



d'idée, il est concevable de modifier la composition du lait des animaux d'élevage pour en améliorer les propriétés nutritives et biologiques. Enfin, la glande mammaire constitue, depuis de nombreuses années, un modèle biologique particulièrement intéressant qui permet d'aborder plusieurs problèmes fondamentaux : l'organogenèse, les relations cellules-cellules et cellules-matrice extracellulaire, la différenciation cellulaire, la transduction des signaux hormonaux, les mécanismes de contrôle de l'expression génétique et la sécrétion.

Le présent chapitre se propose d'aborder l'ensemble de ces différents problèmes en essayant de montrer à quel point les approches physiologiques, biochimiques, génétiques et biotechnologiques s'interpénètrent désormais de plus en plus grâce à la maîtrise des techniques de l'endocrinologie, de la génétique moléculaire et de la biologie cellulaire. Ce chapitre ne prétend donc pas reprendre en détail les différents aspects morphologiques et physiologiques décrits dans la précédente édition par D. Rotten et J.P. Gautray [85] pour laisser plus de place aux découvertes les plus récentes de la biologie de la lactation et de ses applications. L'auteur invite donc le lecteur à se reporter au besoin à cet ouvrage pour compléter son information. Le lecteur pourra également trouver davantage à consulter le livre intitulé « Biologie de la Lactation » édité par J. Martinet et L. M. Houdebine et publié par les éditions Inserm-Inra. Une version anglaise (*Biology of Lactation*) peut également présenter l'intérêt de contenir des chapitres dont le contenu a été réactualisé.

## ■ Lactation

La sécrétion lactée destinée aux nouveau-nés est une invention récente de l'évolution puisqu'elle caractérise une catégorie encore relativement restreinte d'animaux, les mammifères. Ces animaux se sont très bien implantés dans leur environnement terrestre et la lactation constitue un avantage adaptatif certain. Ainsi voit-on certains ours polaires allaiter leurs petits pendant la période hivernale à une période où très peu de nourriture extérieure est disponible. La femelle perd pendant ce temps plusieurs dizaines de kilos, essentiellement à partir de ses réserves lipidiques. Cette stratégie permet à l'ourson d'atteindre le printemps en toute sécurité. L'apport de nourriture aux nouveau-nés par leurs parents n'est toutefois pas l'apanage des mammifères. Beaucoup d'oiseaux par exemple approvisionnent leurs poussins avec une nourriture directement collectée dans leur environnement. Diverses espèces animales qui ont précédé les mammifères ont trouvé des solutions originales en sécrétant une nourriture spécifique qui constitue une partie de la ration alimentaire de leurs petits. C'est ainsi que certains jeunes poissons se nourrissent du mucus qui tapisse la peau de leurs parents. Le lait de pigeon constitue un autre exemple particulièrement remarquable. Cette substance blanchâtre ne ressemble en fait aucunement au lait. Il est constitué des produits de desquamation du jabot, qui sont déurgités par les parents et consommés par les jeunes pigeons. Il est intéressant de noter que la prolactine contrôle aussi bien la formation du mucus et la desquamation du jabot de pigeon que la sécrétion lactée. Il ne faudrait pas pour autant en conclure que les sécrétions du jabot de pigeon sont d'une quelconque manière l'ancêtre du lait. La sécrétion de prolactine par l'hypophyse est sous le contrôle du cycle lumineux annuel et elle est, de diverses manières selon les espèces, une des hormones de la reproduction. Il n'est donc pas surprenant que la prolactine soit un des éléments régulateurs des sécrétions destinées aux nouveau-nés.

Il est admis que la glande mammaire a dérivé de la peau au cours de l'évolution. Plusieurs faits en attestent. Chez les opossums, des produits nutritifs apparentés au lait des mammifères sont sécrétés directement par les glandes sudoripares. L'organisation des cellules qui composent la glande mammaire est par ailleurs en bien des points semblable à celle de la peau. Enfin, au cours du développement embryonnaire, les ébauches de la glande mammaire en formation émergent de la peau.

Chez les marsupiaux, une solution intermédiaire entre celle des opossums et les mammifères évolués a été retenue.

## “ Point fort

La sécrétion lactée peut être stimulée par divers extraits de plantes : malt présent dans la bière, jus de fruits riches en pectines (pommes), graine de coton, etc. Ces extraits stimulent la sécrétion d'hormones et en particulier de prolactine. Pour être efficaces, ces extraits doivent être consommés en relativement grande quantité à la fois, et de préférence entre les tétées pour augmenter le niveau de prolactine qui retourne progressivement à son niveau de base après chaque tétée [42].

L'embryon, à un degré de développement encore très précoce, quitte l'utérus maternel pour s'accrocher à un des tétons qui se trouvent être aussi gros que lui. La substance qu'absorbe le jeune marsupial n'est pas encore véritablement du lait. Ce n'est pas non plus l'équivalent du colostrum des mammifères. Ce lait précoce est riche en sucres, moyennement riche en protéines et pauvre en lipides. Ce n'est qu'au bout de 200 jours environ que la véritable sécrétion lactée est induite. L'embryon n'a alors encore que l'aspect d'un très jeune nouveau-né. De manière non systématique mais tout à fait naturelle, la femelle allaitante peut devenir à nouveau gestante et finalement nourrir deux animaux à un stade de développement très différent. De manière assez surprenante, les laits sécrétés par les deux mamelles restent très différents et adaptés aux exigences des deux petits, bien que les deux glandes soient soumises au même contrôle endocrinien [73].

La glande mammaire est arrivée tardivement au cours de l'évolution. Il n'est donc pas très surprenant de constater qu'elle s'est adaptée aux fonctions endocriniennes qui l'ont précédée. Dans une certaine mesure en effet, on peut considérer que les deux fonctions que remplit un oviducte d'oiseau ont été confiées à deux organes différents chez les mammifères. L'utérus abrite en effet le fœtus et il assure son développement, tandis que la glande mammaire est très strictement spécialisée dans la fabrication de la nourriture du nouveau-né. L'oviducte des vertébrés inférieurs assure, dans la plupart des cas, ces deux fonctions en permettant le développement de l'embryon et le stockage dans l'œuf d'éléments nutritifs pour le fœtus. Il est donc assez peu surprenant de constater que la glande mammaire dont l'existence et le fonctionnement sont étroitement liés au cycle de reproduction, est placée sous le contrôle des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) de la prolactine, de l'ocytocine, etc. Il est intéressant de noter à cet égard que la prolactine, qui participe au contrôle d'une centaine de fonctions biologiques allant de la régulation de l'osmolarité chez les poissons à la lactation chez les mammifères en passant par la croissance et le comportement chez les oiseaux [71], est déjà dotée de la propriété lactogène chez les poissons. Des extraits hypophysaires de salmonidés et de tilapia ainsi que de la prolactine de ces animaux purifiée sont en effet capables d'induire la synthèse de caséines dans des explants de glande mammaire de lapine [41, 80].

La glande mammaire s'est donc adaptée à son organisme hôte plus qu'elle ne s'est imposée. Il est d'ailleurs admis que cet organe ne renvoie que relativement peu de signaux vers l'organisme maternel [73]. La sécrétion d'ocytocine par la posthypophyse, qui est déclenchée par la stimulation tactile du téton, constitue l'une des rétroactions les plus nettes. Le fait que la glande mammaire synthétise et sécrète le lait exclusivement destiné à être exporté vers le nouveau-né renforce le caractère de relative indépendance de cet organe. Certains considèrent que le nombre limité de rétroactions en matière de régulation que la glande mammaire exerce sur l'organisme maternel est une des raisons pour lesquelles cet organe est si fréquemment le siège de cancers.

Paradoxalement toutefois, la lactation est une fonction prioritaire et elle s'impose fortement à l'organisme maternel. La

glande mammaire, qui est quasi inexistante en dehors des périodes de gestation et de lactation, synthétise des quantités considérables de protéines, de sucres et de lipides, aux dépens du métabolisme maternel. Celui-ci est en effet prioritairement mis au service de cet organe tout au long de la lactation. Cette priorité a également ses limites. Une déficience dans la prise de nourriture chez la mère se traduit par un fléchissement de la sécrétion lactée et par une mobilisation des réserves maternelles. Des études menées chez la biche ont toutefois révélé que les jeunes daims peuvent mourir en cas de pénurie alimentaire marquée pour la mère. La nature semble donc avoir fait le choix de sacrifier les petits, le coût énergétique de la gestation étant moins élevé que celui de la lactation [16].

## ■ Lait

La fonction première du lait est d'apporter au nouveau-né les éléments nutritifs dont il a besoin et qu'il n'est pas encore capable de se procurer ni même d'utiliser de manière satisfaisante. Il n'est donc pas surprenant de constater que le lait contient des sucres, des protéines et des lipides.

## Lactose

Chez la plupart des espèces, le lactose est le sucre le plus abondant du lait. Le taux de lactose du lait est très variable d'une espèce à l'autre. Le lait de femme en contient beaucoup tandis que celui de certaines otaries de l'océan Pacifique en est totalement dépourvu. Sa fonction est double. Il est une nourriture en soi et il contrôle le passage d'eau dans le lait. Le lactose est synthétisé dans l'appareil de Golgi à partir de l'uridine diphosphogalactose et du glucose par une enzyme, le lactose synthétase. Cette enzyme est en réalité la galactosyltransférase dont la fonction est d'ajouter du galactose aux protéines néosynthétisées. En présence d' $\alpha$ -lactalbumine, cette enzyme préfère le glucose comme substrat et elle synthétise alors du lactose. Cette modification de la fonction de la galactosyltransférase ne peut avoir lieu que dans la cellule épithéliale mammaire qui est la seule à synthétiser de l' $\alpha$ -lactalbumine. Le lactose néosynthétisé est véhiculé dans la cellule mammaire dans les vésicules qui transportent aussi les protéines du lait. Après fusion avec la membrane apicale des cellules, le lactose et les protéines du lait sont déversés dans la lumière des alvéoles mammaires. Le lactose, qui est cytotoxique, ne peut être réabsorbé par les cellules. Son fort pouvoir osmotique attire l'eau du plasma sanguin, à travers les cellules épithéliales mammaires. Le contenu en eau du lait est donc lié à son contenu en lactose. Ainsi, dans la deuxième partie de la lactation chez la lapine, le taux de lactose du lait diminue ainsi que le volume de lait sécrété. Dans le même temps, le lait s'enrichit en protéines et en lipides, en s'appauvrissant en eau. Des injections de prolactine stimulent alors la synthèse de lactose et elles augmentent le volume du lait sécrété [22].

Les nouveau-nés possèdent une lactase qui permet une excellente utilisation du lactose. Un petit nombre d'individus sont génétiquement dépourvus de lactase. Les nourrissons présentent alors de graves problèmes digestifs et du lait dépourvu de lactose doit leur être rapidement donné. La lactase n'est plus strictement nécessaire après le sevrage et elle disparaît complètement chez une grande partie des êtres humains qui sont ainsi devenus intolérants au lactose à l'état adulte. Le lactose non dégradé par la lactase devient un substrat utilisé par les bactéries intestinales. Ce phénomène s'accompagne de graves troubles digestifs. Il est donc important de pouvoir disposer de lait appauvri en lactose. De manière intéressante, l'intolérance au lactose est plus répandue dans les pays du Sud, de l'Orient et de l'Extrême-Orient et elle est presque inexistante en Europe, et particulièrement en Scandinavie. Il existe donc une corrélation entre la présence de pâturages, et donc la consommation du lait des ruminants, et la tolérance des communautés humaines au lactose.

Des observations récentes ont montré que l'intolérance au lactose n'était pas seulement due au manque de lactase. Certains désordres du métabolisme du glucose peuvent conduire à des symptômes semblables. Ces maladies, regroupées sous le nom de glycosénoses, sont d'origine génétique. L'intolérance au lactose peut donc cacher une maladie sérieuse et il convient d'en tenir compte.

## Protéines [77]

Chez la plupart des mammifères, les principales protéines du lait sont les caséines. Ces protéines constituent une famille que l'on nomme caséines- $\alpha$ <sub>1</sub>, - $\alpha$ <sub>2</sub>, - $\beta$  et - $\kappa$ . Les trois premières dérivent de toute évidence d'une molécule ancestrale commune, tandis que la caséine- $\kappa$  est apparentée au fibrinogène [65]. Ces protéines contiennent l'essentiel des acides aminés avec un taux de proline un peu supérieur à la moyenne. Elles sont relativement peu structurées sans doute pour être plus facilement digérées. Elles sont phosphorylées sur certaines de leurs sérines et thréonines par une enzyme située dans les membranes golgiennes. La structure primaire des caséines est assez peu conservée. Seules les régions contenant les phosphates paraissent être soumises à une pression de sélection. Les phosphates s'associent en effet avec l'ion calcium pour former d'immenses édifices moléculaires appelés micelles. Les caséines ne sont donc pas véritablement en solution dans le lait mais plutôt en suspension. Cela présente l'avantage de réduire la viscosité du lait. Chez certaines espèces, les protéines sont si abondantes dans le lait (jusqu'à 130 mg/ml chez les rongeurs) que celui-ci serait aussi visqueux que le blanc d'œuf et donc difficilement sécrétable si les protéines étaient en solution. Les caséines se trouvent donc être des transporteurs de calcium et certains nutritionnistes prétendent que l'ion calcium est particulièrement absorbable par l'intestin lorsqu'il est sous forme de caséinate. La suspension de caséines dans le lait est par essence instable. En effet, le clivage de la caséine- $\kappa$ , qui est glycosylée en plus d'être phosphorylée et qui contient un site de coupure spécifique Phe-Met, induit la formation d'un caillot. C'est la première opération à laquelle on se livre dans l'industrie laitière pour préparer la pâte à fromage. La protéolyse de la caséine- $\kappa$  est alors assurée par l'addition de présure extraite de la caillette de veau et maintenant parfois de bactéries recombinées exprimant le gène correspondant. La formation du caillot de lait est naturellement induite par protéolyse dans les voies digestives. Cette opération transforme d'un coup une nourriture liquide en solide. Cette nouvelle forme ralentit le transit intestinal du lait et permet ainsi une meilleure digestion des protéines et une absorption plus complète des acides aminés.

La teneur en caséines du lait est très variable d'une espèce à l'autre. Le lait de femme en contient peu et celui des rongeurs beaucoup (jusqu'à 90 mg/ml). Le lait des ruminants domestiques se situe à mi-chemin. Il doit donc être dilué avant d'être donné à un nourrisson incapable de digérer d'importantes quantités de protéines.

Le lait contient en plus des protéines dites du lactosérum. Cette fraction, qui est légèrement colorée mais translucide, est celle que l'on obtient après avoir éliminé les caséines et les lipides par centrifugation et précipitation sélective à pH 4,6. Le lactosérum contient de l' $\alpha$ -lactalbumine (chez la plupart des espèces), de la  $\beta$ -lactoglobuline (chez les ruminants et le porc), de la WAP ( *whey acidic protein* ) (chez les rongeurs et le chameau), ainsi que de l'albumine, de la transferrine, de la lactoferrine et divers anticorps en quantité variable selon les espèces. Le lait contient en plus une multitude d'enzymes cellulaires dont la fonction est très incertaine et dont la présence résulte de la lente lyse des cellules mammaires au cours de la lactation.

## Lipides

La composition du lait en lipides tout comme celle des protéines est très variable d'une espèce à l'autre. Le lait contient de toute manière une grande variété de lipides. Dans le lait

humain par exemple, on ne rencontre pas moins de cinquante acides gras différenciant par leur longueur, la position et le nombre de leurs doubles liaisons. Cette composition peut varier significativement en fonction du régime alimentaire lipidique de la femelle allaitante [1]. Les lipides constituent un apport énergétique important mais non exclusif au nouveau-né.

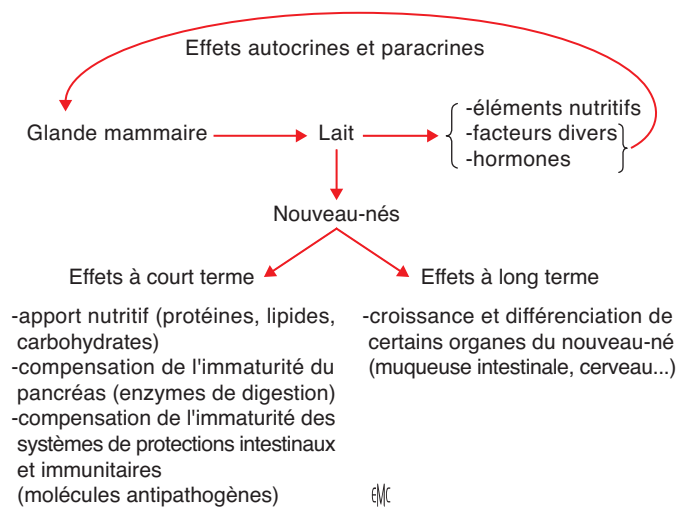
## Composants non nutritionnels du lait

Des observations faites de longue date indiquent que les enfants nourris au sein souffrent très significativement moins de maladies diverses et en particulier de maladies digestives. La mortalité des nourrissons est par ailleurs légèrement inférieure lorsqu'ils reçoivent le lait de leur mère. Ces observations ne peuvent s'expliquer de manière simple. En effet, l'utilisation du biberon peut s'accompagner d'un manque d'hygiène élémentaire qui est cause de maladies, voire de mort pour le nourrisson. Une mère qui allaite son enfant a, par ailleurs, de bonnes chances de lui être plus attentionnée. Il reste vrai que la composition du lait maternel est très significativement différente des laits industriels. La différence assez considérable de composition du lait maternel chez les différentes espèces suggère que les statuts de la mère et du nouveau-né ont coévolué de manière que le fonctionnement du couple soit optimisé ou tout au moins très satisfaisant. Toute entorse aux règles de la nature peut, dans ce domaine, avoir des conséquences parfois difficiles à évaluer.

Il est maintenant admis que le lait a sur les nouveau-nés des effets à court et à long termes (Fig. 1). L'apport d'éléments nutritifs appartient évidemment à la première catégorie. Selon les espèces, les nouveau-nés ont plus ou moins achevé la mise en place de certaines de leurs fonctions biologiques et ils restent pendant quelque temps dépendants du lait de leur mère. C'est ainsi que le lait contient des enzymes de digestion qui pallient le fonctionnement encore incomplet du pancréas. Le lait assure par ailleurs un rôle protecteur contre certaines maladies en apportant des anticorps, des molécules bactériostatiques comme la lactoferrine et le lysozyme, ainsi que des cellules du système immunitaire [69] (Tableau 1). La lactoferrine (ou son homologue la transferrine) capte le fer libre et elle inhibe ainsi le développement des bactéries dont la croissance est dépendante de cet

**Tableau 1.** Effets immunoprotecteurs du lait (d'après [69]).

Éléments	Action
Lymphocytes B	Produisent des anticorps dirigés contre des microbes spécifiques
Macrophages	Tuent les microbes directement dans l'intestin du nourrisson, produisent du lysozyme et activent d'autres composants du système immunitaire
Neutrophiles	Phagocytose des bactéries dans le système digestif du nourrisson
Lymphocytes T	Tuent les cellules infectées ou émettent des messages chimiques pour activer d'autres défenses. Prolifèrent en présence d'organismes pouvant induire de graves maladies chez le nourrisson. Synthétisent également des composés renforçant la réaction immunitaire du nourrisson
Anticorps de la classe des immunoglobulines A sécrétoires	Se lient aux micro-organismes dans les voies digestives du nourrisson, les empêchant ainsi de traverser la paroi intestinale et d'atteindre d'autres tissus de l'organisme
Protéine de liaison B <sub>12</sub>	Réduit la quantité de vitamine B <sub>12</sub> accessible aux bactéries
Facteur bifidus	Favorise la croissance de <i>Bacillus bifidus</i> , une bactérie inoffensive présente dans les voies digestives du nourrisson. Le développement de telles bactéries limite la prolifération des espèces dangereuses
Acides gras	Attaquent les membranes entourant certains virus et les détruisent
Fibronectine	Amplifie l'activité antimicrobienne des cellules immunitaires
Interféron $\gamma$	Augmente l'activité antimicrobienne des cellules immunitaires
Hormones et facteurs de croissance	Accélèrent la maturation du système digestif du nourrisson. Après le développement des membranes, initialement perméables, de l'intestin, le nourrisson devient moins vulnérable aux micro-organismes
Lactoferrine	Fixe le fer, dont nombre de bactéries ont besoin pour survivre. En réduisant la quantité de fer disponible, la lactoferrine contrecarre la croissance des bactéries pathogènes
Lysozyme	Tue les bactéries en dissociant leur paroi cellulaire
Mucines	Adhèrent aux bactéries et aux virus, les empêchant ainsi de se fixer à la surface des muqueuses
Oligosaccharides	Se lient aux micro-organismes et leur interdisent de se fixer à la surface des muqueuses



**Figure 1.** Différentes propriétés biologiques du lait.

ion. En captant le fer libre, la lactoferrine diminue la formation de radicaux oxygènes libres et elle atténue ainsi certaines réactions inflammatoires. Il est vraisemblable que la lactoferrine constitue un transporteur de fer pour le nourrisson. Une région particulière de la transferrine se lie également aux liposaccharides de la paroi des bactéries et induit ainsi leur destruction. Le lait de femme contient des quantités considérables de lactoferrine tandis que le lait de vache n'en contient que relativement peu.

