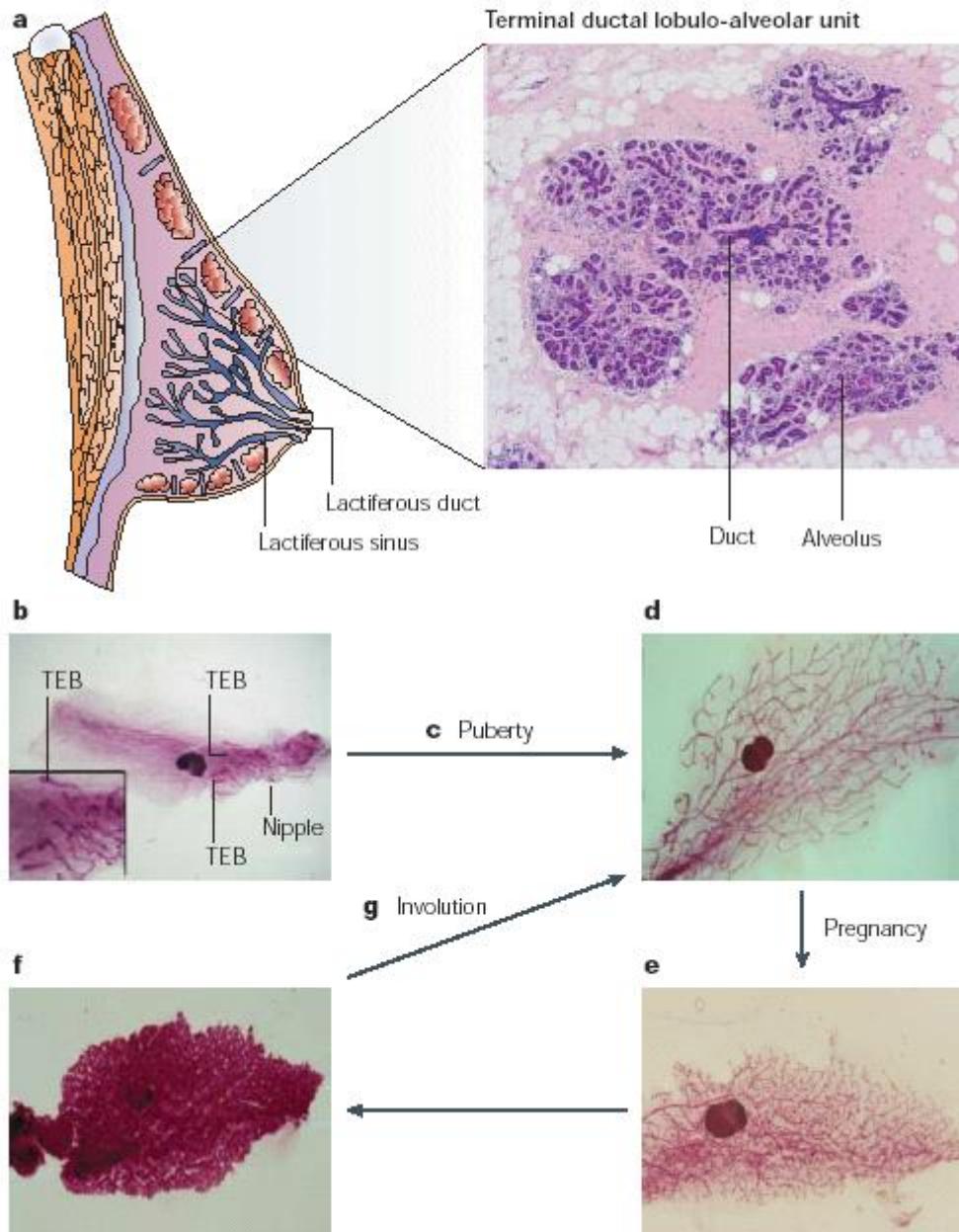
# Le cycle de UTDL au cours de la vie reproductive



## Lobule de type III



Tissu mammaire: femme de 35 ans, G1, P1.  
(Russo & Russo, J. Mammary Gland Biol. & Neoplasia, 1998, 3)