Le colostrum est particulièrement riche en immunoglobulines G (IgG) venues du plasma sanguin. Elles traversent l'épithélium mammaire qui ne devient étanche qu'après la fermeture des jonctions serrées, qui n'a lieu elle-même qu'après la parturition et elles empruntent un récepteur spécifique qui favorise leur transport. Ces immunoglobulines peuvent franchir la barrière intestinale du nouveau-né alors peu efficace et ne pas être dégradées par le système digestif pendant le premier jour qui suit la naissance. La présence de ces immunoglobulines est

394 indispensable chez les ruminants par exemple, chez lesquels la  
395 barrière placentaire ne permet pas aux immunoglobulines  
396 maternelles d'atteindre le compartiment fœtal. Chez les prima-  
397 tes, le passage relativement aisé des immunoglobulines mater-  
398 nelles au fœtus assure la protection de ce dernier pendant  
399 plusieurs semaines, le temps que son système immunitaire  
400 propre commence à être fonctionnel.

401 Tout au long de la lactation, des immunoglobulines A (IgA)  
402 sont synthétisées dans la glande mammaire par des lymphocy-  
403 tes qui s'y sont implantés. Ces immunoglobulines atteignent la  
404 lumière des alvéoles et se retrouvent donc dans le lait après  
405 avoir traversé les cellules épithéliales. Un mécanisme spécifique  
406 de transcytose capte les IgA à l'aide d'un récepteur du côté basal  
407 des cellules. Le complexe est endocytosé et l'immunoglobuline  
408 se détache de son récepteur pour être sécrétée dans le lait du  
409 côté apical des cellules. La synthèse du récepteur des IgA est  
410 inhibée par les stéroïdes ovariens et elle est favorisée par la  
411 prolactine. C'est pour cette raison que ce récepteur s'accumule  
412 après la parturition. Les IgA sont partiellement résistantes aux  
413 conditions biochimiques du tractus digestif. Les nourrissons  
414 bénéficient ainsi d'une protection immunitaire, certes limitée et  
415 passive, mais bien adaptée puisque la mère et le nouveau-né  
416 sont au contact des mêmes agents pathogènes. Certaines  
417 expériences montrent qu'en plus de leur action protectrice  
418 passive, les IgA du lait stimulent les réponses immunitaires des  
419 nourrissons. Le colostrum et le lait de femme contiennent des  
420 quantités considérables d'IgA alors que le colostrum et le lait de  
421 vache contiennent surtout des IgG.

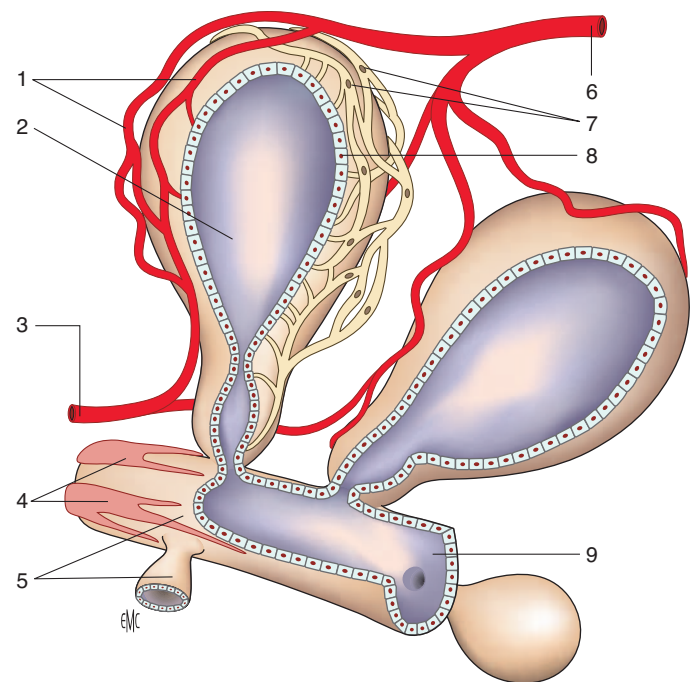
422 Le lait contient également un certain nombre de substances  
423 ayant des effets à long terme. Le lait renferme ainsi une  
424 trentaine d'hormones et de facteurs de croissance [34] qui  
425 peuvent agir sur la glande mammaire elle-même et chez le  
426 nouveau-né. On sait aussi que les jeunes souris qui naissent  
427 naturellement quelque peu immatures ne peuvent ouvrir les  
428 yeux que s'ils reçoivent de l'EGF (*epidermal growth factor*) à partir  
429 du lait de leur mère. De même, les cellules hypophysaires du  
430 jeune rat ne peuvent finir leur maturation et sécréter plus tard  
431 des quantités normales de prolactine s'ils n'ont pas bu le lait de  
432 leur mère [28]. Chez la plupart des espèces, les acides gras  
433 polyinsaturés à longue chaîne des séries n-6 et n-3 se concen-  
434 trent dans les membranes du système nerveux central, notam-  
435 ment dans les terminaisons synaptiques, ainsi que dans les  
436 disques des cellules photoréceptrices de la rétine [1]. Un déficit  
437 qualitatif alimentaire chez le nouveau-né n'est certes pas mortel  
438 ni profondément invalidant. Ses conséquences à long terme ne  
439 sont toutefois pas bien évaluées. En face des difficultés qu'il y a  
440 à effectuer de telles évaluations, la plus élémentaire prudence  
441 consiste à donner au nouveau-né le lait de sa mère au moins  
442 pendant la première partie de sa croissance.

## “ Point important

Des changements de la composition du lait d'animaux sont devenus possibles via la transgénèse [90]. Le lait peut devenir la source de protéines pharmaceutiques recombinantes [115].

## ■ Structure de la glande mammaire fonctionnelle

445 Pendant la lactation, la glande mammaire est composée  
446 surtout de cellules épithéliales en monocouche organisées en  
447 alvéoles. Ces alvéoles sont situées à l'extrémité d'un réseau de  
448 canaux dont la fonction est de véhiculer le lait des alvéoles vers  
449 le tétou (Fig. 2). Les cellules épithéliales sont alors cuboïdales,  
450 de relativement grande taille, polarisées avec le noyau projeté



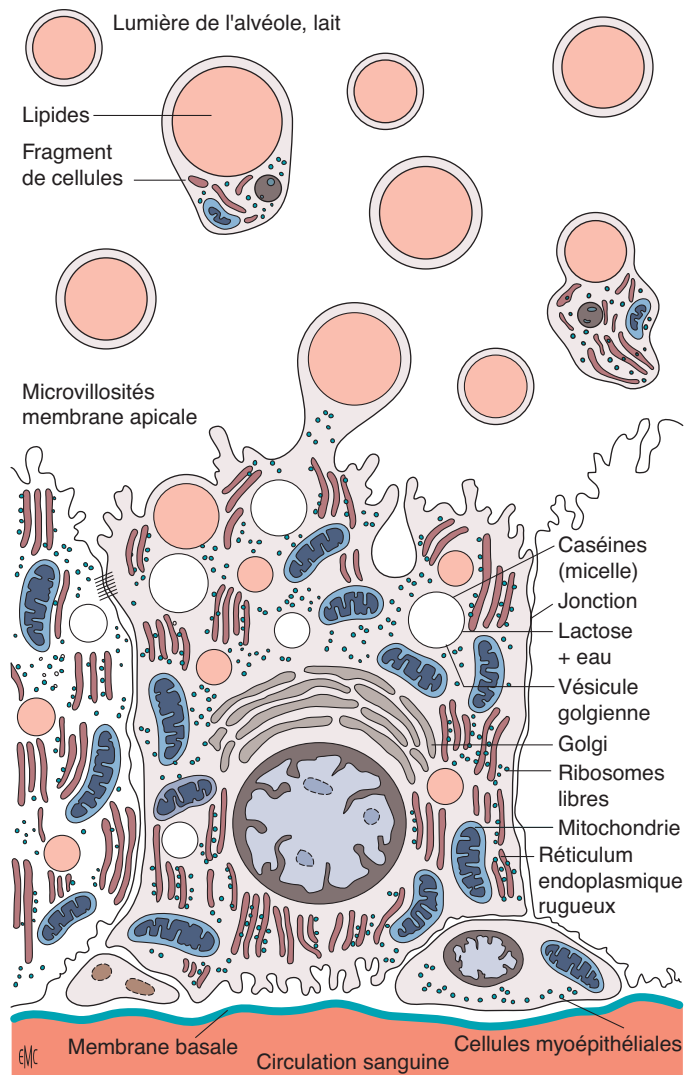
**Figure 2.** Structure d'une alvéole mammaire. 1. Capillaires ; 2. lait ; 3. sang veineux ; 4. cellules musculaires lisses ; 5. canaux ; 6. sang artériel ; 7. cellules myoépithéliales stimulables par l'ocytocine ; 8. cellule sécrétrice ; 9. canal excréteur.

451 du côté basal au voisinage de la circulation sanguine. La cellule  
452 épithéliale capte les éléments précurseurs du lait (acides aminés,  
453 glucose et acétate chez les ruminants, etc.) et les transforme en  
454 lait. Les protéines et le lactose sont synthétisés et maturés dans  
455 les membranes du réticulum endoplasmique et de l'appareil de  
456 Golgi qui sont alors très abondants. Les protéines et le lactose  
457 sont transportés jusqu'à la membrane apicale à l'intérieur de  
458 vésicules qui fusionnent avec cette membrane en déversant leur  
459 contenu selon un phénomène d'exocytose. Les lipides synthé-  
460 tisés par des enzymes solubles et golgiennes s'assemblent en  
461 globules qui sont sécrétés en s'entourant d'une partie de la  
462 membrane apicale (Fig. 3). Si l'on prend en compte le fait que,  
463 du côté basal, de nombreuses endocytoses sont provoquées par  
464 la liaison d'hormones et de facteurs divers, la cellule mammaire  
465 chez la femelle allaitante apparaît comme le siège d'une  
466 mobilité et d'un renouvellement importants de ses membranes.  
467 La couche de cellules épithéliales est ceinturée par des cellules  
468 myoépithéliales qui se contractent sous l'influence de l'ocytoc-  
469 cine sécrétée par la posthypophyse à chaque fois que le tétou  
470 est stimulé lors de la tétée. Ces deux types de cellules consti-  
471 tuent le parenchyme mammaire.

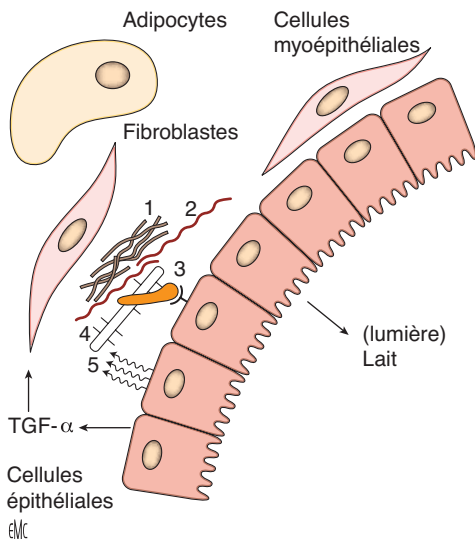
472 Plus en périphérie des alvéoles se situe le mésenchyme  
473 composé de fibroblastes et d'adipocytes (Fig. 4). Entre le  
474 mésenchyme et le parenchyme se trouvent un certain nombre  
475 de glycoprotéines insolubles formant une sorte de gel. Ces  
476 molécules, la laminine, le collagène I et IV, les protéoglycanes,  
477 la fibronectine, etc, qui constituent la matrice extracellulaire et,  
478 dans la partie la plus proche des cellules épithéliales, la  
479 membrane basale, ont de multiples rôles qui sont décrits plus  
480 loin.

## ■ Croissance, fonctionnement et involution de la glande mammaire

481 La glande mammaire offre un contraste très frappant au cours  
482 des différentes phases de son activité. La glande mammaire a en  
483 effet essentiellement une existence cyclique. Le véritable  
484 développement du tissu glandulaire sécrèteur n'a lieu qu'au  
485  
486  
487



**Figure 3.** Représentation symbolique d'une cellule épithéliale mammaire complètement différenciée.



**Figure 4.** Organisation des cellules et de la matrice extracellulaire dans la glande mammaire différenciée. TGF : transforming growth factor.1. Collagène ; 2. fibronectine ; 3. laminine ; 4. collagène IV ; 5. protéoglycannes.

croissance des alvéoles mammaires doit avoir lieu pendant la première semaine de la lactation. Le tissu sécréteur ainsi mis en place est essentiellement stable tout au long de la lactation. Quelques cellules sont perdues en continu pendant la lactation et elles se retrouvent en partie dans le lait. Cette perte lente de cellules qui ne sont que très partiellement remplacées est une des causes du déclin progressif de la sécrétion lactée au cours de la lactation. Après le sevrage, une involution massive du tissu mammaire a lieu et la glande se retrouve fondamentalement dans le même état qu'avant la gestation (Fig. 5). Une nouvelle gestation est donc nécessaire pour reformer une nouvelle glande mammaire pour une nouvelle lactation. La nature a donc choisi de ne développer cet organe qu'à la demande. Il est connu que la première lactation est souvent la moins bonne en termes de quantité de lait sécrété. Il est admis que cela est dû au fait qu'après la première involution, le réseau de canaux mammaires est plus dense qu'avant la première gestation. La croissance mammaire des gestations suivantes est plus complète et la glande contenant plus de cellules épithéliales sécrète plus de lait.

La croissance de la glande mammaire a donc lieu de manière cyclique chez l'adulte et non chez le fœtus. C'est une des raisons qui fait que la glande mammaire représente un modèle attractif pour les expérimentateurs qui étudient les mécanismes de l'organogenèse [63].

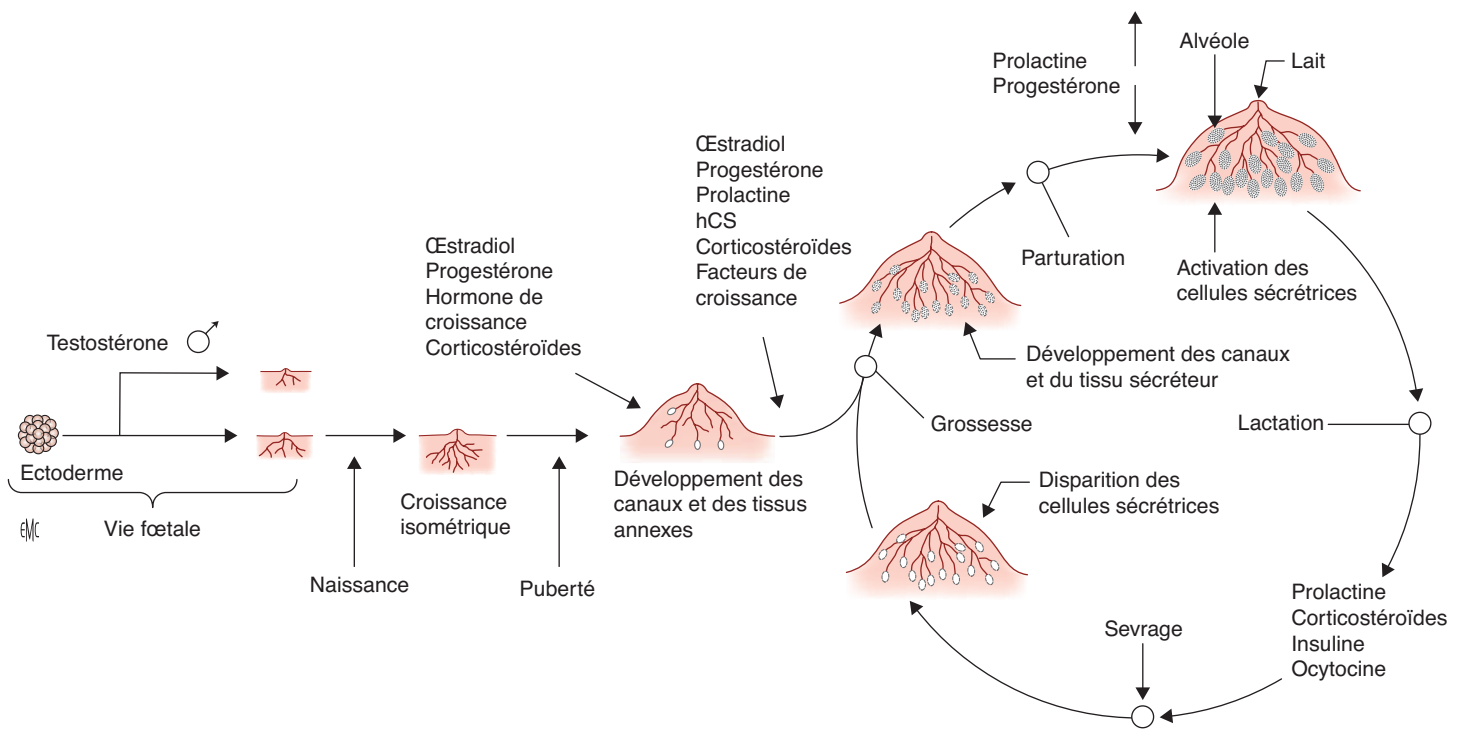
La croissance des ébauches mammaires commence au cours de la vie fœtale. Le tissu mammaire dérive de l'ectoderme et il se sépare progressivement de la peau pour s'autonomiser (Fig. 5). Un réseau primitif de canaux connecté au téton se forme et se développe de manière non préférentielle jusqu'à la puberté. À cette période de la vie, sous l'influence des stéroïdes ovariens, le réseau de canaux se développe de manière privilégiée par rapport aux autres organes du corps. À l'extrémité de ces canaux, des cellules épithéliales précurseurs de futures alvéoles s'organisent en formant des sortes de bourgeons. À chaque cycle sexuel, les fluctuations des hormones induisent un début de développement du tissu mammaire, comme pour la muqueuse utérine. En l'absence de gestation, le processus s'enraye et la glande mammaire perd les quelques cellules épithéliales qu'elle avait accumulées. Les stimuli hormonaux durables de la gestation sont nécessaires pour assurer le développement complet du tissu mammaire sécréteur.

Dans l'ensemble de ces processus, les diverses espèces présentent des différences non négligeables. Ainsi chez les rongeurs par exemple, le tissu mammaire épithélial est très peu développé en dehors de la gestation et de la lactation. À l'opposé, dans l'espèce humaine, la glande mammaire est formée d'une proportion non négligeable de cellules épithéliales sécrétrices après la puberté. Il n'en reste pas moins vrai que le sein est composé surtout de tissu conjonctif et adipeux et que la majeure partie du tissu sécréteur n'apparaît qu'au cours de la grossesse. Il est difficile d'attribuer à ces différences entre les espèces des rôles physiologiques précis qui auraient pu être favorisés par la sélection naturelle.

Chez la souris, les mâles naissent sans glande mammaire apparente. Une étude réalisée il y a de nombreuses années et non poursuivie a montré que chez ces espèces, les androgènes fœtaux induisent une nécrose partielle du tissu mammaire qui déconnecte les cellules résiduelles de la peau, empêchant la formation du téton. Le mécanisme de cette nécrose apparaît complexe. Le parenchyme induit l'apparition des récepteurs aux androgènes dans le mésenchyme au 14<sup>e</sup> jour de la gestation chez la souris. Les androgènes sécrétés à partir du 12<sup>e</sup> jour envoient un message de nature inconnue au parenchyme qui subit alors une nécrose partielle [39].

Il est intéressant de noter que le tissu mammaire fœtal chez le mâle comme chez la femelle est déjà sensible aux hormones lactogènes. Une modeste sécrétion lactée appelée lait de sorcière est en effet décelable chez les nouveau-nés des deux sexes. La prolactine, présente en abondance dans le liquide amniotique, est en partie responsable de cette induction.

488 cours de la gestation. Chez les animaux à gestation longue, la  
489 croissance est achevée avant la parturition. Au contraire, chez  
490 les animaux à gestation courte comme les rongeurs, la fin de la

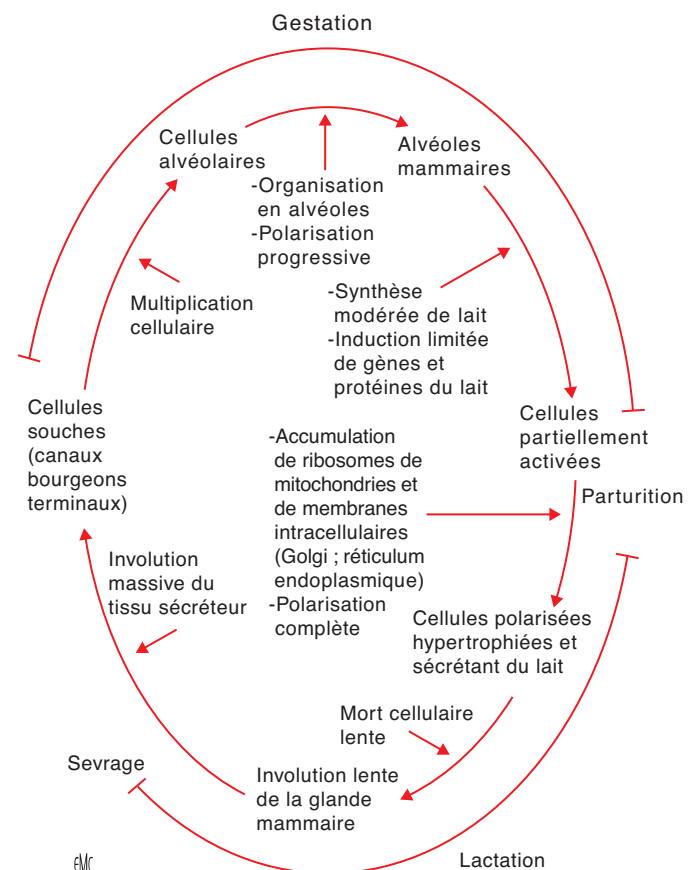


**Figure 5.** Principales étapes du développement de la glande mammaire. hCS : *human chorionic somatotropin*.

562 La raison pour laquelle les mâles ne peuvent allaiter ne tient  
 563 pas tant au fait que leur glande mammaire n'est pas développée.  
 564 L'imprégnation hormonale chez le fœtus mâle programme l'axe  
 565 hypothalamohypophysaire de manière irréversible lui interdisant  
 566 définitivement de sécréter des quantités abondantes de  
 567 prolactine. L'absence de stéroïdes ovariens chez les mâles  
 568 constitue un verrou supplémentaire. Des absorptions accidentelles  
 569 de stéroïdes ovariens, et en particulier d'œstrogènes, ainsi  
 570 qu'une hypertrophie tumorale de l'hypophyse qui se traduit par  
 571 une hyperprolactinémie sont responsables respectivement d'un  
 572 développement limité mais significatif de la glande mammaire  
 573 accompagné d'une sécrétion lactée chez le mâle.

574 La croissance mammaire comprend en réalité plusieurs  
 575 événements différents. Au cours de la vie fœtale, les premières  
 576 ébauches mammaires se transforment progressivement en un  
 577 réseau de canaux. On distingue généralement deux événements  
 578 distincts, l'allongement des canaux et leur ramification, qui font  
 579 l'objet de mécanismes différents. Les cellules épithéliales  
 580 apparaissent progressivement en prenant la place du tissu  
 581 adipeux et elles s'organisent en alvéoles. Ces cellules restent de  
 582 relativement petite taille et partiellement polarisées jusqu'à la  
 583 parturition. Pendant la première semaine de la lactation, les  
 584 cellules épithéliales s'hypertrophient. Elles s'enrichissent en  
 585 ribosomes, mitochondries ainsi qu'en membranes du réticulum  
 586 endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Elles acquièrent alors  
 587 les caractéristiques typiques des cellules en haute activité de  
 588 biosynthèse et sécrétion. Elles ressemblent alors aux cellules  
 589 pancréatiques, thyroïdiennes ou hépatiques (Fig. 6). Cet  
 590 ensemble de phénomènes constitue une amplification aspécifique  
 591 du programme d'expression génétique spécifiquement  
 592 mammaire. En effet, seule cette organisation cellulaire et  
 593 tissulaire permet une traduction intense des acides ribonucléi-  
 594 ques (ARN) messagers des gènes des protéines du lait et une  
 595 sécrétion abondante.

596 Tout au long de la gestation, l'épithélium mammaire n'est pas  
 597 complètement étanche et une partie des protéines sanguines,  
 598 notamment les immunoglobulines, traversent cette couche de  
 599 cellule. À la parturition, des jonctions serrées s'établissent entre  
 600 les cellules, rendant l'épithélium étanche. Ce phénomène est  
 601 induit par les glucocorticoïdes et il est contrecarré par le TGF  
 602 (*transforming growth factor*) β1 qui est abondant pendant la



**Figure 6.** Principaux événements que subissent les cellules épithéliales mammaires au cours du cycle gestation-lactation-sevrage.

603 gestation. L'organisation des jonctions serrées est observable  
 604 entre autres par l'accumulation de deux protéines, la protéine  
 605 Z01 et la F-actine [111].

606 Après le sevrage, une déstabilisation de la glande mammaire  
 607 a lieu. L'épithélium perd rapidement de son étanchéité, le flux  
 608 sanguin se ralentit, la matrice extracellulaire est dégradée (cf.  
 609 infra), l'activation de gènes codant pour des protéines ayant une

610 activité bactériostatique (lactoferrine, transferrine) a lieu [32], le  
611 tissu est envahi par des macrophages qui participent à la lyse et  
612 à la protection du tissu et les cellules subissent une apoptose  
613 qui, elle-même, s'accompagne d'une induction de gènes spéci-  
614 fiques [8, 60, 104].

## 615 ■ Rôle des différents types 616 cellulaires dans l'activité 617 de la glande mammaire

618 Longtemps considérées comme relativement neutres, les  
619 cellules non épithéliales mammaires jouent en réalité des rôles  
620 essentiels dans la croissance et l'organisation de la glande [23].  
621 Ces phénomènes sont souvent difficiles à mettre en évidence et  
622 à étudier. La nécrose du tissu épithélial foetal chez la souris mâle  
623 décrite plus haut en constitue un exemple typique.

624 Les cellules adipeuses, les fibroblastes et les cellules myoépi-  
625 théliales sécrètent des facteurs diffusibles qui sont décrits plus  
626 loin. Des contacts plus directs semblent également jouer un rôle  
627 important. Des expériences réalisées il y a quelques années ont  
628 montré que des ébauches mammaires fœtales isolées puis  
629 replacées in vivo au voisinage de tissu adipeux mammaire  
630 s'organisent pour former des alvéoles. Par opposition, les mêmes  
631 ébauches mammaires s'organisent en structures caractéristiques  
632 de la glande salivaire lorsque le tissu adipeux provient de cette  
633 glande [88]. De manière quelque peu surprenante, le tissu  
634 épithélial mammaire est capable de synthétiser du lait dans les  
635 deux cas sous l'influence des hormones lactogènes.

636 Des expériences réalisées par Daniel et al. [24] ont également  
637 contribué à mettre en évidence le rôle du tissu adipeux dans la  
638 morphogenèse de la glande mammaire. Des ébauches mammai-  
639 res incluses dans du collagène I ont été réintroduites à l'inté-  
640 rieur du tissu adipeux mammaire in vivo. Après quelques jours,  
641 des projections formant un début de réseau de canaux et se  
642 dirigeant vers le tissu adipeux étaient observables. Cette  
643 expérience suggère que le tissu adipeux émet un signal soluble  
644 qui induit le développement des canaux mammaires. Après un  
645 plus long temps d'exposition, les canaux qui se retrouvent au  
646 contact direct du tissu adipeux s'arrondissent pour former des  
647 structures semblables aux bourgeons mammaires observés  
648 classiquement dans la glande mammaire en dehors de la  
649 gestation et de la lactation.

650 Les fibroblastes coopèrent également de multiples manières  
651 avec les cellules épithéliales. Dans le clone de cellules mammai-  
652 res de souris appelé IM2, qui est en réalité un mélange de  
653 fibroblastes et de cellules épithéliales, seules les cellules épithé-  
654 liales au contact des fibroblastes accumulent de la matrice  
655 extracellulaire et sont capables de synthétiser du lait sous  
656 l'influence des hormones lactogènes [82].

657 Pouvoir disposer de modèles in vivo pour étudier les méca-  
658 nismes de développement du tissu mammaire normal ou  
659 tumoral humain est essentiel. Il est établi depuis plusieurs  
660 décennies que la greffe du tissu épithélial de souris prépubères  
661 dans le coussinet adipeux d'une souris receveuse dépourvue de  
662 son propre tissu épithélial se traduit par un développement  
663 complet d'une glande mammaire à partir du tissu greffé. Cette  
664 méthode relativement facile à mettre en œuvre bénéficie d'un  
665 regain d'intérêt depuis que la transgénèse chez la souris permet  
666 d'ajouter des gènes étrangers mais aussi d'inactiver spécifique-  
667 ment un gène de l'animal. La greffe de parenchyme dans le  
668 coussinet adipeux de souris permet de définir plus précisément  
669 les rôles respectifs de ces deux composants de la glande mam-  
670 mammaire. Cela est d'autant plus vrai qu'il est possible de greffer un  
671 parenchyme dans lequel les cellules ont été génétiquement  
672 modifiées au préalable par transgénèse, dans un coussinet  
673 adipeux d'une souris receveuse normale. À l'inverse, il est  
674 possible de greffer un parenchyme normal dans le coussinet  
675 adipeux d'une souris transgénique. Ces greffes croisées évitent  
676 de se retrouver avec des animaux uniformément génétiquement  
677 modifiés chez lesquels il est difficile, voire impossible de  
678 distinguer la part qui revient aux gènes des deux types de tissus.

Cette méthode est régulièrement utilisée pour identifier les  
gènes impliqués dans la croissance mammaire [94]. L'inactivation  
du gène du récepteur de la progestérone, suivie de la greffe de  
parenchyme a ainsi montré que le récepteur devait être présent  
dans le stroma pour assurer un développement mammaire  
normal.

## Cellules souches mammaires

Par définition, les cellules souches d'organe sont les précur-  
seurs directs d'un ou plusieurs types cellulaires d'un organe  
donné. Dans le premier cas, les cellules souches sont unipoten-  
tes et dans le deuxième cas multipotentes. Les cellules souches  
sont présentes en petite quantité dans un organe. Elles se  
multiplient à vitesse réduite en situation normale et de manière  
accélérée lorsque l'organe doit se développer. Les cellules  
souches se différencient pour donner l'organe fonctionnel.  
Lorsque la croissance (ou la régénérescence de l'organe) est  
achevée, les cellules souches reprennent leur taux de renouvel-  
lement lent pour assurer leur maintien jusqu'au prochain besoin  
de cellules différenciées. Les cellules souches sont supposées  
exister dans tous les organes. En pratique, des cellules souches  
n'ont été identifiées que dans un nombre réduit d'organes. Cela  
vient du fait que ces cellules sont rares, souvent mal caractéri-  
sées et difficiles à cultiver.

Il est admis depuis plusieurs années que les cellules épithé-  
liales et myoépithéliales mammaires proviennent des mêmes  
cellules souches. Des études menées depuis plusieurs années ont  
permis d'approcher les cellules souches sans arriver à une  
démonstration complète [112]. Cette étape clé vient d'être  
franchie avec un succès peu discutable [92]. Les auteurs de cette  
étude ont fait porter leur effort sur l'identification précise des  
cellules souches à l'aide de marqueurs spécifiques ainsi que sur  
leur purification. Leur succès est le résultat de cette exigence.  
Les cellules souches mammaires peuvent désormais être identi-  
fiées par plusieurs marqueurs : Lin(-) CD29 (*high*) CD24(+). Ces  
cellules contiennent d'autres marqueurs bien identifiés et non  
spécifiques de la glande mammaire. Le CD29 n'est autre que la  
sous-unité  $\alpha$ -1 de l'intégrine (un des récepteurs de la matrice  
extracellulaire) tandis qu'un autre marqueur, le CD49, est la  
sous-unité  $\beta$ -6. Les cellules souches peuvent se diviser en deux  
groupes : celles exprimant fortement le CD29 (*high*) et celles  
l'exprimant faiblement (*low*). Les cellules CD29 (*high*) sont celles  
qui contiennent aussi la cytokératine 14 (K14). Ces cellules sont  
donc plutôt les précurseurs des cellules myoépithéliales. À  
l'inverse, les cellules CD29 (*low*), qui contiennent essentielle-  
ment de la cytokératine 18 (K18), sont les précurseurs des  
cellules épithéliales alvéolaires. Ces dernières sont les plus  
abondantes dans les préparations de cellules souches purifiées.  
La purification des cellules souches a été réalisée par des tris  
successifs à l'aide de FACS (fluorescence activée de cellules  
souches) suivis de repiquages et de clonages par dilution.

Le caractère mammaire de ces cellules souches a été établi en  
les cultivant en présence de matrice extracellulaire (Matrigel™).  
Dans ces conditions, les cellules s'organisent spontanément en  
alvéoles, comme les cellules mammaires prélevées chez des  
animaux gestants, et elles synthétisent du lait en présence  
d'hormones lactogènes. La démonstration la plus convaincante  
de l'existence des cellules souches mammaires a été donnée par  
la reconstitution in vivo d'une glande fonctionnelle. Pour ce  
faire, des cellules souches, exprimant de manière constitutive le  
gène *LacZ* qui donne une couleur bleue en présence d'un  
substrat spécifique, ont été utilisées. Une seule de ces cellules a  
été introduite dans le coussinet plantaire préalablement vidé de  
ses cellules mammaires de souris vierges matures. Une glande  
mammaire complète et fonctionnelle s'est développée à partir  
de cette seule cellule. Le fait est établi par la couleur bleue  
présente dans toutes les cellules épithéliales et myoépithéliales  
des souris à l'exclusion des fibroblastes et des cellules adipeuses  
mammaires. L'introduction d'un mélange de cellules souches  
portant ou non gène *LacZ* donne naissance à des glandes  
mammaires dont une partie des cellules seulement se colore en  
bleu.

Une autre observation et non des moindres est que les cellules souches provenant de souris transgéniques exprimant le gène *MMTV-Wint1* et développant des tumeurs mammaires sont 6,4 fois plus nombreuses que chez les animaux normaux. Un autre fait très remarquable est que les cellules souches provenant des souris *MMTV-Wint1* donnent naissance à des glandes mammaires anormales comprenant des zones où un développement néoplasique est facilement identifiable. Ainsi, le processus de tumorigénèse mammaire touche les cellules souches elles-mêmes. Cela peut expliquer la grande vigueur de la plupart des tumeurs mammaires. Ces observations expliquent également peut-être pourquoi les cancers mammaires font l'objet de récurrences fréquentes. Il est probable que les traitements antitumoraux laissent souvent quelques cellules souches modifiées qui sont à l'origine du développement d'une nouvelle tumeur. Ces observations devraient permettre d'aborder le traitement des cancers mammaires d'une manière plus raisonnée.

## “ Point important

Les cellules souches mammaires précurseurs des cellules épithéliales et myoépithéliales ont été identifiées. Une seule de ces cellules introduite dans le tissu adipeux mammaire redonne naissance à une glande mammaire complète [92].

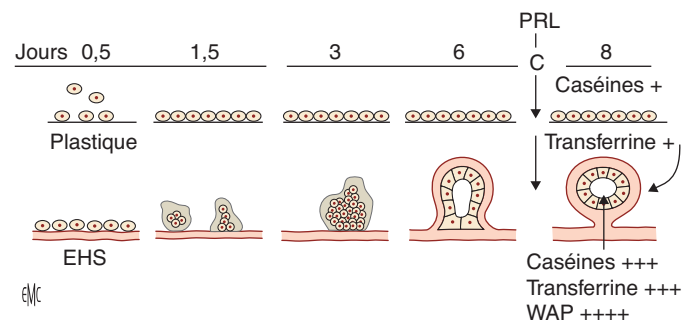
## ■ Rôle de la matrice extracellulaire dans l'organisation et le fonctionnement de la glande mammaire

Longtemps négligée, la matrice extracellulaire apparaît désormais comme essentielle dans le fonctionnement de nombreux tissus. Ses dérèglements apparaissent également au cœur des phénomènes de tumorigénèse. La matrice extracellulaire est composée de plusieurs glycoprotéines insolubles qui forment des réseaux complexes, interagissent et envoient à la cellule épithéliale des signaux par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Ces récepteurs sont formés d'une famille de deux sous-unités protéiques ancrées dans la membrane plasmique, les intégrines (Fig. 4). La matrice extracellulaire a une composition variable, ainsi que ses récepteurs. Son mécanisme d'action est donc particulièrement complexe.

En ce qui concerne la glande mammaire, il est admis que les fibroblastes sécrètent du collagène I qui, en soi, est relativement inerte vis-à-vis des cellules épithéliales. Ces dernières sécrètent de la laminine, du collagène IV, des protéoglycannes, de la fibronectine et d'autres composés qui sont stabilisés par le collagène I et forment la membrane basale qui stimule directement les cellules épithéliales [75, 87]. Le collagène I peut être extrait des tendons de queue-de-rat et l'ensemble, laminine, protéoglycannes, collagène IV, fibronectines, à partir de la tumeur de souris EHS (Engelbreth-Holm-Swarm). Ces fractions peuvent être ajoutées dans les boîtes de culture et leurs effets sur les cellules mammaires peuvent ainsi être évalués.

Les cellules épithéliales isolées et ensemencées sur un support plastique classique forment des coudes monocellulaires. Les cellules sont alors très peu sensibles aux hormones lactogènes. Les mêmes cellules ensemencées sur un gel de collagène I s'entourent progressivement des éléments de la membrane basale qu'elles sécrètent. Elles sont alors parfaitement sensibles aux hormones lactogènes, à condition toutefois que le gel de collagène soit décollé de la boîte et flotte dans le milieu de culture [5].

La synthèse et la sécrétion des composants de la matrice extracellulaire sont régulées par ces composants eux-mêmes.



**Figure 7.** Effet de la matrice extracellulaire préformée EHS sur l'organisation et la différenciation des cellules épithéliales mammaires. EHS : Engelbreth-Holm-Swarm ; PRL : prolactine ; IC : insuline cortisol ; WAP : whey acidic protein.

Ainsi, lorsque les cellules épithéliales mammaires sont cultivées sur un support plastique, elles synthétisent en abondance de la laminine, du collagène IV et de la fibronectine qui sont sécrétés dans le milieu de culture et ne s'accumulent pas autour des cellules pour former une membrane basale. À l'inverse, les mêmes cellules s'arrêtent rapidement de synthétiser les éléments de la membrane basale lorsqu'elles sont cultivées sur un gel de collagène I qui capte ces éléments, les organise et les stabilise. De même, les cellules ensemencées directement sur une membrane basale préformée EHS ne synthétisent pas de collagène IV, de laminine et de fibronectine [102]. La stabilité de la matrice extracellulaire est de plus contrôlée en partie par les cellules non épithéliales. Ainsi, sous l'influence des glucocorticoïdes, les cellules myoépithéliales sécrètent de l' $\alpha$ -2 macroglobuline qui exerce localement une action antiprotéase qui participe à la stabilisation de la matrice extracellulaire [107].