## Développement de la glande Mammaire humaine

Cycle de développement chez la souris aux différentes étapes de la vie génitale

b: 3 semaines de vie

d: après la puberté

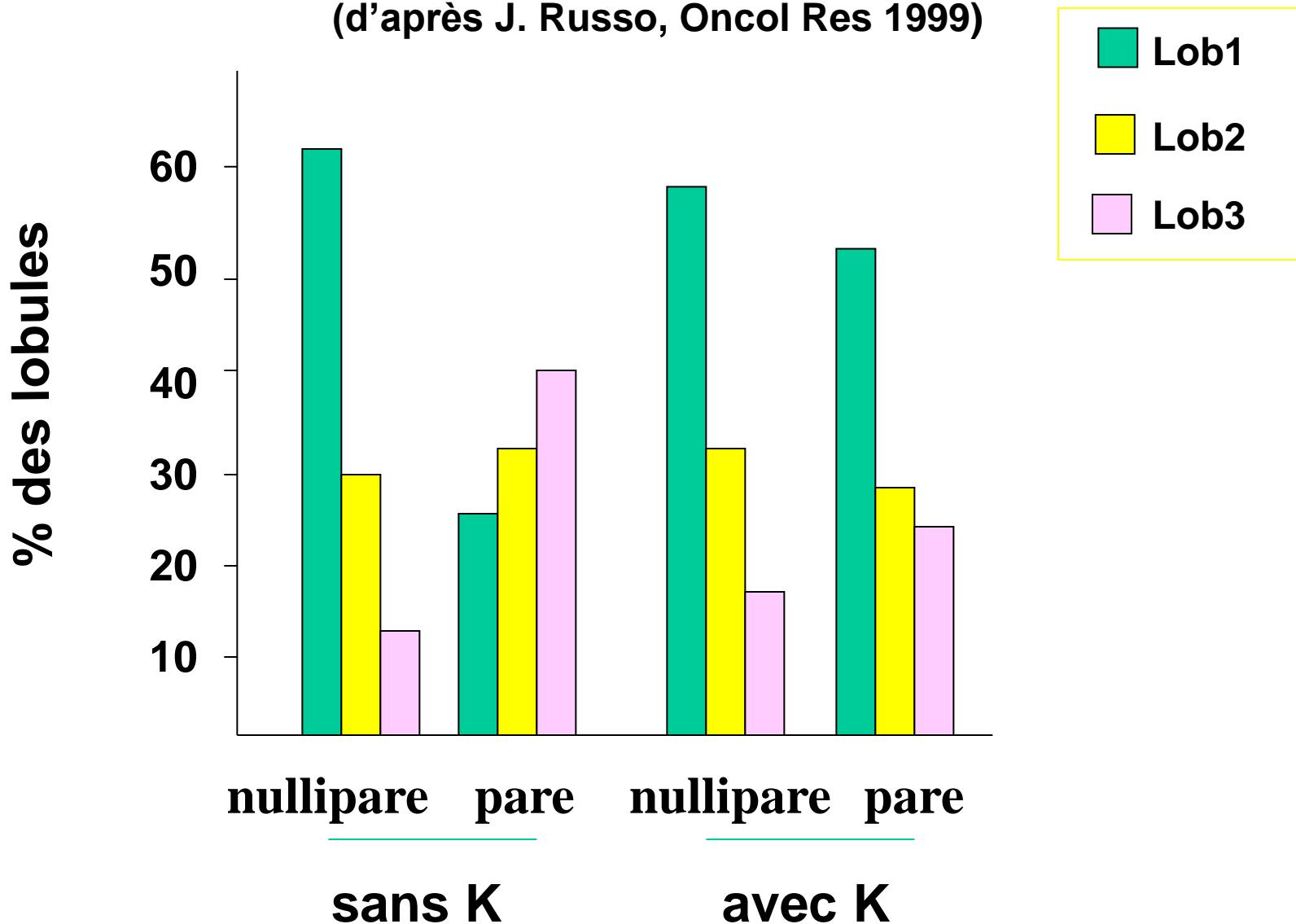
e : lors de la grossesse

f: souris allaitante

Smalley M 2003

# Structure des lobules mammaires en fonction de la parité et du risque de cancer du sein

(d'après J. Russo, Oncol Res 1999)



# Facteurs impliqués dans le développement mammaire

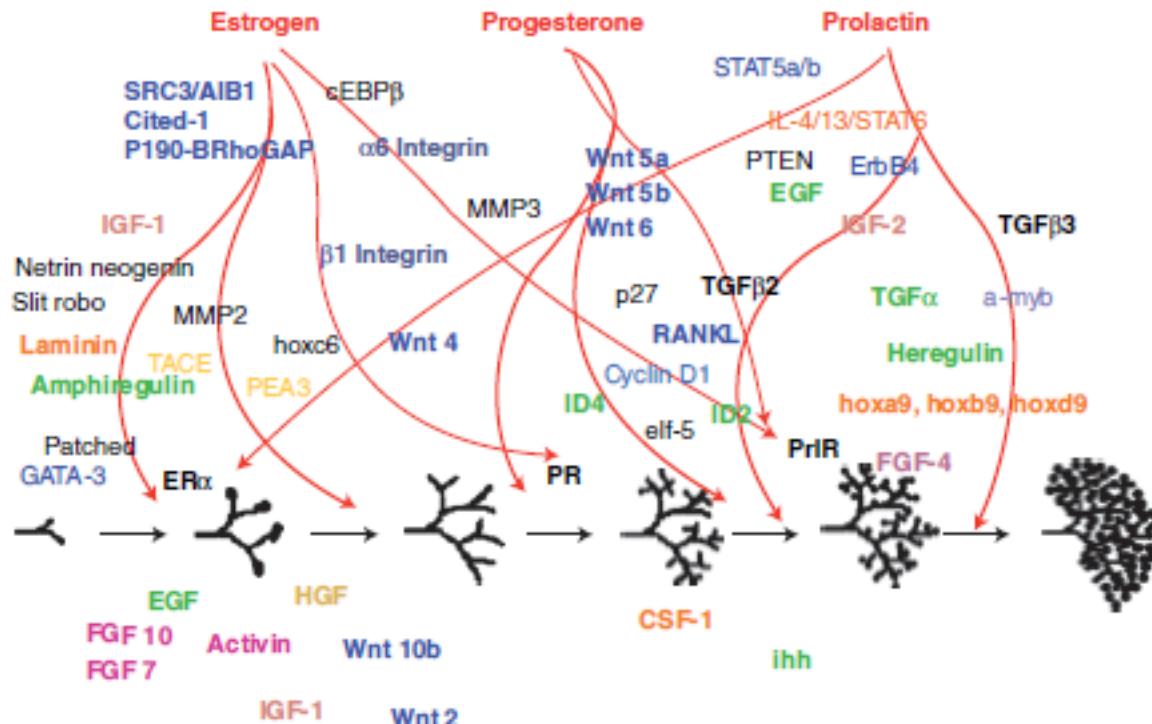


Figure 4. Factors involved in mammary gland development. Work of many laboratories led to the identification of many genes important in mammary gland development that are summarized in the scheme.



American Journal of Epidemiology  
© The Author(s) 2019. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Vol. 188, No. 6

DOI: 10.1093/aje/kwz033  
Advance Access publication:  
March 13, 2019

## Original Contribution

### Reproductive Factors and Mammographic Density: Associations Among 24,840 Women and Comparison of Studies Using Digitized Film-Screen Mammography and Full-Field Digital Mammography