Lorsque les cellules épithéliales mammaires sont directement ensemencées sur la matrice extracellulaire EHS, les cellules adhèrent rapidement, s'agglomèrent puis forment spontanément des alvéoles mammaires (Fig. 7). Elles sont alors parfaitement sensibles aux hormones lactogènes. Les caséines synthétisées dans ces conditions sont sécrétées vectoriellement à l'intérieur des alvéoles, tandis que la transferrine suit un trajet moins spécifique [58, 100]. La matrice extracellulaire, indépendamment de toute action hormonale, est donc capable d'organiser les cellules épithéliales en alvéoles. La modification du cytosquelette via les récepteurs intégrines activés joue un rôle essentiel dans cette organisation des cellules épithéliales. La laminine et la sous-unité intégrine- $\beta$ 1 sont les éléments principaux qui participent à ces mécanismes [43, 61, 103]. La stimulation des gènes des protéines du lait implique donc au moins la coopération de deux signaux indépendants, l'un émanant du récepteur intégrine, l'autre du récepteur de la prolactine (Fig. 6) (cf. infra).

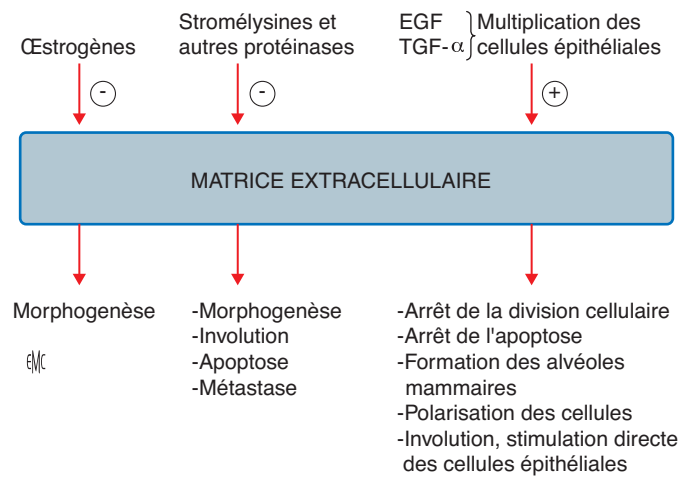
Dans le même ordre d'idée, il est intéressant de noter que l'équilibre entre les activités protéolytiques et antiprotéolytiques de la glande mammaire varie au cours du cycle gestation-lactation-sevrage. Pendant la gestation, l'équilibre se déplace légèrement en faveur des protéases. Cela autorise la division des cellules épithéliales et leur organisation en alvéoles. La matrice extracellulaire forme un gel qui séquestre toutes sortes de molécules, comme le ferait une éponge. La destruction de gel libère certaines de ces molécules et en particulier des facteurs de croissance qui peuvent alors atteindre leurs cellules cibles et délivrer leurs messages [88, 106]. La matrice extracellulaire joue en fait un rôle encore plus complexe. Elle constitue en effet également un frein pour la division et la migration des cellules épithéliales. Tout au long du cycle gestation-lactation-sevrage, la glande mammaire se construit et se détruit en modifiant la composition de sa matrice extracellulaire. Des équilibres entre la biosynthèse de la matrice extracellulaire et l'action d'enzymes protéolytiques assurent ces modifications subtiles. L'action des œstrogènes pourrait, en partie tout au moins, résulter de leur effet déstabilisateur de la matrice extracellulaire (cf. infra). Tout au long de la lactation, l'équilibre est très en faveur des activités

antiprotéasiques, ce qui assure la stabilité de la glande mammaire dont la structure ne change pas à ce stade. Après le sevrage, l'involution de la glande mammaire s'accompagne d'une augmentation massive des protéases et d'une inhibition des antiprotéases. Ce sont essentiellement des métalloprotéases qui contrôlent ainsi le remodelage de la glande mammaire. Les antiprotéases sont des facteurs protéiques également connus pour la plupart [31, 35, 55, 99, 105]. L'induction de l'apoptose des cellules épithéliales précède l'apparition des protéases et l'ensemble de ces phénomènes est retardé par les glucocorticoïdes [60]. Les protéases en question sont des métalloprotéases (MMP) qui forment une famille [104]. Certaines sont sécrétées par le stroma et d'autres par le parenchyme. L'activité des MMP est contrôlée par des inhibiteurs spécifiques, les TIMP (*tissue inhibitor metallo proteinase*). Ces facteurs sont en majorité des préenzymes activées localement par la plasmine qui elle-même est sécrétée par le foie sous forme de plasminogène inactif. L'activateur de plasminogène (uPA), produit localement par la glande mammaire, induit l'activité des différentes protéases [31].

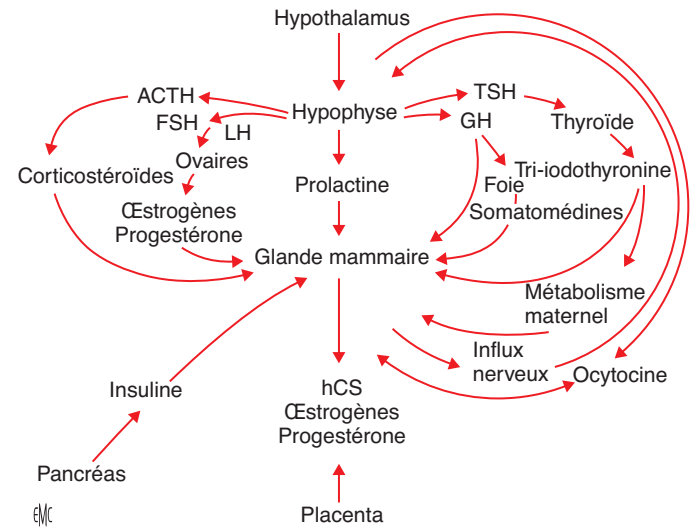
Il est très remarquable qu'un des événements qui accompagnent la tumorigénèse des cellules mammaires soit la destruction de la matrice extracellulaire. Cette déstabilisation permet aux cellules de se diviser et de migrer et donc de métastaser sans contrainte. Il est intéressant de noter que les cellules les plus métastasées sont aussi les plus capables de détruire la matrice extracellulaire [19, 54, 55]. À l'inverse, des protéoglycane placés au voisinage de cellules mammaires tumorales inhibent l'expression de deux oncogènes *c-fos* et *c-myc* [12]. L'expression d'un protéoglycane, le syndecan, obtenue par le transfert du gène correspondant fait revenir les cellules tumorales mammaires de souris S-115 vers un état morphologique nettement plus proche de celui des cellules normales [56].

Des expériences réalisées ces dernières années ont clairement montré que la tumorigénèse des cellules mammaires, si elle ne touche que les cellules épithéliales, résulte en fait souvent d'un dérèglement du fonctionnement des autres cellules de la glande mammaire. Ainsi, les cellules tumorales mammaires induisent la synthèse et la sécrétion d'une protéase, la stromélysine-3, par les fibroblastes. Cette enzyme contribue puissamment à la dégradation de la matrice extracellulaire et ainsi à la formation de métastases [6]. Cette protéase est une des enzymes normales qui participent à la morphogénèse des tissus par sa capacité à déstabiliser la matrice extracellulaire [54, 55]. À l'inverse, la maspine, qui est une protéine douée d'une activité antiprotéase, pourrait exercer un effet antitumoral dans la glande mammaire [114].

La matrice extracellulaire a donc un rôle stabilisateur et différenciateur pour la glande mammaire. La déstabilisation modérée et contrôlée de la matrice extracellulaire joue donc un rôle essentiel dans la croissance, l'activité et l'involution de la glande mammaire. Une déstabilisation incontrôlée favorise au contraire le développement de tumeurs. Ces points sont résumés dans la Figure 8. Ce schéma est sans nul doute exagérément simplificateur. Il ne prend pas en compte, entre autres, le fait que la matrice est une entité complexe. Elle est en effet composée de divers éléments dont la présence est variable, ainsi que celle de leurs récepteurs intégrines à la surface des cellules.



**Figure 8.** Principaux effets de la matrice extracellulaire au cours de la croissance, la différenciation, l'involution et la tumorigénèse de la glande mammaire. EGF : epidermal growth factor ; TGF : transforming growth factor.



**Figure 9.** Rôle de l'axe hypothalamohypophysaire dans le contrôle du développement et de l'activité de la glande mammaire. ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; FSH-LH : follicle stimulating hormone-luteinizing hormone ; hCS : human chorionic somatotropin ; TSH : thyroid stimulating hormone ; GH : growth hormone.

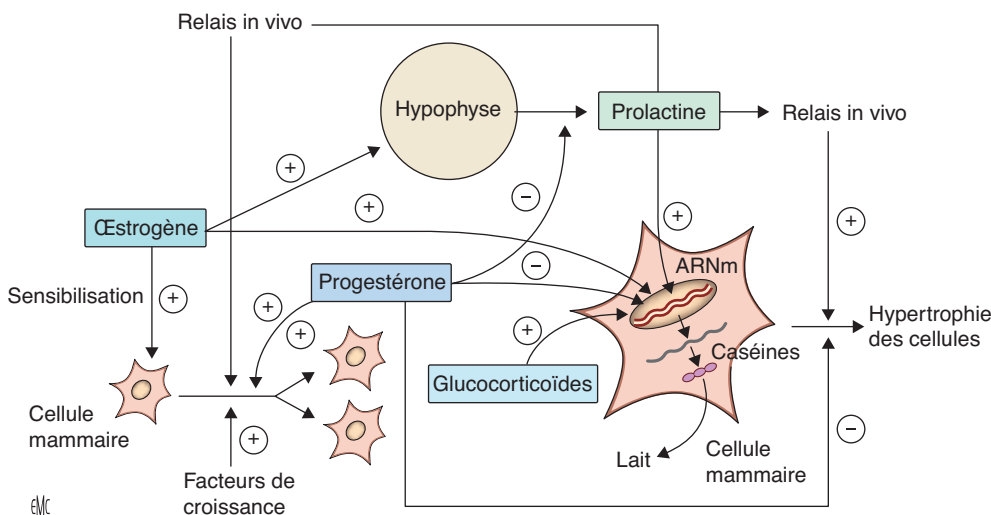
## ■ Rôle des hormones et des facteurs de croissance dans le développement de la glande mammaire

### Rôle des hormones

Il a été mis en évidence dans la croissance de la glande mammaire il y a maintenant plusieurs dizaines d'années. L'ablation des glandes endocrines a fait apparaître que l'axe hypothalamohypophysaire, les ovaires, la glande surrénale, le placenta et la thyroïde jouaient des rôles complexes et complémentaires (Fig. 9). Chez le rat, le lapin et la chèvre, une hypophysectomie provoque un arrêt de la sécrétion lactée et une involution de la glande mammaire [21]. Une réinduction de la croissance mammaire et de la sécrétion lactée à peu près complète a lieu après des injections de prolactine, d'hormone de croissance (GH), de glucocorticoïdes et de triiodothyronine [20, 22]. Chez le lapin toutefois, la prolactine seule a déjà un effet très important [22]. Ces hormones n'ont qu'un effet

### “ Point important

La matrice extracellulaire joue un rôle essentiel pour organiser les cellules épithéliales en alvéoles et pour induire la sécrétion lactée. Au sevrage, la rapide dégradation de la matrice extracellulaire induit une déstabilisation de la glande mammaire et son involution. Les métastases sont également favorisées par une déstabilisation locale de la matrice extracellulaire [31, 101].



**Figure 10.** Rôle de la prolactine, des stéroïdes ovariens et des glucocorticoïdes sur le développement et l'activité de la glande mammaire.

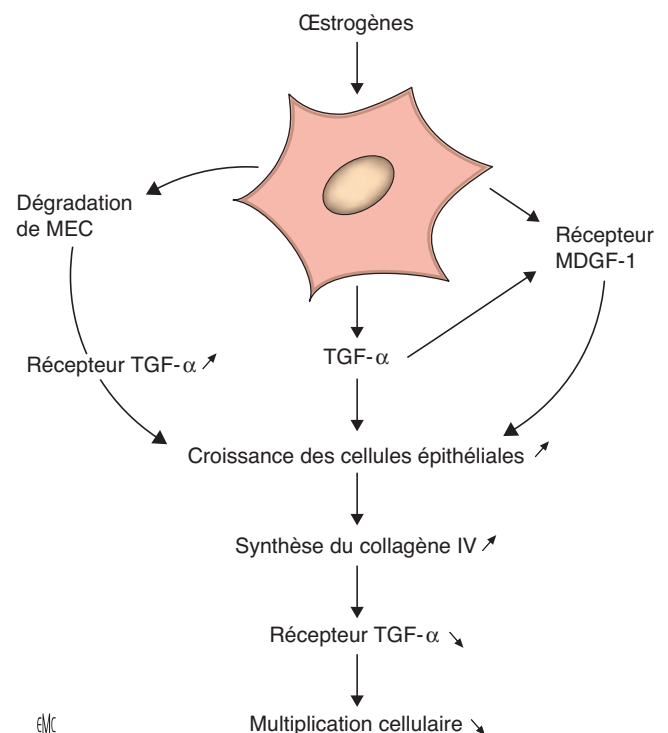
relativement modeste in vitro [26]. L'effet mammogène de la prolactine doit donc s'exercer in vivo par l'intermédiaire d'un relais dont la nature est inconnue (Fig. 10).

Il ne fait aucun doute que les œstrogènes et la progestérone jouent le rôle d'inducteur dans la croissance de la glande mammaire. Pendant, la phase lutéale de chaque cycle sexuel, un début de développement mammaire a lieu. Ce processus est interrompu à la fin du cycle ou au contraire poursuivi et amplifié lorsque la femelle est gestante. Chez la brebis, l'accélération du développement mammaire a lieu après le 80<sup>e</sup> jour de gestation, au moment où les œstrogènes d'origine placentaire deviennent plus abondants dans la circulation sanguine. De multiples expériences ont par ailleurs montré qu'une imprégnation préalable par les œstrogènes était nécessaire pour que les hormones mammogènes puissent exercer leur effet [45]. L'induction de la lactation est possible, chez des femelles vierges ou tarées, par des injections massives d'œstrogènes. Ces effets sont amplifiés par la progestérone et l'hormone de croissance [48]. Il est bien connu par ailleurs que les œstrogènes stimulent puissamment la croissance de certaines lignées de cellules tumorales mammaires [68]. Tous ces faits peuvent faire penser que les œstrogènes sont des facteurs de croissance pour les cellules épithéliales mammaires. In vitro, les stéroïdes ovariens n'ont qu'une activité mitogène très limitée [26]. Les œstrogènes ont donc une action puissante mais indirecte sur la division des cellules épithéliales mammaires (Fig. 10). Une étude réalisée il y a plusieurs années a contribué à expliquer le mécanisme d'action des œstrogènes [67]. Les œstrogènes stimulent la sécrétion d'un facteur de croissance, le TGF- $\alpha$ , par les cellules épithéliales. Dans le même temps, les œstrogènes provoquent une augmentation des récepteurs d'un autre facteur mammaire, le MDGF-1 (*mammary derived growth factor*). Les œstrogènes induisent également une déstabilisation modérée de la matrice extracellulaire. Les conditions se trouvent dès lors réunies pour que les cellules épithéliales se divisent (Fig. 11).

Le TGF- $\alpha$ , comme son homologue l'EGF, stimule la synthèse de certains composants de la matrice extracellulaire comme le collagène IV. Le système tend à s'autolimiter de cette manière, puisque l'action des œstrogènes induit d'abord une déstabilisation de la matrice extracellulaire puis dans un second temps, au contraire, sa consolidation.

La progestérone exerce in vivo une activité mammogène assez franche [2]. Cet effet est encore observable, quoique modeste in vitro [26].

Le placenta sécrète, chez un certain nombre d'espèces, une hormone, l'hormone placentaire lactogène (HPL) qui possède des activités mimétiques de la prolactine et de la GH. Les fonctions de cette hormone ne sont pas bien définies. Elles sont d'autant plus difficiles à cerner que la situation se trouve être très différente selon les espèces. Le lapin et le porc n'expriment pas cette hormone qui est au contraire très abondante chez le mouton, moins chez la chèvre et presque inexistante dans le



**Figure 11.** Action des œstrogènes sur la matrice extracellulaire et les facteurs de croissance mammaire. MEC : matrice extracellulaire ; TGF : transforming growth factor ; MDGF : mammary derived growth factor.

compartiment maternel chez la vache [18]. L'hormone lactogène placentaire de mouton a surtout une action de type GH chez le mouton [91]. Une corrélation entre le taux d'hormone placentaire circulante, le nombre de foetus et la taille de la glande a été observée chez le mouton. La démonstration que l'hormone placentaire lactogène participe effectivement à la croissance mammaire reste à faire. Le placenta, qui est double chez les brebis portant deux jumeaux, sécrète également plus d'œstrogènes, de progestérone et un certain nombre d'autres facteurs qui peuvent eux aussi contribuer au développement de la glande mammaire. L'hormone placentaire a une activité GH relativement faible bien qu'elle se lie efficacement au récepteur de cette dernière. Certains en ont déduit que l'hormone placentaire lactogène exerçait en réalité une action anti-GH en étant un inhibiteur compétitif. Cette situation permettrait à la femelle gestante de faire des réserves énergétiques en prévision de la lactation qui doit suivre. Il est clair que les approches classiques de l'endocrinologie ne peuvent permettre d'identifier tous les facteurs qui contrôlent le développement et l'activité des tissus. De nombreux facteurs produits et agissant localement par



1055 macrophages qui sont recrutés au niveau des bourgeons mam- 1125  
 1056 maires en développement [99]. Il a de même été montré que la 1126  
 1057 PTHrP (*parathyroid hormone related protein*) est nécessaire au 1127  
 1058 développement des canaux mammaires via un mécanisme 1128  
 1059 inconnu. Cette hormone est sécrétée par l'épithélium fœtal et 1129  
 1060 elle a des récepteurs sur le mésenchyme. 1130

1061 Plusieurs gènes de la famille *Wnt* qui codent pour des 1131  
 1062 facteurs de croissance sont exprimés de manière relativement 1132  
 1063 abondante pendant la gestation chez la souris [96]. La surexpres- 1133  
 1064 sion du gène *Wnt-4* à l'état de transgène induit un développe- 1134  
 1065 ment accéléré des canaux mammaires [9]. 1135

1066 L'accumulation de données expérimentales permet mainte- 1136  
 1067 nant de décrire une partie des liens qui existent entre les 1137  
 1068 différents types cellulaires, les facteurs de croissance et la 1138  
 1069 matrice extracellulaire [99]. Ces principaux mécanismes sont 1139  
 1070 résumés dans la Figure 13. L'hormone de croissance et les 1140  
 1071 œstrogènes agissent sur les cellules du stroma qui produisent 1141  
 1072 des IGF-1 qui favorisent la croissance des cellules épithéliales. 1142  
 1073 Les œstrogènes stimulent la synthèse d'un analogue de l'EGF, 1143  
 1074 l'AERG ou amphéreguline, par les cellules épithéliales. Celui-ci 1144  
 1075 est activé par un clivage protéique réalisé par le facteur 1145  
 1076 ADAM17 qui lui-même peut être inhibé par le TIMP3. L'EGF 1146  
 1077 agit sur les cellules du stroma qui produisent du FGF qui 1147  
 1078 favorise la croissance des cellules épithéliales. L'EGF active 1148  
 1079 également le MMP14 qui à son tour active le MMP2 dont on 1149  
 1080 sait qu'il favorise la croissance du réseau de canaux mammaires 1150  
 1081 en induisant une dégradation du collagène et, par là même, une 1151  
 1082 déstabilisation locale de la matrice extracellulaire. Le MMP3, 1152  
 1083 autrement connu sous le nom de stromélysine, favorise le 1153  
 1084 branchement des canaux mammaires. Le récepteur de l'EGF, 1154  
 1085 Erb1, qui a une activité tyrosine kinase, n'agit qu'en synergie 1155  
 1086 avec un autre membre de la famille, Erb2, dont le ligand n'a pas 1156  
 1087 été identifié. Le TGF- $\beta$ 1 favorise l'accumulation de matrice 1157  
 1088 extracellulaire et, de ce fait, ralentit la croissance des cellules 1158  
 1089 épithéliales. Ce même facteur favorise également l'allongement 1159  
 1090 des canaux mammaires, mais diminue leur ramification en 1160  
 1091 abaissant le taux de MMP3. L'inactivation des deux sous-unités 1161  
 1092  $\alpha$ -2 et  $\beta$ -1 du récepteur intégrine de la laminine diminue le 1162  
 1093 développement ces canaux et leur ramification, ainsi que la 1163  
 1094 croissance des cellules épithéliales. 1164

1095 Au fil des années, les interrelations entre les cellules, la 1165  
 1096 matrice extracellulaire, les facteurs de croissance et les hormones 1166  
 1097 se précisent. Ces connaissances aident à comprendre le proces- 1167  
 1098 sus de tumorigenèse et à définir de nouvelles stratégies pour 1168  
 1099 maîtriser les cancers mammaires. 1169

## 1100 Rôle des oncogènes et des hormones 1169 1101 dans la tumorigenèse mammaire 1170

1102 La formation de tumeurs résulte de l'activation d'un certain 1171  
 1103 nombre de gènes, les oncogènes, et de l'inactivation d'autres 1172  
 1104 gènes, les anti-oncogènes. Un des gènes les plus récemment 1173  
 1105 identifiés est le *BRCA1* et son homologue *BRCA2* qui, sous sa 1174  
 1106 forme mutée et à l'état homozygote, sont responsables de la 1175  
 1107 genèse de cancers mammaires à une haute fréquence [15]. 1176

1108 L'expression d'un certain nombre d'oncogènes ciblée spéci- 1177  
 1109 quement dans la glande mammaire a été obtenue par transge- 1178  
 1110 nèse [13]. Les souris qui expriment ces oncogènes seuls ou 1179  
 1111 associés développent différents types de tumeurs mammaires 1180  
 1112 dans lesquelles les cellules épithéliales sont plus ou moins 1181  
 1113 différenciées et incapables de synthétiser du lait. La présence des 1182  
 1114 protéines codées par les oncogènes ainsi que celle des récepteurs 1183  
 1115 aux stéroïdes ovariens sont des indices de risque pour le 1184  
 1116 développement d'une tumeur. Une cellule épithéliale mammaire 1185  
 1117 ne devient tumorale que progressivement au fur et à mesure 1186  
 1118 que les divers oncogènes et antioncogènes sont respectivement 1187  
 1119 activés et inhibés. Les cellules perdent dans le même temps leur 1188  
 1120 capacité à répondre aux hormones lactogènes et elles acquièrent 1189  
 1121 une indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance qu'elles 1190  
 1122 sont souvent capables de sécréter elles-mêmes. Le passage de la 1191  
 1123 cellule normale à la cellule métastasée peut se faire selon 1192  
 1124 diverses voies qui comprennent chacune plusieurs processus 1193

1125 cumulatifs. Les cellules mammaires pré-tumorales ou tumorales 1126  
 1127 sont donc, dans un premier temps, très sensibles aux hormones 1128  
 1129 qui contrôlent la croissance mammaire et la lactation. L'induc- 1130  
 1131 tion d'un cycle gestation-lactation n'est donc pas sans consé- 1132  
 1133 quence sur le développement de certaines tumeurs mammaires. 1134

1135 Les techniques actuelles de transcriptomique permettent de 1136  
 1137 mesurer l'expression d'un très grand nombre de gènes. Cela 1138  
 1139 permet d'identifier, sans hypothèse préalable, des gènes qui 1140  
 1141 s'expriment spécifiquement ou à des taux anormaux dans les 1142  
 1143 tumeurs. Ces gènes sont donc de nouveaux candidats pour être 1144  
 1145 impliqués dans le processus de tumorigenèse ou tout au moins 1146  
 1147 de servir de marqueurs rendant compte de l'état d'évolution 1148  
 1149 d'une tumeur. Une telle approche est en cours d'application 1150  
 1151 pour les tumeurs mammaires. Une étude a comparé des gènes 1152  
 1152 exprimés dans sept lignées de cellules établies à partir de 1153  
 1153 tumeurs mammaires humaines. Une liste de gènes à étudier est 1154  
 1154 maintenant disponible [93]. 1155

1156 La greffe de tissu épithélial humain dans le coussinet adipeux 1157  
 1158 de souris ne conduit qu'un développement très réduit et 1159  
 1160 inexploitable du tissu humain. Il est apparu que ces échecs 1161  
 1161 répétés provenaient du fait que le stroma murin est trop 1162  
 1162 différent de son homologue humain. La greffe simultanée de 1163  
 1163 tissu épithélial et de stroma humain dans le coussinet adipeux 1164  
 1164 de souris permet un développement très significatif de la glande 1165  
 1165 mammaire humaine. Ce développement est encore plus marqué 1166  
 1166 lorsque les fibroblastes du stroma humain ont préalablement été 1167  
 1167 génétiquement modifiés pour sécréter deux facteurs de crois- 1168  
 1168 sance, l'HGF (le facteur de croissance hépatique) et le TGF- $\beta$ 1. 1169  
 1169 Cette méthode relativement simple et peu coûteuse est extrê- 1170  
 1170 mement prometteuse pour décrire les processus de tumorigenèse 1171  
 1171 et pour évaluer les effets de nouveaux traitements anticancé- 1172  
 1172 reux [51, 64]. 1173

1174 L'identification récente des cellules souches mammaires de 1174  
 1175 souris offre des possibilités très intéressantes pour étudier et 1175  
 1175 traiter les cancers mammaires (cf. supra). 1176

## 1177 ■ Induction de la sécrétion lactée 1177

1178 La glande mammaire synthétise de petites quantités de lait 1178  
 1179 bien avant la parturition. La véritable sécrétion lactée n'est 1179  
 1180 toutefois induite qu'à la parturition. C'est incontestablement la 1180  
 1181 chute de progestérone qui est responsable de ce phénomène. 1181  
 1181 Tout arrêt prématuré d'une gestation avancée s'accompagne 1182  
 1182 d'une montée laiteuse qui peut être inhibée par un traitement 1183  
 1183 progestéronique. Chez la lapine, une chute partielle de la 1184  
 1184 progestérone se produit spontanément après la mi-gestation. Ce 1185  
 1185 phénomène s'accompagne d'une sécrétion lactée précoce qui est 1186  
 1186 retardée par des injections de progestérone [2]. Chez l'espèce 1187  
 1187 humaine comme chez le mouton, la montée laiteuse après la 1188  
 1188 parturition peut être retardée par des rétentions placentaires qui 1189  
 1189 peuvent contribuer à maintenir une faible progestéronémie. Des 1190  
 1189 injections d'un antiprogestérone puissant, le RU486, à la 1191  
 1191 parturition accélèrent très nettement la montée laiteuse chez la 1192  
 1192 brebis. Ces injections s'accompagnent d'une sécrétion très 1193  
 1193 nettement augmentée de prolactine. Cela confirme le rôle de 1194  
 1194 frein qu'exerce la progestérone tout au long de la gestation sur 1195  
 1195 l'hypophyse qui ne sécrète alors que des quantités limitées de 1196  
 1196 prolactine. La progestérone exerce également un effet inhibiteur 1197  
 1197 direct sur la glande mammaire puisqu'elle réduit les effets 1198  
 1198 lactogènes de la prolactine injectée chez des lapines pseudoges- 1199  
 1199 tantes [2]. La progestérone exerce des effets inhibiteurs moins 1200  
 1200 nets in vitro [46]. 1201

1202 La prolactine joue un rôle essentiel dans l'induction de la 1202  
 1203 sécrétion lactée. Des traitements par des agents dopaminergi- 1203  
 1203 ques, comme le CB154, à la parturition inhibent très vivement 1204  
 1204 la montée laiteuse en même temps que la sécrétion de prolac- 1205  
 1205 tine chez toutes les espèces [109]. Il semble que la parturition soit 1206  
 1206 un moment privilégié pour la montée laiteuse, car l'arrêt du 1207  
 1207 traitement par le CB154 appliqué à la parturition ne permet pas 1208  
 1208 toujours une induction intense et retardée de la sécrétion de 1209  
 1209 lait. 1210

1194 La parturition s'accompagne d'une montée intense de gluco-  
1195 corticoïdes. Chez certaines espèces, ces stéroïdes constituent un  
1196 des signaux d'origine foetale pour le déclenchement de la  
1197 parturition. Une suppression des glucocorticoïdes circulants à la  
1198 parturition réduit très nettement l'intensité de la montée  
1199 laiteuse. Cela démontre que c'est la présence des glucocorticoï-  
1200 des, mais pas nécessairement leur augmentation, qui est  
1201 indispensable à cette période.

1202 L'hormone placentaire lactogène circulante diminue de la  
1203 même manière que la progestérolone à la fin de la gestation. Sa  
1204 contribution dans l'induction de la sécrétion lactée à la partu-  
1205 rition ne saurait être plus que marginale, même si cette hor-  
1206 mone, via ses activités prolactine et GH, est capable  
1207 expérimentalement par injection d'augmenter la sécrétion de  
1208 lait chez des animaux non gestants préalablement stimulés par  
1209 les stéroïdes ovariens [18].

## 1210 ■ Maintien de la sécrétion lactée

1211 Les endocrinologistes divisent traditionnellement les diffé-  
1212 rentes phases de l'activité de la glande mammaire en quatre  
1213 périodes : la mammogénèse pendant la gestation, la lactogénèse  
1214 à la parturition, la galactopoïèse pendant la lactation et  
1215 l'involution après le sevrage. Progressivement, une distinction  
1216 plus subtile est apparue nécessaire en ce qui concerne la  
1217 galactopoïèse que l'on divise parfois maintenant en deux  
1218 périodes. La glande mammaire devient à l'évidence de moins en  
1219 moins sensible à la prolactine et aux stimuli de la lactation au  
1220 fur et à mesure que celle-ci se déroule.

## 1221 Rôle de la prolactine

1222 Il est admis que les agents dopaminergiques comme le  
1223 CB154 réduisent la sécrétion lactée chez toutes les espèces, sauf  
1224 chez les ruminants. Les choses sont en fait plus nuancées. Des  
1225 mesures répétées et plus précises ont montré que le  
1226 CB154 réduisait de manière significative la sécrétion lactée chez  
1227 le mouton mais aussi chez la vache et semble-t-il moins  
1228 nettement chez la chèvre [98]. Des anticorps antiprolactine  
1229 injectés chez la rate allaitante diminuent très nettement la  
1230 sécrétion lactée et la synthèse des protéines du lait [27]. Les effets  
1231 des anticorps sont annulés par des injections de prolactine.  
1232 Chez la plupart des espèces, des injections de prolactine  
1233 pendant la lactation n'ont que des effets modestes sur la  
1234 sécrétion lactée. L'abondante sécrétion de prolactine induite à  
1235 chaque tétée doit donc être suffisante pour assurer une bonne  
1236 sécrétion lactée. Toutefois, chez la lapine particulièrement  
1237 sensible à la prolactine, des injections de cette hormone dans la  
1238 deuxième partie de la lactation augmentent la sécrétion lactée  
1239 et la teneur en lactose du lait [22].

1240 Le fait que la glande mammaire semble dépendre de moins  
1241 en moins de la prolactine circulante au fur et à mesure que la  
1242 lactation s'avance peut s'expliquer par le fait que la glande  
1243 mammaire elle-même synthétise de la prolactine fonction-  
1244 nelle [29, 53, 97]. De cette manière, la glande mammaire s'affran-  
1245 chit quelque peu de l'organisme maternel et en particulier de la  
1246 prolactine dont on connaît le rôle dans le contrôle de nom-  
1247 breuses autres fonctions.

## 1248 Rôle de l'hormone de croissance

1249 Il est admis depuis 50 ans que la GH stimule la sécrétion  
1250 lactée de 20 % chez les ruminants [7]. Le mécanisme d'action de  
1251 cette hormone n'est pas complètement compris. Ses effets ne  
1252 sont que partiellement médiés par l'IGF-1 dont la synthèse  
1253 hépatique est très stimulée par la GH. Le partage des éléments  
1254 nutritifs en faveur de la glande mammaire semble rendre  
1255 compte d'une partie des effets de la GH [7]. Des effets locaux de  
1256 l'hormone au niveau mammaire ont également été observés [7].  
1257 Contrairement à ce que l'on pensait, la glande mammaire  
1258 possède des récepteurs à la GH [38] qui pourraient rendre compte  
1259 de ses effets locaux.

Des injections de GH humaine (hGH) stimulent modeste-  
ment la sécrétion lactée chez la femme [66]. Cette interprétation  
n'est pas aisément interprétable dans la mesure où l'hGH est  
dotée d'une intense activité prolactinique.

Des anticorps anti-GH diminuent significativement la sécré-  
tion lactée chez le rat [27]. La différence entre les ruminants et  
les autres espèces est donc, de ce point de vue, beaucoup moins  
marquée que l'on croyait par le passé. L'effet des anticorps est  
additif avec celui du CB154 ou des anticorps antiprolactine [27].  
Les anticorps anti-GH réduisent la sécrétion de lipides, ainsi que  
la concentration des enzymes mammaires impliquées dans la  
lipogénèse. Des suppléments hormonaux par la prolactine  
et la GH confirment que la prolactine est plutôt impliquée dans  
le contrôle de la synthèse des protéines du lait et la GH dans  
celle des lipides.

## Utilisation des extraits de plantes pour stimuler la sécrétion lactée

Toutes les civilisations ont utilisé et utilisent encore des  
extraits de plantes dans leur pharmacopée. Cela est particuliè-  
rement net en ce qui concerne la sécrétion lactée chez la  
femme. Plusieurs plantes sont recommandées dans les divers  
continents. Il est frappant de constater que ce sont parfois les  
mêmes plantes qui sont utilisées par les habitants de deux  
continents qui n'ont pas pu se communiquer leurs recettes.

L'analyse des extraits de certaines de ces plantes a révélé  
qu'ils stimulaient effectivement une induction de la synthèse de  
lait chez la rate vierge mature, après administration par voie  
orale. Ces mêmes extraits injectés par voie intraveineuse  
stimulent très vivement la sécrétion de prolactine et, dans une  
moindre mesure, de GH.

La purification partielle des composés actifs a révélé que, dans  
la plupart des cas, les molécules actives étaient des pectines. Des  
pectines pures extraites de la pomme, du citron ou de la  
betterave miment les effets des extraits de plantes.

La bière qui est recommandée aux femmes allaitantes ne  
contient pas de pectines. Elle est en revanche très riche en  
 $\beta$ -glucanes qui proviennent du malt. Les extraits de houblon  
sont sans effet. Des  $\beta$ -glucanes du commerce purifiés miment les  
effets de la bière. Les pectines et les  $\beta$ -glucanes purifiés stimu-  
lent la sécrétion de prolactine à partir de fragments d'hypo-  
physe isolés.

Les extraits de plantes sont donc actifs, y compris par voie  
orale, chez le rat, l'homme et, semble-t-il, chez le lapin et donc  
vraisemblablement chez les monogastriques. Ils ne sont en  
revanche actifs que par voie intraveineuse chez les ruminants.  
Leur dégradation dans les voies digestives des ruminants doit  
suffire à expliquer ces différences [90].

Ces expériences confirment et expliquent donc les observa-  
tions et les pratiques de nombreux peuples. Elles permettent  
d'envisager une utilisation plus rationnelle, plus efficace et plus  
agréable d'extraits de plantes pour stimuler la sécrétion lactée.

## Rôle de l'ocytocine

L'ocytocine est sécrétée par l'hypophyse sous l'influence  
d'une stimulation tactile du tétou. Elle stimule la contraction  
des cellules myoépithéliales et ainsi contribue de manière  
décisive à la vidange de la glande mammaire. Chez les animaux  
qui ont une citerne mammaire, une partie importante du lait  
peut être obtenue sans ce réflexe d'éjection. Le lait alvéolaire  
n'est récupérable qu'après l'action de l'ocytocine qui le propulse  
vers la citerne. Le réflexe d'éjection est facilement bloqué par le  
stress et plus précisément par l'adrénaline. Toute femelle stressée  
voit sa sécrétion lactée diminuer en partie pour cette raison. À  
l'inverse, la perception de la présence du nourrisson induit un  
début de sécrétion lactée en stimulant la sécrétion d'ocytocine.  
L'ocytocine peut contribuer à augmenter très significativement  
la sécrétion lactée quotidienne. La fragilité de cette hormone in  
vivo rend son utilisation difficile en pratique. L'ocytocine  
synthétisée par le corps jaune chez les vaches allaitantes

1328 contribue à augmenter la sécrétion lactée. L'ocytocine semble  
1329 agir non seulement par son effet de vidange sur la glande  
1330 mammaire, mais aussi par d'autres actions de nature mal définie  
1331 sur les cellules mammaires [3].

### 1332 Rôle d'un inhibiteur sécrété dans le lait

1333 La glande mammaire est une machine très puissante pour  
1334 synthétiser et sécréter du lait et ses effets doivent être modulés  
1335 pour éviter des engorgements néfastes. L'existence d'un méca-  
1336 nisme de rétroaction est donc inévitable. Le fait que l'intensité  
1337 de la collecte du lait module la sécrétion lactée dans une glande  
1338 mammaire plus ou moins indépendamment de ses voisines est  
1339 observé dans de nombreuses espèces. Ce fait est particulière-  
1340 ment net chez les marsupiaux qui sont capables de nourrir  
1341 simultanément deux nouveau-nés ayant des âges très différents  
1342 et qui consomment des laits provenant de deux glandes mam-  
1343 maires distinctes et ayant une composition très différente [70].

1344 Un des mécanismes qu'utilise la glande mammaire engorgée  
1345 pour réduire la synthèse de lait est la diminution du flux  
1346 sanguin mammaire. Chez la rate allaitante, le flux sanguin est  
1347 diminué après 4 heures en l'absence des petits. Ce phénomène  
1348 est également observable dans une glande mammaire et non  
1349 dans ses voisines lorsque le téton correspondant est rendu non  
1350 fonctionnel par une ligature. Il est intéressant d'opposer ces  
1351 observations au fait qu'un des effets de la GH sur la sécrétion  
1352 lactée est au contraire d'augmenter le flux sanguin mammaire.

1353 Une étude systématique a permis de mettre en évidence des  
1354 substances qui réduisent l'activité synthétique des cellules  
1355 mammaires in vivo et in vitro. Ces substances sont des glyco-  
1356 protéines qui ont été purifiées à partir du lait des ruminants.  
1357 Elles agissent sur la glande mammaire de la plupart des espèces.  
1358 L'existence de ces substances qui ont été appelées FIL (*feedback*  
1359 *inhibitors of lactation*) n'a pas été confirmée. La synthèse des  
1360 lipides dans la glande mammaire semble être spécifiquement  
1361 contrôlée par un facteur qui est constitué par les acides gras à  
1362 chaîne moyenne (octanoate et décanoate). Ces molécules  
1363 inhibent spécifiquement la synthèse des lipides mammaires,  
1364 même après avoir été administrées aux animaux par voie orale  
1365 ou intraveineuse [110].

### 1366 Modifications du métabolisme maternel

1367 La lactation est une fonction biologique relativement priori-  
1368 taire puisque d'elle dépend la survie du nouveau-né des mam-  
1369 mifères. Le métabolisme maternel est donc réorienté pour  
1370 favoriser l'activité biosynthétique de la glande mammaire. La  
1371 modification des équilibres endocriniens va dans ce sens. La  
1372 prolactine et la GH [7] assurent une partie essentielle de cette  
1373 réorientation. Il est intéressant également de noter que l'insuli-  
1374 némie reste relativement basse pendant la lactation. L'affinité  
1375 élevée des récepteurs mammaires de l'insuline pour l'hormone  
1376 assure une priorité à la glande mammaire pour la captation du  
1377 glucose circulant [11]. La prolactine induit une augmentation du  
1378 nombre des récepteurs de l'insuline dans la glande mammaire  
1379 et une diminution parallèle de ces récepteurs dans les adipocy-  
1380 tes. C'est pour ces raisons qu'une femelle allaitante n'accumule  
1381 pas de graisse. L'activité lipoprotéine lipase, qui favorise la  
1382 synthèse des lipides à partir des lipoprotéines sanguines, est  
1383 élevée dans les adipocytes et faible dans la glande mammaire  
1384 pendant la gestation. La femelle enceinte peut stocker jusqu'à  
1385 4 kg de graisse qui s'accumulent essentiellement dans les fesses  
1386 et les cuisses au cours de la grossesse. Ces niveaux d'activité  
1387 s'inversent pendant la lactation. Il semble que les cellules de la  
1388 glande mammaire sécrètent dans la circulation sanguine un  
1389 facteur qui inhibe l'activité lipoprotéine lipase des adipocy-  
1390 tes [30]. Les vaches sont en déficit énergétique pendant le mois  
1391 qui suit la parturition. Ces équilibres sont très rapidement  
1392 réversibles dès que la lactation cesse. L'intensité de la sécrétion  
1393 lactée dépend donc directement du nombre de cellules épithé-  
1394 liales que contient la glande mammaire, mais aussi des quanti-  
1395 tés de nourriture que reçoit la femelle, ainsi que de son  
1396 équilibre endocrinien.