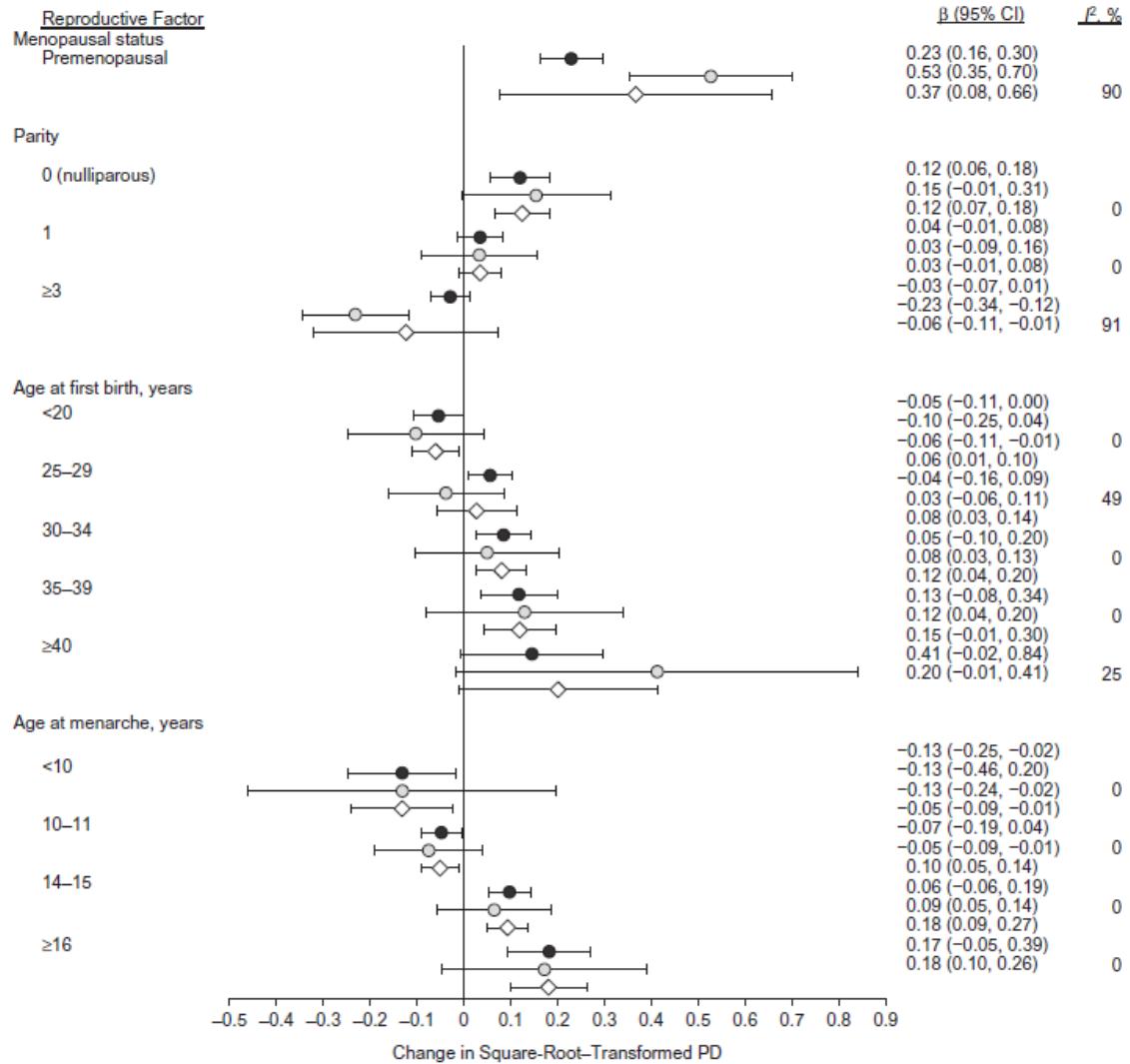
Stacey E. Alexeeff\*, Nnaemeka U. Odo, Russell McBride, Valerie McGuire, Ninah Achacoso, Joseph H. Rothstein, Jafi A. Lipson, Rhea Y. Liang, Luana Acton, Martin J. Yaffe, Alice S. Whittemore, Daniel L. Rubin, Weiva Sieh, and Laurel A. Habel

\* Correspondence to Dr. Stacey E. Alexeeff, Kaiser Permanente Division of Research, 2000 Broadway, Oakland, CA 94612 (e-mail: stacey.alexeff@kp.org).

*Initially submitted August 1, 2018; accepted for publication February 4, 2019.*

**24840 mammographies (40 -74 ans) → densité mammaire (2 types de mammographies)**  
**Kaiser Permanente Northern California : cohorte**

# Densité mammaire et facteurs reproductifs



# La classification ANDI



- ANDI: **Aberrations of Normal Development and Involution** (Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT – Cardiff- UK)
- Basé sur 3 phases fondamentales de l'évolution du sein au cours du temps:
  - Développement de la glande mammaire et de ses différents composants
  - Modifications cycliques permanentes au cours de la vie reproductive
  - Involution progressive de la glande mammaire
    - ➡ ménopause
- Distinction entre écart de la « normalité » et maladie vraie

# Classification ANDI



Présentation clinique / Stade	Processus normal Physiologie	Aberration Anomalie bénigne	Pathologie
Début de la vie reproductive (15-25 ans)	Développement lobules Développement stroma Eversion mamelon	Adénofibrome Hypertrophie de l' adolescente Inversion du mamelon	Adénofibrome géant Polyadénomatose Gigantomastie Abcès sous aréolaire/Fistulisation

# Classification ANDI



Présentation clinique / Stade	Processus normal Physiologie	Aberration Anomalie bénigne	Pathologie
Début de la vie reproductive (15-25 ans)	Développement lobules Développement stroma Eversion mamelon	Adénofibrome Hypertrophie de l' adolescente Inversion du mamelon	Adénofibrome géant Polyadénomatose Gigantomastie Abcès sous aréolaire/Fistulisation
Vie reproductive mature (25-40 ans)	Changements menstruels cycliques Hyperplasie épithéliale de la grossesse	Mastodynies/ nodularités cycliques Ecolement mamelonnaire sanguin	Mastodynies invalidante