Des études menées chez la souris ont permis de quantifier les  
relations entre l'absorption de nourriture et le développement  
des nouveau-nés. Une souris ne peut nourrir plus de 14 souri-  
ceaux soit 1,4 par glande mammaire. La taille de la portée  
module la quantité de nourriture qu'absorbe la femelle. Cette  
quantité atteint un plateau avec l'augmentation du nombre de  
petits, qui n'est toutefois pas le maximum d'activité métabo-  
lique que peut connaître l'animal. En effet, les souris saturées de  
souriceaux augmentent encore très nettement leurs prises de  
nourriture lorsqu'elles sont en plus maintenues dans le froid. La  
demande d'énergie provoquée par l'augmentation du nombre  
de souriceaux et par le froid se traduit par un accroissement de  
la taille de l'intestin. Une souris allaitant à son niveau maximal  
consomme jusqu'à 4,5 fois plus de nourriture qu'un animal  
vierge. La moitié de cette énergie sert à l'entretien de la glande  
mammaire active, indépendamment du nombre des  
souriceaux [37].

Le fonctionnement du système digestif joue un rôle essentiel  
dans le succès de la lactation. Le tractus digestif sécrète des  
hormones qui stimulent son activité (gastrine, cholécystokinine  
et sécrétine) et une autre hormone (la somatostatine) qui au  
contraire l'inhibe. La sécrétion de ces hormones est induite par  
la distension de l'intestin et par certaines molécules des  
aliments. Ces hormones contrôlent le transit intestinal, ainsi  
que la sécrétion des enzymes de la digestion et de la bile. Au  
cours de la gestation, la prise de poids de la mère est en partie  
due à l'action de la cholécystokinine dont la sécrétion est  
augmentée tandis que la sécrétion de somatostatine est abaissée.  
Cette hormone favorise l'absorption des aliments en partie en  
stimulant la sécrétion d'insuline. Ces actions de la cholécysto-  
kinine s'accompagnent de sensation intense de faim, de nausées  
et de somnolence.

Au cours de la lactation, la femme doit réserver 25 % de son  
énergie pour assurer la synthèse du lait. Une augmentation de  
la prise de nourriture contribue à cette activation du métabo-  
lisme maternel. L'optimisation de l'activité du tractus digestif,  
déjà observée pendant la grossesse, joue également un rôle  
essentiel. La succion du nourrisson induit un épaississement de  
la muqueuse intestinale de la mère et un accroissement du  
rendement de la digestion. La sécrétion de somatostatine chez  
la mère est d'autant plus diminuée que la collecte de lait par le  
nourrisson est plus intense. La capacité digestive de l'intestin  
maternel est ainsi reliée à la demande du nourrisson. La  
stimulation induite par la succion du nourrisson qui tête  
stimule le système parasympathique et inhibe le système  
sympathique de la mère. Le muscle strié génère alors moins de  
chaleur. La femme est plus facilement sujette à des somnolences  
qui diminuent ses dépenses énergétiques, lui procurent un  
sentiment de bien-être et l'incitent à rester plus longtemps au  
contact de son enfant. Dans le même temps, la stimulation  
buccale due à la succion stimule le nerf vague du nourrisson, ce  
qui augmente la sécrétion des hormones de la digestion.  
L'enfant s'en trouve apaisé. Ce phénomène peut expliquer  
l'effet calmant des tétines pourtant souvent décriées. La femme  
allaitante et son enfant sont donc dans un état de symbiose  
physiologique et psychologique.

### Effet de l'allaitement sur la reprise de l'activité ovarienne

L'effet contraceptif de l'allaitement est bien connu. Il est  
facile d'imaginer que l'évolution a mis en place ce mécanisme  
pour éviter à la mère allaitante de devoir supporter à la fois une  
gestation et une lactation. L'effet contraceptif de l'allaitement  
n'est pas un phénomène de tout ou rien.

Chez certaines communautés humaines australiennes, les  
nourrissons tètent leur mère en moyenne 48 fois par jour (sans  
compter la nuit où l'enfant est en contact étroit avec sa mère),  
alors que ce nombre ne dépasse pas 8 en moyenne dans les  
sociétés développées. L'effet contraceptif est nettement prolongé  
dès que des tétées sont plus fréquentes. Le mouton a beaucoup  
été utilisé pour décrypter ces mécanismes. La brebis qui allaite

1467 son agneau revient plus lentement en chaleur que celle dont le  
1468 lait est collecté par une machine à traire. Chaque tétée s'accom-  
1469 pagne d'une forte augmentation de la prolactinémie qui est une  
1470 des hormones responsables du maintien de la sécrétion lactée.  
1471 Il a donc été postulé que la prolactine contrôlait la reprise de  
1472 l'activité ovarienne. L'inhibition de la sécrétion de la prolactine  
1473 par le CB154 a permis de conclure qu'il n'y avait aucun rapport  
1474 direct entre le niveau de la prolactine et l'anoestrus de lactation.  
1475 La stimulation nerveuse induite par la tétée induit des sécré-  
1476 tions d'endorphines au niveau central. Ce médiateur stimule  
1477 effectivement la sécrétion de prolactine mais il diminue  
1478 l'intensité de la sécrétion pulsatile de LH-RH (*luteinizing*  
1479 *hormone-releasing hormone*) et de LH. C'est donc la fréquence des  
1480 tétées elle-même via la sécrétion d'endorphines et non la  
1481 prolactine qui contrôle la reprise de l'activité ovarienne. En  
1482 pratique, l'effet contraceptif est limité dans les pays développés  
1483 et il est peu sûr dans la mesure où la reprise de l'activité  
1484 ovarienne peut avoir lieu à la suite d'ovulations silencieuses  
1485 sans que la femme n'en ait été avertie. Un traitement hormonal  
1486 contraceptif est alors sans inconvénient lorsque les formules  
1487 utilisées ne sont pas trop riches en œstrogènes qui peuvent  
1488 abaisser le niveau de la sécrétion lactée.

## 1489 ■ Mécanismes de sécrétion du lait

1490 La synthèse du lait est un phénomène très intense qui doit  
1491 s'accompagner d'une sécrétion non moins efficace. Les protéines  
1492 et le lactose sont sécrétés à partir de vésicules golgiennes par un  
1493 phénomène d'exocytose tandis que les globules lipidiques  
1494 quittent la cellule en s'entourant de membrane plasmique.

1495 La cellule ne peut réussir cette tâche que grâce à un système  
1496 membranaire intracellulaire très développé, constitué par le  
1497 réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.

1498 La synthèse et la sécrétion du lait constituent un phénomène  
1499 ininterrompu tout au long de la lactation. Seule une modulation  
1500 est apportée par l'accumulation du lait (cf. supra). Les  
1501 quantités de matériel sécrété sont telles que la cellule ne saurait  
1502 le stocker. Le stockage a lieu dans les compartiments alvéolaires  
1503 et canaliculaires. La sécrétion du lait une fois induite est donc  
1504 essentiellement constitutive. Une modulation par le calcium qui  
1505 stimule la sécrétion est possible. Cette action du calcium semble  
1506 faire intervenir l'annexin II [10]. La prolactine, via l'activation de  
1507 la cascade phospholipase A<sub>2</sub>-acide arachidonique-leucotriènes  
1508 stimule également transitoirement la sécrétion du lait [72]. La  
1509 prolactine, sécrétée abondamment lors de la tétée, peut donc  
1510 favoriser non seulement la synthèse, mais également la sécré-  
1511 tion du lait.

1512 Le transit des vésicules golgiennes peut être bloqué par la  
1513 brefeldine A. Cette substance inhibe en même temps la phos-  
1514 phorylation des caséines qui est assurée par des kinases golgiennes.  
1515 De manière intéressante, l'accumulation du lait agit comme  
1516 la brefeldine A, en ralentissant le transit des vésicules sécrétoires  
1517 du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi [10].

1518 La composition du lait en protéines peut varier l'effica-  
1519 cité de la sécrétion. Des souris chez lesquelles le gène de la  
1520 caséine-β a été inactivé par recombinaison homologe sécrètent  
1521 des quantités presque normales de lait. Les micelles de caséines  
1522 qui sont de plus petite taille contiennent alors surtout de la  
1523 caséine-α<sub>S1</sub> qui est normalement phosphorylée [50]. Chez les  
1524 ruminants, certains allèles des gènes de caséines sont moins  
1525 efficacement exprimés que d'autres. Ce phénomène se traduit  
1526 par un défaut de sécrétion observable par microscopie  
1527 électronique [14].

## 1528 ■ Régulation de l'expression 1529 des gènes des protéines du lait

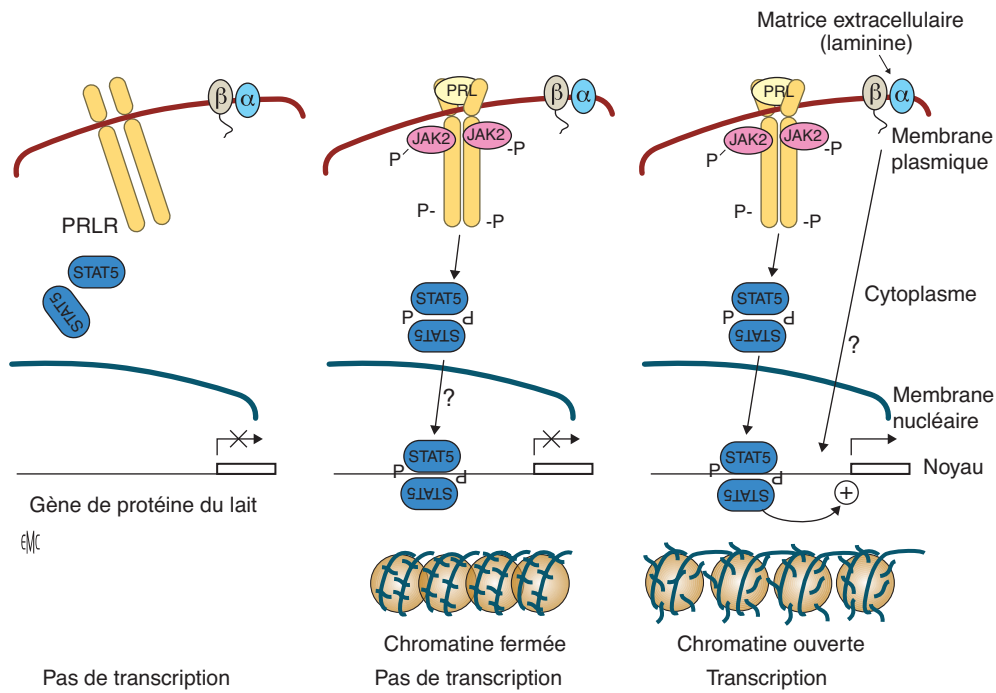
1530 Des études réalisées in vitro et in vivo ont montré que les  
1531 gènes des protéines du lait sont contrôlés par des hormones et  
1532 par la matrice extracellulaire. Chez le lapin, les gènes des quatre

caséines ainsi que celui de la WAP et de la transferrine sont 1533  
1534 activés simultanément pendant la seconde partie de la gesta-  
1535 tion, lorsque la progestérone commence à décliner. Tous ces  
1536 gènes ne sont toutefois pas régulés par les mêmes inducteurs.  
1537 Les gènes des caséines sont inductibles in vitro par la prolactine  
1538 seule alors que le gène de la WAP a beaucoup plus besoin des  
1539 glucocorticoïdes et que le gène de la transferrine est inductible  
1540 essentiellement par la matrice extracellulaire, en l'absence  
1541 d'hormone [81]. Tous ces gènes sont fortement stimulés par la  
1542 matrice extracellulaire en plus des hormones pour ceux des  
1543 caséines et de la WAP. Une simple agrégation des cellules par un  
1544 polymère chimique n'ayant pas d'activité biologique est suffi-  
1545 sante, semble-t-il, pour activer les gènes de la transferrine et de  
1546 la lactoferrine [84]. La matrice extracellulaire préformée (EHS) ou  
1547 induite par la présence du collagène I est nécessaire en plus des  
1548 hormones pour les gènes des caséines et de la WAP. Le gène de  
1549 la WAP ne peut par ailleurs s'exprimer que si la concentration  
1550 de TGF-α du milieu de culture des cellules a été diminuée par  
1551 la présence de la matrice extracellulaire [59].

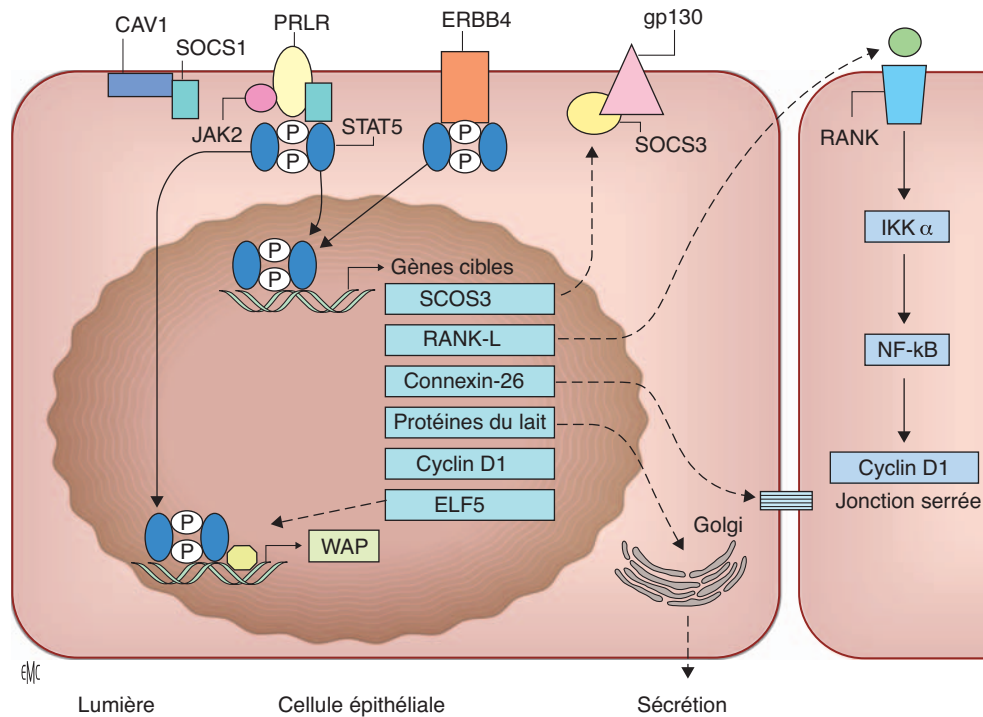
1552 La prolactine est l'inducteur essentiel des gènes des protéines  
1553 du lait chez toutes les espèces. Ses effets sont amplifiés à des  
1554 degrés divers selon les espèces, par l'insuline et les glucocorti-  
1555 coïdes. Trois facteurs jouent un rôle d'inhibiteur : la progesté-  
1556 rone (qui s'oppose à l'accumulation des ARNm), le TGF-β<sub>3</sub> (qui  
1557 réduit la traduction des ARNm) et l'EGF (ou son homologue le  
1558 TGF-α). Le mécanisme d'action de l'insuline (ou de son homo-  
1559 logue IGF-1) sur les gènes des protéines du lait n'est pas connu.  
1560 Cet effet est lent. De même, l'effet des glucocorticoïdes est lent,  
1561 sauf pour le gène WAP. La prolactine agit par l'intermédiaire de  
1562 son récepteur membranaire qui, sous l'influence de l'hormone,  
1563 se dimérise, active la JAK (janus kinase) qui phosphoryle le  
1564 récepteur et un facteur de transcription (le Stat 5 ou MGF) qui  
1565 migre au noyau, se lie à la région régulatrice des gènes des  
1566 protéines du lait et active leur transcription [25] (Fig. 14).

1567 La matrice extracellulaire organise les cellules épithéliales en  
1568 alvéoles, elle les polarise et elle stimule les gènes des protéines  
1569 du lait. Cette stimulation est indépendante des deux premiers  
1570 effets. Elle se transmet par l'intermédiaire de la laminine et de  
1571 son récepteur intégrine-α<sub>2</sub>-β<sub>1</sub> (Fig. 7). La matrice EHS, ajoutée  
1572 directement dans le milieu de culture de cellules épithéliales  
1573 mammaires maintenues sur un support plastique, stimule très  
1574 vivement l'expression des gènes des protéines du lait en  
1575 présence des hormones lactogènes, sans opérer de changement  
1576 visible dans les cellules. Le mode de transmission de l'informa-  
1577 tion provenant de la matrice aux gènes de ces protéines du lait  
1578 n'est que partiellement connu. Il a été proposé que le complexe  
1579 récepteur intégrine-laminine de la matrice extracellulaire active  
1580 un inhibiteur inconnu d'une phosphatase mammaire elle aussi  
1581 inconnue qui, en absence de matrice, déphosphoryle le facteur  
1582 Stat5 et l'inactive. Cette hypothèse repose sur l'observation que,  
1583 dans les cellules primaires de souris, le facteur Stat5 n'est  
1584 activable qu'en présence de matrice [101]. Le même phénomène  
1585 n'a pas été observé chez le lapin dans des conditions sembla-  
1586 bles. Le facteur Stat5 est activé par la prolactine aussi bien en  
1587 présence qu'en l'absence de la matrice extracellulaire. La  
1588 matrice, seule, induit une hyperacétylation des histones au  
1589 niveau du promoteur du gène de la caséine-αS1 (Fig. 14). Il  
1590 semble donc que la matrice agit en provoquant une ouverture  
1591 locale de la chromatine, ce qui permet aux facteurs de crois-  
1592 sance activés, et en particulier de Stat5, d'atteindre leurs sites de  
1593 fixation sur les promoteurs des gènes des protéines du lait [47].

1594 Le facteur de transcription Stat5 existe sous deux formes a et  
1595 b qui ont presque les mêmes activités. Le Stat5 b ne possède pas  
1596 la partie terminale que l'on trouve dans le Stat5 a. L'inactiva-  
1597 tion des deux gènes empêche non seulement l'action de la  
1598 prolactine sur la synthèse de lait mais également le développe-  
1599 ment de la glande mammaire [40]. Le facteur Stat5 a, en réalité,  
1600 de multiples fonctions dans la cellule mammaire (Fig. 15) [40].  
1601 L'action du Stat5 est inhibée par le facteur SOCS1. Le  
1602 Stat5 active les gènes des protéines du lait, mais également le  
1603 gène SOCS3 qui inhibe les récepteurs contenant la protéine  
1604 gp130, le gène du facteur de transcription ELF5, le gène de la



**Figure 14.** Mécanisme d'action de la prolactine et de la matrice extracellulaire sur les gènes des protéines du lait. PRL : prolactine ; JAK : janus kinase ; PRLR : prolactin receptor.

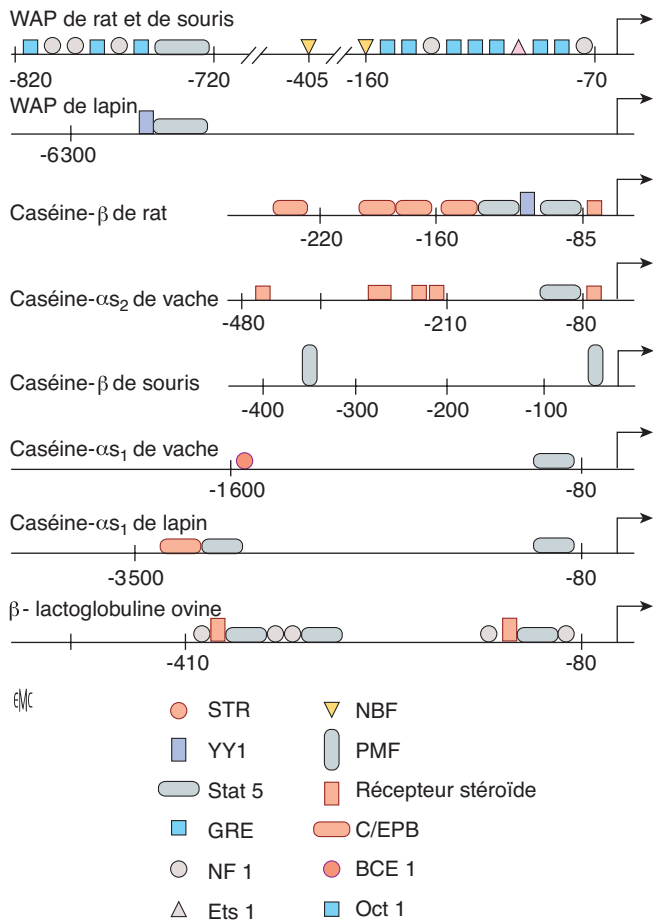


**Figure 15.** Rôle du facteur de transcription Stat5 dans le contrôle de la croissance et la différenciation de la cellule mammaire. PRLR : prolactin receptor ; SOCS : suppressor of cytokine signalling ; JAK : janus kinase ; WAP : whey acidic protein.

1605 cycline, qui favorise le cycle de croissance cellulaire, et le gène  
1606 de la connexine-26 qui participe à la fermeture des jonctions  
1607 serrées de l'épithélium mammaire.

1608 L'étude détaillée des gènes des protéines du lait a permis la  
1609 mise en évidence d'un certain nombre de facteurs de transcrip-  
1610 tion qui participent à la stimulation et à l'induction des gènes  
1611 des protéines du lait (Fig. 16). Il apparaît de plus en plus que  
1612 les gènes sont régulés par des éléments chromatiniens qui  
1613 s'étendent fréquemment à des distances correspondant à 100,  
1614 voire 200 kb du début de la région transcrite des gènes. Les  
1615 éléments les plus connus sont, pour les gènes des protéines du  
1616 lait comme pour les autres gènes, ceux situés immédiatement en  
1617 amont du début de la région transcrite. Une comparaison de ces

1618 séquences a fait apparaître la présence des mêmes éléments  
1619 régulateurs caractéristiques du promoteur des gènes des protéines  
1620 du lait (Fig. 16). Ces régions de l'ADN sont liées à des  
1621 facteurs de transcription différents selon que la cellule mam-  
1622 mammaire est activée ou non (Fig. 17). Le site Stat5 est occupé par  
1623 le facteur YY1 dans la cellule non différenciée et le facteur  
1624 Stat5 ne peut pas se fixer sur l'ADN. La forme inactive du  
1625 facteur C/EBP (LIP) empêche la forme active (LAP) de se lier à  
1626 l'ADN dans la cellule non différenciée. Le récepteur des gluco-  
1627 corticoïdes se lie directement à l'ADN (non montré), mais aussi  
1628 au facteur Stat5. Cet ensemble de facteurs induit une ouverture  
1629 locale de la chromatine (probablement permise par une décon-  
1630 densation préalable de la chromatine induite par la matrice  
1631

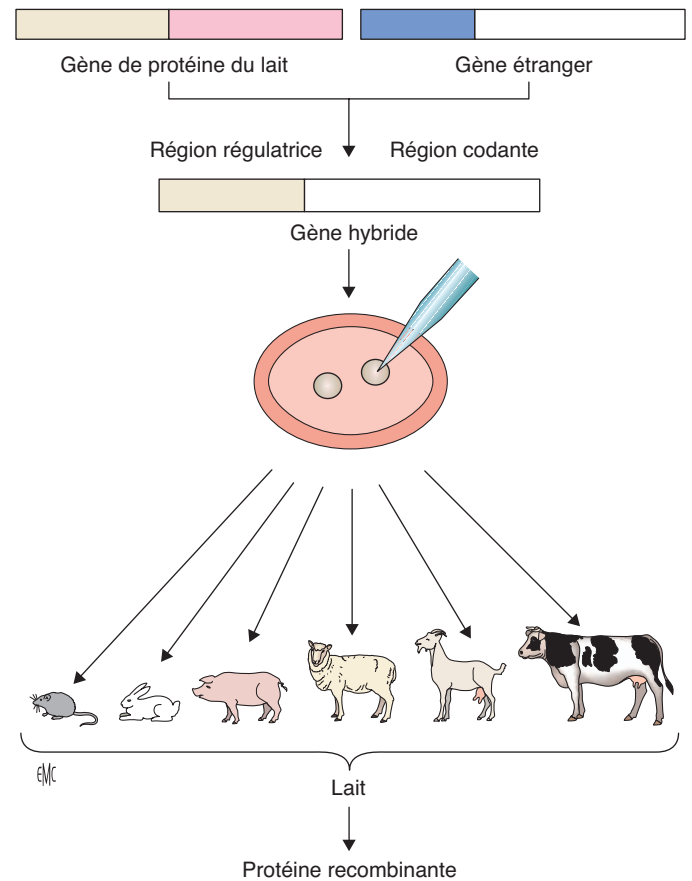


**Figure 16.** Principaux facteurs de transcription qui contrôlent l'expression des gènes de protéines du lait. WAP : *whey acidic protein*.

extracellulaire) et constitue le complexe qui stimule l'ARN polymérase qui transcrit les gènes des protéines du lait. Une étude en cours permis de mettre en évidence l'existence de régions régulatrices pour le gène WAP jusqu'à 150 kb en amont du gène. Les fragments d'ADN génomique contenant tous ces éléments sont particulièrement aptes à faire fonctionner le gène WAP et les gènes étrangers qui lui sont associés [83]. La recherche de ces facteurs et l'étude de leur mécanisme d'action sont loin d'être achevées.

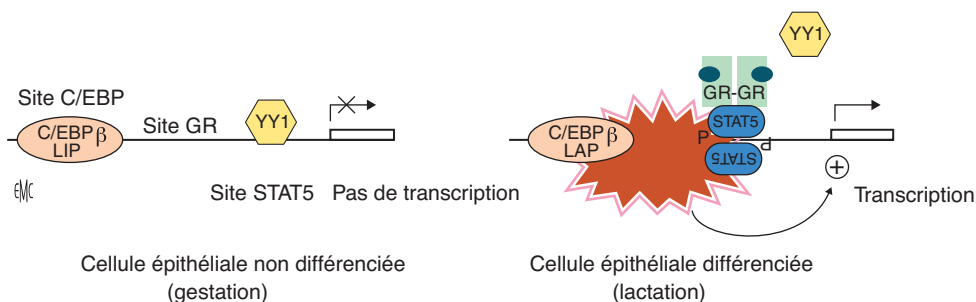
## ■ Utilisation de la glande mammaire pour produire des protéines recombinantes d'intérêt pharmaceutique

Un grand nombre de protéines d'intérêt pharmaceutique sont produites après transfert des gènes correspondants dans un



**Figure 18.** Principe du ciblage de l'expression d'un gène étranger dans la glande mammaire.

organisme étranger. Ainsi la GH humaine et l'insuline, désormais couramment utilisées en thérapie humaine, sont extraites de bactéries génétiquement modifiées cultivées dans des fermenteurs industriels. Certaines protéines ont une structure trop complexe pour être synthétisées sous une forme active ou stable par des bactéries. Seules des cellules animales peuvent assurer certains clivages (la glycosylation, la  $\gamma$ -carboxylation, etc.) des protéines. Les cellules animales en culture sont ainsi utilisées pour produire l'érythropoïétine utilisée en thérapie humaine. Ce mode de production est coûteux. L'utilisation d'animaux transgéniques ayant reçu des gènes étrangers recombinés a été envisagée il y a vingt ans. Le principe de cette technique est décrit dans la Figure 18. Plusieurs dizaines de protéines étrangères ont ainsi été produites dans le lait de souris et d'autres dans le lait de plus gros animaux dont le lapin, la chèvre, le mouton et le porc, qui sont tous des animaux potentiellement producteurs à l'échelle industrielle [42]. Plusieurs de ces protéines (la protéine C, l'antithrombine III, l'inhibiteur C1, l' $\alpha$ -glucosidase, un vaccin antirotavirus, l' $\alpha_1$ -antitrypsine et plusieurs anticorps monoclonaux) sont actuellement soumises à des tests précliniques ou cliniques. Ce procédé est donc en train de devenir une réalité industrielle.



**Figure 17.** Principaux facteurs de transcription associés au promoteur des gènes des protéines du lait dans la cellule mammaire au repos ou différenciée.

## ■ Modification de la composition du lait

1668 La composition du lait des ruminants a relativement peu  
1670 varié depuis le début de l'élevage. Le lait des animaux n'est pas  
1671 parfaitement adapté à l'espèce humaine. Certaines protéines  
1672 comme la  $\beta$ -lactoglobuline ont des propriétés allergènes et le  
1673 lactose provoque une intolérance très répandue dans l'espèce  
1674 humaine. L'amélioration de la composition du lait destiné à  
1675 l'industrie laitière est également souhaitable [65] (Tableau 2). Une  
1676 modification de la composition du lait en tant que nourriture  
1677 classique est possible dans la mesure où des gènes codant pour  
1678 des protéines du lait modifiées peuvent ajouter au patrimoine  
1679 des animaux. Des gènes peuvent également être inactivés. C'est  
1680 le cas de celui de l' $\alpha$ -lactalbumine de souris. Ces animaux ne  
1681 synthétisent plus de lactose [98]. Des gènes peuvent également  
1682 être remplacés par un autre très précisément. Ainsi le gène de  
1683 l' $\alpha$ -lactalbumine humaine a été substitué à son homologue de  
1684 souris et la protéine humaine se retrouve dans le lait de ces  
1685 animaux [96]. Une telle approche présente un intérêt potentiel  
1686 important. L' $\alpha$ -lactalbumine humaine, mais non son homologue  
1687 de vache, possède des activités antitumorales très récemment  
1688 identifiées [36].  
1689 Il est également souhaitable d'ajouter au lait de vache des  
1690 protéines qui ne s'y trouvent pas spontanément et que l'on  
1691 rencontre dans le lait humain [95]. C'est le cas de la lactoferrine  
1692 et du lysozyme humains. Les gènes de ces protéines ont été  
1693 transférés à des vaches qui pourront produire un lait susceptible  
1694 de protéger le tractus digestif de ceux qui le boivent [42, 95]. Il

**Tableau 2.**

Changement de composition du lait par la transgénèse.

<b>Abaissement de la concentration de certaines protéines</b>
- $\beta$ -lactalbumine : pour réduire la concentration de lactose (diminue l'eau du lait)
- $\beta$ -lactoglobuline :
- pour réduire les réactions allergiques
- pour diminuer la quantité des protéines du lactosérum et augmenter les caséines
<b>Abaissement de la concentration des lipides</b>
- Acétyl-Co-A carboxylase : une diminution de l'enzyme réduirait les lipides
- $\Delta 2$ désaturase : diminue l'acide oléique et augmente l'acide linoléique (polyinsaturé)
<b>Changement de la composition des protéines du lait</b>
- Caséine- $\alpha$ S1 : Ileu 71 $\rightarrow$ Phe 71 $\rightarrow$ nouveau site sensible à protéase, maturation plus rapide de la pâte
- Caséine- $\beta$ : plus de caséine- $\beta$ $\rightarrow$ temps de coagulation réduit, meilleure élimination du lactosérum,
plus de caséine- $\beta$ B $\rightarrow$ meilleure qualité de la pâte
- Rapport caséines- $\alpha$ S1/ $\alpha$ S2 : défavorable pour le fromage si le rapport est faible
- Caséine K : meilleure qualité de la pâte avec le variant KB
- $\beta$ -lactoglobuline : la concentration est plus faible avec le variant $\beta$ -LGB $\rightarrow$ plus de caséine
- Plus de sites phosphorylables $\rightarrow$ micelles plus stables, plus de $Ca^{++}$ dans le lait
<b>Maternisation du lait</b>
- Augmentation des protéines du lactosérum
- Augmentation de la transferrine
- Réduction des caséines
<b>Protection de la glande mammaire</b>
- Synthèse d'anticorps monoclonaux spécifiques
- Synthèse de lysozyme
- Synthèse de lysostaphine (antistaphylocoque)
<b>Production de protéines recombinantes dans le lait</b>

1696 pourrait en être de même avec la sécrétion dans le lait d'anti-  
1697 corps monoclonaux humains dirigés contre des micro-  
1698 organismes pathogènes. Une étude récente vient de montrer  
1699 que le transfert du gène de la glycosyltransférase chez des souris  
1700 et son expression ciblée dans la glande mammaire conduisent à  
1701 la synthèse et à la sécrétion d'oligosaccharides semblables à  
1702 ceux que l'on trouve dans le lait humain. Il paraît possible de  
1703 transposer cette expérience préliminaire à la vache et de  
1704 produire des laits enrichis en oligosaccharides. Ces laits sont  
1705 donc susceptibles de protéger contre certaines infections  
1706 bactériennes [79]. On peut même imaginer faire sécréter dans le  
1707 lait des antigènes ayant un pouvoir vaccinant par voie orale. Un  
1708 tel but a été atteint expérimentalement avec des plantes  
1709 transgéniques et récemment pour préparer un vaccin  
1710 antirotavirus [95].

1711 Il est possible de modifier le lait des animaux pour en  
1712 augmenter la valeur nutritive, y compris le lait destiné à leur  
1713 progéniture. Le lait de truies transgéniques enrichi en  
1714  $\alpha$ -lactalbumine ou en IGF1 permet de sauver un plus grand  
1715 nombre de porcelets par portée. De tels aliments sont donc à  
1716 la fois une nourriture et une médication et, pour cette raison, ils  
1717 sont classés parmi les alicaments qui commencent à être  
1718 sérieusement étudiés (Tableau 2).

## ■ Conclusion

1719 Les études sur la glande mammaire et la lactation bénéficient  
1720 très largement des apports conceptuels et techniques mis au  
1721 service des biologistes. La compréhension des mécanismes qui  
1722 contrôlent la sécrétion lactée et les processus de tumorigénèse  
1723 ainsi fait des progrès très significatifs. Certaines retombées,  
1724 notamment biotechnologiques, de ces études paraissent assez  
1725 proches tandis que d'autres semblent encore hors de portée.  
1726 C'est certainement le cas du cancer. Là comme ailleurs, le rôle  
1727 des oncogènes est en partie décrypté. La maîtrise de leur  
1728 expression n'en est toujours pas assurée pour autant. La  
1729 complexité du tissu mammaire impose par ailleurs de toute  
1730 évidence que l'on prenne en compte la totalité de l'organe et  
1731 non plus seulement les cellules épithéliales, même si ce sont  
1732 elles qui sont directement à l'origine des tumeurs.

1733 Il ne faut pas oublier enfin que la fonction essentielle de la  
1734 glande mammaire est de nourrir le nouveau-né. Cette propriété  
1735 fondamentale reste trop négligée en France et la réhabilitation  
1736 de l'allaitement maternel y est beaucoup moins encouragée que  
1737 dans d'autres pays. Une association au moins consacre son  
1738 activité à la promotion de l'allaitement maternel [52].  
1739

## ■ Référence non citée

[108].



## ■ Références

- 1740  
1741
- 1742 [1] Alessandri JM, Guesnet P. Allaitement maternel, et allaitement  
1743 artificiel: le point de vue lipidiste. *INRA* 1995;**78**:5-7. 1744
  - 1745 [2] Assari L, Delouis C, Gaye P, Houdebine LM, Ollivier-Bousquet M,  
1746 Denamur R. Inhibition by progesterone of the lactogenic effect of  
1747 prolactin in the pseudopregnant rabbit. *Biochem J* 1974;**144**:245-52. 1747
  - 1748 [3] Ballou LU, Bleck JL, Bleck GT, Bremel RD. The effects of daily  
1749 oxytocin injections before and after milking on milk production milk  
1750 plasmin and milk composition. *J Dairy Sci* 1993;**76**:1544-9. 1750
  - 1751 [4] Bano M, Worland P, Kidwell WR, Lippman ME, Dickson RB.  
1752 Receptor-induced phosphorylation by mammary-derived growth factor  
1753 1 in mammary epithelial cell lines. *J Biol Chem* 1992;**267**:10389-92. 1753
  - 1754 [5] Barcellos-Hoff MH, Aggeler J, Ram TG, Bissell MJ. Functional  
1755 differentiation and alveolar morphogenesis of primary mammary cul-  
1756 tures on reconstituted basement membrane. *Development* 1989;**10**:  
1757 5223-35. 1757
  - 1758 [6] Basset P, Bellocq JP, Wolf C, Stoll C, Hutin P, Limacher JM, et al. A  
1759 novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of  
1760 breast carcinomas. *Nature* 1990;**348**:699-704. 1760