# Classification ANDI



Présentation clinique / Stade	Processus normal Physiologie	Aberration Anomalie bénigne	Pathologie
Début de la vie reproductive (15-25 ans)	Développement lobules	Adénofibrome	Adénofibrome géant Polyadénomatose
	Développement stroma	Hypertrophie de l' adolescente	Gigantomastie Abcès sous aréolaire/Fistulisation
	Eversion mamelon	Inversion du mamelon	
Vie reproductive mature (25-40 ans)	Changements menstruels cycliques	Mastodynies/ nodularités cycliques	Mastodynie invalidante
	Hyperplasie épithéliale de la grossesse	Ecoulement mamelonnaire sanguin	
Involution (35-55 ans)	Involution lobulaire	Macrokytoses Lésions sclérosantes	
	Involution canalaire -Dilatation -Sclérose	Ectasie canalaire Rétraction mamelonnaire	Mastites périductales/abcès
	Turnover épithelial	Hyperplasie épithéliale simple	Hyperplasie avec atypies

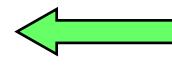
(D'après Hughes, Mansel & Webster. Benign disorders and diseases of the breast, 3rd edition, 2009, WB Saunders)

# Régulation hormonale et biochimique du développement mammaire



## Bourgeon mammaire in utero

Hormones maternelles  
Testostérone foetale



Facteurs locaux?

## Naissance – Puberté

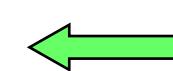
Estrogènes, progestérone,  
Prolactine, glucocorticoïdes  
GH, insuline, androgènes?



Facteurs de croissance:  
IGF..., TGF a,b  
Facteurs auto, paracrines...

## Différentiation lobulo-alvéolaire

Estrogènes, progestérone,  
Prolactine, H placentaires...



Facteurs de croissance:  
IGF..., TGF α,β

## Lactation

## Involution

# Ménopause et glande mammaire



- Arrêt de la sécrétion hormonale ovarienne :
  - Taux bas d'estradiol
  - Pas de progestérone
- Involution du tissu glandulaire canalaire et alvéolaire
- Augmentation du tissu graisseux
- Fibrose

# Mécanismes moléculaires et involution de la glande mammaire



Developmental Biology 445 (2019) 145–155



Contents lists available at ScienceDirect

Developmental Biology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/developmentalbiology](http://www.elsevier.com/locate/developmentalbiology)



## Molecular mechanism of mammary gland involution: An update



Manoj Kumar Jena<sup>a,b</sup>, Shalini Jaswal<sup>a</sup>, Sudarshan Kumar<sup>a</sup>, Ashok Kumar Mohanty<sup>a,\*</sup>

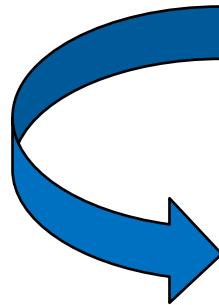
<sup>a</sup> Animal Biotechnology Centre, National Dairy Research Institute (NDRI), Karnal 132001, India

<sup>b</sup> Department of Biotechnology, School of Bioengineering and Biosciences, Lovely Professional University (LPU), Phagwara 144411, Punjab, India

# Mécanismes moléculaires et involution de la glande mammaire



- Processus caractérisé par une apoptose intense des cellules épithéliales mammaires
- Développement du tissu adipeux (fibroblastes - préadipocytes)
- Remodelage du tissu mammaire



## Implication de nombreux gènes

- Mort cellulaire
- Phagocytose
- Réorganisation de la matrice
- Réponse immunitaire

# Mécanismes moléculaires et involution de la glande mammaire



**Table 1**

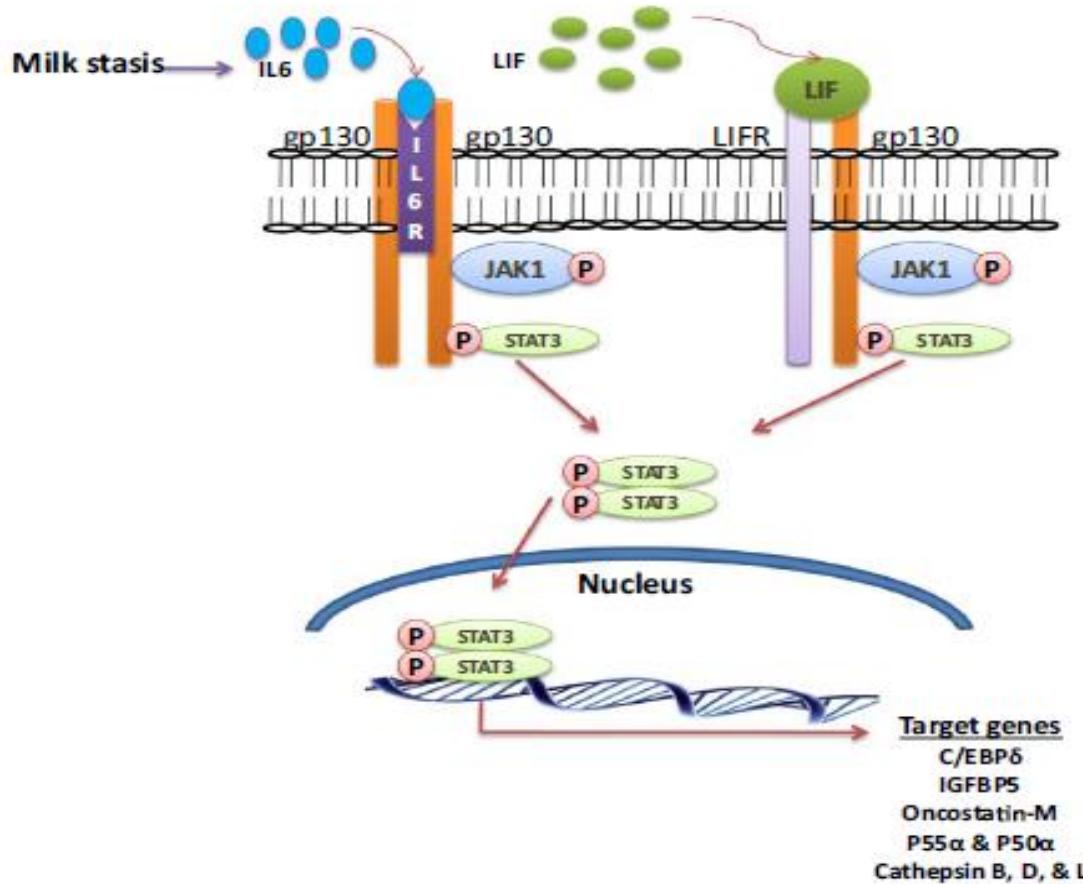
Proteins up/down regulated during involution.

Name of the protein(s)	Up/down regulation	Function	Reference
SGP-2, ICE, & TIMP-1	Up	Apoptosis of MECs in 1st phase	(Lund et al., 1996)
MMP, gelatinase-A, & stromelysin	Up	ECM remodeling in 2nd phase	(Alexander et al., 2001; Lund et al., 1996)
Bax	Up	MEC apoptosis	(Rucker et al., 2011; Li et al., 1997)
TGF $\beta$ 3	Up	MEC apoptosis	(Nguyen and Pollard, 2000)
IL-10, TRAIL, & DR4	Up	MEC apoptosis	(Sohn et al., 2001)
Fas & Fas-L	Up	Tissue remodeling	(Song et al., 2000)
bcl-Xs, bak, bid and bad	Up	Proapoptotic	(Schorr et al., 1999)
bcl-2, bcl-X <sub>L</sub> , bfl-1 and bcl-w	Down	antiapoptotic	(Schorr et al., 1999)
calpain-1	Up	Essential for normal involution	(Dang et al., 2015)
galectin-3	Down	Antiapoptotic	(Liu et al., 2004)
STAT3	Up	Initiates involution	(Humphreys et al., 2002; Hughes et al., 2012)
BIM Protein	Up	Mitochondrial pathway of apoptosis	(Schuler et al., 2016)
STAT5	Down	Initiation of involution	(Schuler et al., 2016)
IKK $\beta$	Up	Initiates involution	(Baxter et al., 2006)
p55 $\alpha$ and p50 $\alpha$	Down	down regulate PI(3)K-Akt-mediated survival signaling	(Abell et al., 2005)
C/EBP $\delta$ and LBP	Up	apoptotic cell clearance	(Stein et al., 2004)
IL-6 & LIF	Up	Activation of STAT3	(Schere-Levy et al., 2003; Zhao et al., 2002)
cathepsin B and L	Up	lysosomal mediated cell death	(Hughes and Watson, 2012)
Cathepsin D	Up	Induces apoptosis	(Seol et al., 2006)
ZnT2 (Zinc transporter)	Up	imports Zn into vesicles and mitochondria	(Hennigar et al., 2015a)
MGP-40	Up	Induces STAT3 phosphorylation	(Anand et al., 2016)
Integrins ( $\beta$ 1, $\alpha$ 6, and $\alpha$ 5)	down	Response to survival signals from BM	Prince et al., 2002; Singh et al., 2005
MFGE8	Up	Binds to apoptotic MEC	(Aoki, 2006; Prince et al., 2002; Singh et al., 2005)
Expi	Up	induces BAFF and accelerates apoptosis	(Jung et al., 2004)
Serum amyloid A (SAA)	Up	accelerates apoptosis by activating caspases	(Kho et al., 2008b)
ATF4	Up	Facilitates involution	(Bagheri-Yarmand et al., 2003)
Annexin A8	Up	Role in mouse mammary gland involution	(Stein et al., 2005)
ANXA5	Up	Epithelial apoptosis	(Rieanrakwong et al., 2016)
Claudin-1, 3, and 4	Up	Function not clear	(Baumgartner et al., 2017)

# Mécanismes moléculaires et involution de la glande mammaire



## Activation de la voie STAT3

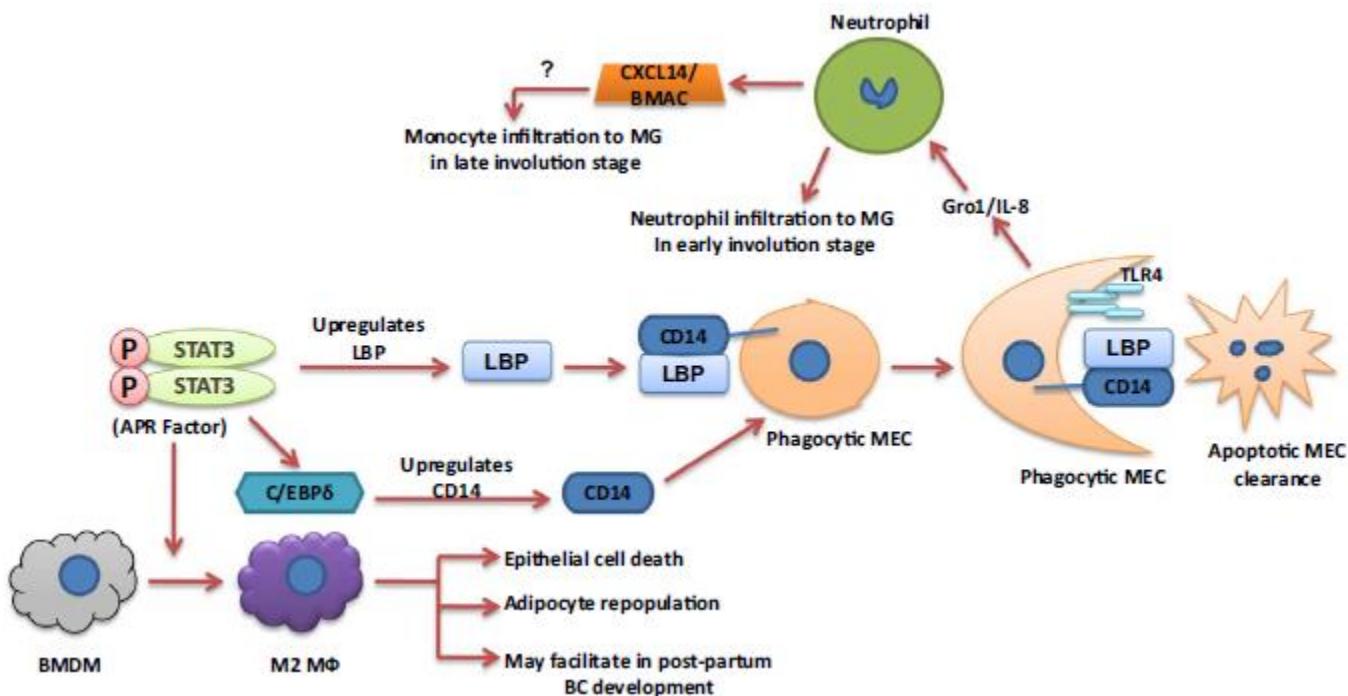


**Fig. 1.** Activation of STAT3 during involution. LIF and IL6 family of cytokines activate STAT3 upon milk stasis. The JAK1-STAT3 pathway induces target gene expression, which are involved in involution. Oncostatin - M also induces STAT3 activation in irreversible phase and the activation pathway is similar to that of LIF.

# Mécanismes moléculaires et involution de la glande mammaire



## Activation de la voie STAT3



# Mécanismes moléculaires et involution de la glande mammaire



## Activation de la voie STAT3

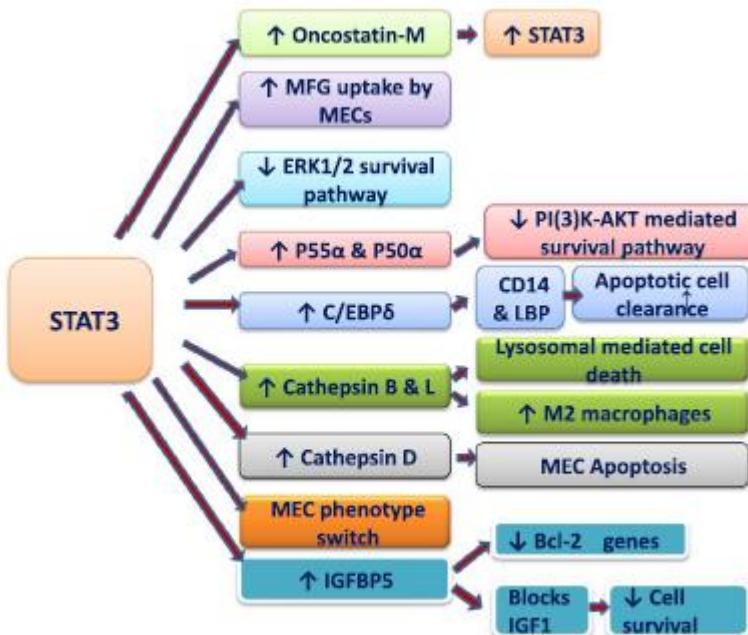
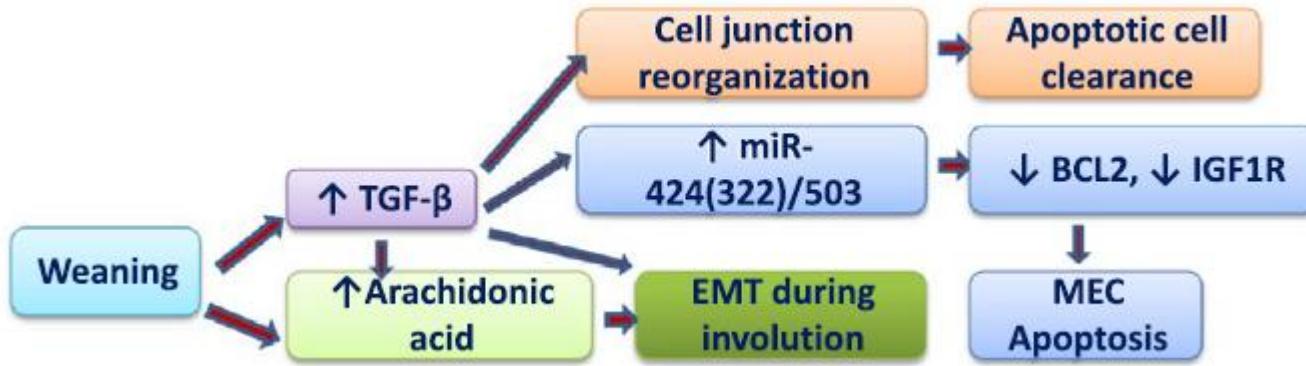


Fig. 3. STAT3 activating the target genes during MG involution.

# Mécanismes moléculaires et involution de la glande mammaire



Rôle de TGF $\beta$  durant l'involution mammaire  
Modèles animaux (sevrage)



# Conclusion



- Développement de la glande mammaire liée aux phénomènes hormonaux à la puberté
- Equilibre fait intervenir des phénomènes de prolifération-différentiation-apoptose
- Régulation complexe lors des cycles menstruels
- Importance du système endocrine et autocrine
- Microenvironnement de la matrice extra-cellulaire
- Involution majeure du tissu glandulaire à la ménopause