- 1761 [7] Bauman DE. Bovine somatotropin: review of an emerging technology. *J Dairy Sci* 1992;**75**:3432-51.
- 1762 [8] Bielke W, Ke G, Strange R, Friis R. Apoptosis in mammary gland
- 1763 involution: isolation and characterization of apoptosis-specific genes.
- 1764 In: *Intercellular signalling in the mammary gland*. New York: Plenum
- 1765 Press; 1995. p. 45-55.
- 1766 [9] Bradbury JM, Edwards PA, Niemeyer CC, Dale TC. Wnt-4 expression
- 1767 induces a pregnancy-like growth pattern in reconstituted mammary
- 1768 glands in virgin mice. *Dev Biol* 1995;**170**:553-63.
- 1769 [10] Burgoyne RD, Handel SE, Sudlow AW, Turner MD, Kumar S,
- 1770 Simons JP, et al. The secretory pathway for milk protein secretion and
- 1771 its regulation. In: *Intercellular signalling in the mammary gland*. New
- 1772 York: Plenum Press; 1995. p. 253-63.
- 1773 [11] Burnol AF, Ferré P, Leturque A, Girard J. Effect of insulin on in vivo
- 1774 glucose utilization in individual tissues of anesthetized lactating rats.
- 1775 *Am J Physiol* 1987;**252**:183-8.
- 1776 [12] Bush SJ, Martin GA, Barnhart RL, Mano M, Cardin AD, Jackson RL.
- 1777 Transrepressor activity of nuclear glycosaminoglycans on Fos and
- 1778 Jun/AP-1 oncoprotein-mediated transcription. *J Cell Biol* 1992;**116**:
- 1779 31-42.
- 1780 [13] Cardiff RD. The biology of mammary transgenes: five rules. *J Mamm*
- 1781 *Gland Biol Neoplas* 1996;**1**:61-73.
- 1782 [14] Chanut E, Leroux C, Martin P, Ollivier-Bousquet M. *AlphaS1-casein*
- 1783 *polymorphism in goat: perturbation of the intracellular transport of*
- 1784 *milk proteins*. *Symposium on milk synthesis*. Berne: Secretion and
- 1785 removal in ruminants; 1996.
- 1786 [15] Chen Y, Chen CF, Riley DJ, Allred DC, Chen PL, von Hoff D, et al.
- 1787 Aberrant subcellular localization of BRCA1 in breast cancer. *Science*
- 1788 1995;**270**:789-91.
- 1789 [16] Clutton-Brock T, Albon SD, Guinness FE. Fitness costs of gestation
- 1790 and lactation in wild mammals. *Nature* 1989;**337**:260-2.
- 1791 [17] Coleman-Krnacik S, Rosen JM. Differential temporal and spatial gene
- 1792 expression of fibroblast growth factor family members during mouse
- 1793 mammary gland development. *Mol Endocrinol* 1994;**8**:218-29.
- 1794 [18] Collier RJ, Byatt JC, McGrath MF, Eppard PJ. Role of bovine placental
- 1795 lactogen in intercellular signalling during mammary growth and
- 1796 lactation. In: *Intercellular signalling in the mammary gland*. New York:
- 1797 Plenum Press; 1995. p. 13-23.
- 1798 [19] Coopman PJ, Bracke ME, Lissitzky JC, De Bruyne GK, Van Roy FM,
- 1799 Foidart JM, et al. Influence of basement membrane molecules on
- 1800 directional migration of human breast cell lines in vitro. *J Cell Sci* 1991;
- 1801 **98**:395-401.
- 1802 [20] Cowie AT. The maintenance of lactation in the rat after
- 1803 hypophysectomy. *J Endocrinol* 1957;**16**:135-47.
- 1804 [21] Cowie AT, Knaggs GS, Tindal JS. Complete restoration of lactation in
- 1805 the goat after hypophysectomy. *J Endocrinol* 1964;**28**:267-79.
- 1806 [22] Cowie AT, Hartmann PE, Turvey A. The maintenance of lactation in the
- 1807 rabbit after hypophysectomy. *J Endocrinol* 1969;**43**:651-62.
- 1808 [23] Cunha GR, Hom YK. Role of mesenchymal-epithelial interactions in
- 1809 mammary gland development. *J Mamm Gland Biol Neoplas* 1996;**1**:
- 1810 21-35.
- 1811 [24] Daniel CW, Berger JJ, Strickland P, Garcia R. Similar growth pattern of
- 1812 mouse mammary epithelium cultivated in collagen matrix in vivo and
- 1813 in vitro. *Dev Biol* 1984;**104**:57-64.
- 1814 [25] Doppler W. Regulation of gene expression by prolactin. *Rev Physiol*
- 1815 *Biochem Pharmacol* 1994;**124**:93-130.
- 1816 [26] Ederly M, McGrath M, Larson L, Nandi S. Correlation between in vitro
- 1817 growth and regulation of estrogen and progesterone receptors in rat
- 1818 mammary epithelial cells. *Endocrinology* 1984;**115**:1691-7.
- 1819 [27] Flint DJ. Regulation of milk secretion and composition by growth
- 1820 hormone and prolactin. In: *Intercellular signalling in the mammary*
- 1821 *gland*. New York: Plenum Press; 1995. p. 131-9.
- 1822 [28] Frawley LS, Porter TE. Milk factors as developmental regulators: the
- 1823 case for a mammatrope differentiating peptide. *Endocr J* 1993;**1**:241-6.
- 1824 [29] Gabou L, Boissnard M, Gourdou I, Jammes H, Dulong JP, Djiane J.
- 1825 Cloning of rabbit prolactin cDNA and prolactin gene expression in the
- 1826 rabbit mammary gland. *J Mol Endocrinol* 1996;**16**:27-37.
- 1827 [30] Gavigan SJ, Neville MC. Cultured mammary epithelial cells secrete a
- 1828 factor which suppresses lipoprotein lipase production by 3T3-L1
- 1829 adipocytes. In: *Intercellular signalling in the mammary gland*. New
- 1830 York: Plenum Press; 1995. p. 273-4.
- 1831 [31] Green AK, Lund LR. ECM degrading proteases and tissue remodelling
- 1832 in the mammary gland. *Bioessays* 2005;**27**:894-903.
- [32] Grigor MR, McDonald FJ, Latta N, Richardson CL, Tate WP. 1834  
Transferrin-gene expression in the rat mammary gland. *Biochem J* 1835  
1990;**26**:7815-9. 1836
- [33] Grosse R. Local signals for growth cessation and differentiation in the 1837  
mammary gland. In: *Intercellular signalling in the mammary gland*. 1838  
New York: Plenum Press; 1995. p. 35-44. 1839
- [34] Grosvenor CE, Picciano MF, Baumrucker CR. Hormones and growth 1840  
factors in milk. *Endocr Rev* 1992;**14**:710-28. 1841
- [35] Guenette RS, Corbeil HB, Léger J, Wong K, Mézl V, Mooibroek M, 1842  
et al. Induction of gene expression during involution of the lactating 1843  
mammary gland of the rat. *J Mol Endocrinol* 1994;**12**:47-60. 1844
- [36] Hakansson A, Zhivotovsky B, Orrenius S, Sabharwal H, Svanborg C. 1845  
Apoptosis induced by a human milk protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1846  
1995;**92**:8064-8. 1847
- [37] Hammond KA, Lloyd KC, Diamond J. Limitations on mammary output 1848  
capacity limiting to lactational performance in mice? *J Exp Biol* 1996;  
**199**:337-49. 1849
- [38] Hauser SD, McGrath MF, Collier RJ, Krivi GG. Cloning and in vivo 1851  
expression of bovine growth hormone receptor mRNA. *Mol Cell*  
*Endocrinol* 1990;**72**:187-200. 1852
- [39] Heuberger B, Fitzka I, Wasner G, Kratochwil K. Induction of androgen 1853  
receptor formation by epithelium-mesenchyme in embryonic mouse  
mammary gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;**79**:2957-61. 1854
- [40] Hennighausen L, Robinson GW. Information networks in the 1855  
mammary gland. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;**6**:715-25. 1856
- [41] Houdebine LM, Farmer S, Prunet P. Induction of rabbit casein synthesis 1857  
in organ culture by Tilapia prolactin and growth hormone. *Gen Comp*  
*Endocrinol* 1981;**45**:61-5. 1858
- [42] Houdebine LM. Antibody manufacture in transgenic animals and 1859  
comparisons with other systems. *Curr Opin Biotechnol* 2002;**13**:625-9. 1860
- [43] Howlett AR, Bailey N, Damsky C, Petersen OW, Bissell MJ. Cellular 1861  
growth and survival are mediated by beta-1 integrins in normal human  
breast epithelium but not in breast carcinoma. *J Cell Sci* 1995;**108**:  
1945-57. 1862
- [44] Huynh HT, Larsson C, Narod S, Pollak M. Tumor suppressor activity of the 1863  
gene encoding mammary-derived growth inhibitor. *Cancer Res*  
1995;**55**:2225-31. 1864
- [45] Imagawa W, Yang J, Guzman R, Nandi S. Control of mammary gland 1865  
development. *Physiol Reprod* 1994;**2**:1033-65. 1866
- [46] Jahn GA, Djiane J, Houdebine LM. Inhibition of casein synthesis by 1867  
progestagens in vitro: modulation in relation to concentration of  
hormone that synergize with prolactin. *J Steroid Biochem* 1989;**32**:  
373-9. 1868
- [47] Jolivet G, Pantano T, Houdebine LM. Regulation by the extracellular 1869  
matrix (EMC) of prolactin-induced alpha-s1-casein gene expression in  
rabbit primary cells. Role of STAT5, C/EBP and chromatin structure.  
*J Cell Biochem* 2005;**95**:313-27. 1870
- [48] Kann G, Carpentier MC, Fevre J, Martinet J, Maubon M, Meusnier C, 1871  
et al. Lactation and prolactin in sheep role of prolactin in initiation of  
milk secretion. In: Robyn C, Harter M, editors. *Progress in prolactin*  
*physiology and pathology*. Amsterdam: Elsevier North Holland  
Biochemical Press; 1978. p. 201-12. 1872
- [49] Kleinberg DL. A novel whey to study effects of insulin-like growth 1873  
factor-I on mammary development. *Endocrinology* 1996;**137**:1-2. 1874
- [50] Kumar S, Clarke AL, Hooper ML, Horne DS, Law A, Leaver J, et al. 1875  
Milk composition and lactation of beta-casein-deficient mice. *Proc Natl*  
*Acad Sci USA* 1994;**91**:6138-42. 1876
- [51] Kuperwasser C, Chavarria T, Wu M, Magrane G, Gray JW, Carey L, 1877  
et al. Reconstruction of functionally normal and malignant human  
breast tissues in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:4966-71. 1878
- [52] La Leche League France. *Pour une promotion de l'allaitement. Selon la* 1879  
*devise : meilleure santé moindre coût*. Dossier destiné à l'Assemblée  
Nationale de France; 1996. 1880
- [53] Le Provost F, Leroux C, Martin P, Gaye P, Djiane J. Prolactin gene 1881  
expression in ovine and caprine mammary gland. *Neuroendocrinology*  
1994;**60**:305-13. 1882
- [54] Lefebvre O, Wolf C, Limacher JM, Hutin P, Wendling C, LeMeur M, 1883  
et al. The breast cancer-associated stromelysin-3 gene is expressed  
during mouse mammary gland apoptosis. *J Cell Biol* 1992;**119**:  
997-1002. 1884
- [55] Lefebvre O, Régnier C, Chenard MP, Wendling C, Chambon P, Bas- 1885  
set P, et al. Developmental expression of mouse stromelysin-3 mRNA.  
*Development* 1995;**121**:947-55. 1886

- 1907 [56] Leppä S, Mali M, Miettinen HM, Jalkanen M. Syndecan expression  
1908 regulates cell morphology and growth of mouse mammary epithelial  
1909 tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;**89**:932-6.
- 1910 [57] Levay-Young BK, Bandyopadhyay GK, Nandi S. Linoleic acid but not  
1911 cortisol stimulates accumulation of casein by mouse mammary  
1912 epithelial cells in serum-free collagen gel culture. *Proc Natl Acad Sci*  
1913 *USA* 1987;**84**:8448-52.
- 1914 [58] Lin CQ, Bissell MJ. Multi-faceted regulation of cell differentiation by  
1915 extracellular matrix. *FASEB J* 1993;**7**:736-7.
- 1916 [59] Lin CQ, Dempsey PJ, Coffey RJ, Bissell MJ. Extracellular matrix  
1917 regulates whey acidic protein gene expression by suppression of TGF-  
1918 alpha in mouse mammary epithelial cells: studies in culture and in  
1919 transgenic mice. *J Cell Biol* 1995;**129**:1115-26.
- 1920 [60] Lund LR, Romer J, Thomasset N, Solberg H, Pyke C, Bissell MJ, et al.  
1921 Two distinct phases of apoptosis in mammary gland involution:  
1922 proteinase-independent and -dependent pathways. *Development* 1996;  
1923 **122**:181-93.
- 1924 [61] Lyons WR, Li CH, Johnson RE. The hormonal control of mammary  
1925 growth and lactation. *Recent Prog Horm Res* 1958;**14**:219-48.
- 1926 [62] Marcotty C, Frankenne F, Meuris S, Hennen G. Immunolocalization  
1927 and expression of insulin-like growth factor I (IGF-I) in the mammary  
1928 gland during rat gestation and lactation. *Mol Cell Endocrinol* 1994;**99**:  
1929 237-43.
- 1930 [63] Medina D. The mammary gland: a unique organ for the study of  
1931 development and tumorigenesis. *J Mamm Gland Biol Neoplas* 1996;**1**:  
1932 5-19.
- 1933 [64] Medina D. Stromal fibroblasts influence human mammary epithelial  
1934 cell morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:4723-4.
- 1935 [65] Mercier JC, Vilotte JL. The modification of milk protein composition  
1936 through transgenesis: progress and problems. In: Houdebine LM,  
1937 editor. *Transgenic animals. Generation and use*. Amsterdam: Harwood  
1938 Academic Publishers; 1997. p. 473-82.
- 1939 [66] Milsom SR, Breier BH, Gallaher BW, Cox VA, Gunn AJ,  
1940 Gluckman PD. Growth hormone stimulates galactopoiesis in healthy  
1941 lactating women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;**127**:337-43.
- 1942 [67] Monahan S, Salomon DS, Kidwell WR. Substratum modulation of  
1943 epidermal growth factor receptor expression by normal mammary cells.  
1944 *J Dairy Sci* 1988;**71**:1507-14.
- 1945 [68] Nandi S, Guzman RC, Yang J. Hormones and mammary carcinogenesis  
1946 in mice rats and humans: a unifying hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*  
1947 *USA* 1995;**92**:3650-7.
- 1948 [69] Newman J. Comment l'allaitement maternel protège les nouveau-nés.  
1949 *Pour la Science* 1996;**200**:46-9.
- 1950 [70] Nicholas KR, Wilde CJ, Bird PH, Hendry KA, Tregenza K, Warner B.  
1951 Asynchronous concurrent secretion of milk proteins in the tammar  
1952 wallaby (*Macropus eugenii*). In: *Intercellular signalling in the*  
1953 *mammary gland*. New York: Plenum Press; 1995. p. 153-70.
- 1954 [71] Nicoll CS. Physiological actions of prolactin. In: Knobil E,  
1955 Sawyer WH, editors. *Handbook of physiology. section 7. vol4 (part2)*.  
1956 *Endocrinology*. Washington: American Physiological Society; 1974.  
1957 p. 253-92.
- 1958 [72] Ollivier-Bousquet M, Radvanyi F, Bon C. Crotoxin a phospholipase A<sub>2</sub>  
1959 neurotoxin from snake venom interacts with epithelial mammary cells  
1960 is internalized and induces secretion. *Mol Cell Endocrinol* 1991;**8**:241.
- 1961 [73] Peaker M. Endocrine signals from the mammary gland. *J Endocrinol*  
1962 1995;**147**:189-93.
- 1963 [74] Pepper MS, Soriano JV, Menoud PA, Sappino AP, Orci L, Montesano R.  
1964 Modulation of hepatocyte growth factor and c-met in the rat mammary  
1965 gland during pregnancy lactation and involution. *Exp Cell Res* 1995;  
1966 **219**:204-10.
- 1967 [75] Petersen OW, Ronnov-Jessen L, Howlett AR, Bissell MJ. Interaction  
1968 with basement membrane serves to rapidly distinguish growth and  
1969 differentiation pattern of normal and malignant human breast epithelial  
1970 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;**89**:9064-8.
- 1971 [76] Pierce DF, Johnson MD, Matsui Y, Robinson SD, Gold LI, Purchio AF,  
1972 et al. Inhibition of mammary duct development but not alveolar  
1973 outgrowth during pregnancy in transgenic mice expressing active TGF-  
1974 beta-1. *Genes Dev* 1993;**7**:2308-17.
- 1975 [77] Politis I, Gorewit RC, Muller T, Grosse R. Mammary-derived growth  
1976 inhibitor protein and messenger ribonucleic acid concentrations in  
1977 different physiological states of the gland. *J Dairy Sci* 1992;**75**:1423-9.
- 1978 [78] Pollard JW, Hennighausen L. Colony stimulating factor 1 is required  
1979 for mammary gland development during pregnancy. *Proc Natl Acad*  
1980 *Sci USA* 1994;**91**:9312-6.
- [79] Prieto PA, Mukerji P, Kelder B, Erney R, Gonzalez D, Yun JS, et al. 1981  
Remodeling of mouse milk glycoconjugates by transgenic expression of 1982  
a human glycosyltransferase. *J Biol Chem* 1995;**270**:29515-9. 1983
- [80] Prunet P, Houdebine LM, Delouis C, Breton B. Stimulation of milk 1984  
synthesis in the rabbit by fish pituitary extract. *J Endocrinol* 1979;**83**: 1985  
393-400. 1986
- [81] Puissant C, Bayat-Sarmadi M, Devinoy E, Houdebine LM. Variation of 1987  
transferrin mRNA concentration in the rabbit mammary gland during 1988  
the pregnancy-lactation-weaning cycle and in cultured mammary cells. 1989  
A comparison with the other major milk protein mRNAs. *Eur* 1990  
*J Endocrinol* 1994;**130**:522-9. 1991
- [82] Reichmann E, Ball R, Groner B, Friis RR. New mammary epithelial 1992  
and fibroblastic cell clones in cocultures form structures competent to 1993  
differentiate functionally. *J Cell Biol* 1989;**108**:1127-38. 1994
- [83] Rival-Gervier S, Viglietta C, Maeder C, Attal J, Houdebine LM. 1995  
Position-independent and tissue-specific expression of porcine whey 1996  
acidic protein gene from a bacterial artificial chromosome in transgenic 1997  
mice. *Mol Reprod Dev* 2002;**63**:161-7. 1998
- [84] Roskelley CD, Desprez PY, Bissell MJ. Extracellular matrix-dependent 1999  
tissue-specific gene expression in mammary epithelial cells requires 2000  
both physical and biochemical signal transduction. *Proc Natl Acad Sci* 2001  
*USA* 1994;**91**:12378-82. 2002
- [85] Rotten D, Gautray JP. Physiologie et physiopathologie du sein au cours 2003  
de la grossesse et du post-partum. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), 2004  
Obstétrique, 5-008-A-30, 1978 : 28p. 2005
- [86] Rudland RS, Twiston Davies AC, Tsao SW. Rat mammary 2006  
preadipocytes in culture produce a trophic agent for mammary 2007  
epithelia-prostaglandin E<sub>2</sub>. *J Cell Physiol* 1984;**220**:364-76. 2008
- [87] Ruoslahti E, Yamaguchi Y. Proteoglycans as modulators of growth 2009  
factor activities. *Cell* 1991;**64**:867-9. 2010
- [88] Sakakura T. New aspects of stroma-parenchyma relations in mammary 2011  
gland differentiation. *Int Rev Cytol* 1991;**125**:165-202. 2012
- [89] Sasaki M, Nishio M, Sasaki T, Enami J. Identification of mouse 2013  
mammary fibroblast-derived mammary growth factor as hepatocyte 2014  
growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;**199**:772-9. 2015
- [90] Sawadogo L, Thibault JF, Rouau X, Gueguen J, Bérot S, Ollivier- 2016  
Bousquet M, et al. Étude de l'action lactogène de certains extraits de 2017  
plantes. In: Martinet J, Houdebine LM, editors. *Biologie de la lactation*. 2018  
Paris: INSERM/INRA; 1993. 2019
- [91] Servely JL, Emane MN, Houdebine LM, Djiane J, Delouis C, Kelly PA. 2020  
Comparative measurement of the lactogenic activity of ovine placental 2021  
lactogen in rabbit and ewe mammary gland. *Gen Comp Endocrinol* 2022  
1983;**51**:255-62. 2023
- [92] Shackleton M, Vaillnat F, Simpson KJ, Stingl J, Smyth GK, Asselin- 2024  
Labat ML, et al. Generation of a functional mammary gland from a 2025  
single stem cell. *Nature* 2006;**439**:84-8. 2026
- [93] Shaedo A, Lam WL. Comprehensive copy number profiles of breast 2027  
cancer cell model genomes. *Breast Cancer Res* 2006;**8**:R9. 2028
- [94] Shillingford JM, Hennighausen L. Experimental mouse genetics- 2029  
answering fundamental questions about mammary gland biology. 2030  
*Trends Endocrinol Metab* 2001;**12**:402-8. 2031
- [95] Soler E, Thépot D, Rival-Gervier S, Jolivet G, Houdebine LM. 2032  
Preparation of recombinant proteins in milk to improve human and 2033  
animal health. *Reprod Nutr Dev* 2006;**46**:579-88. 2034
- [96] Stacey A, Schnieke A, Kerr M, Scott A, McKee C, Cottingham I, et al. 2035  
Lactation is disrupted by alpha-lactalbumin deficiency and can be 2036  
restored by human alpha-lactalbumin gene replacement in mice. *Proc* 2037  
*Natl Acad Sci USA* 1995;**92**:2835-9. 2038
- [97] Steinmetz RW, Grand AL, Malven PV. Transcription of prolactin gene 2039  
in milk secretory cells of the rat mammary gland. *J Endocrinol* 1993;  
**136**:271-6. 2041
- [98] Stinnakre MG, Vilotte JL, Soulier S, Mercier JC. Creation and 2042  
phenotypic analysis of alpha-lactalbumin-deficient mice. *Proc Natl* 2043  
*Acad Sci USA* 1994;**91**:6544-8. 2044
- [99] Sternlicht MD. Key stages in mammary gland development: the cues 2045  
that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res* 2006;  
**8**:201. 2046
- [100] Streuli CH, Bailey N, Bissell MJ. Control of mammary epithelial 2047  
differentiation: basement membrane induces tissue-specific gene 2048  
expression in the absence of cell-cell interaction and morphological 2049  
polarity. *J Cell Biol* 1991;**115**:1383-95. 2050
- [101] Streuli C. Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation. 2051  
*Curr Opin Cell Biol* 1999;**11**:634-40. 2052
- [102] Streuli CH, Bissell MJ. Expression of extracellular matrix components 2053  
is regulated by substratum. *J Cell Biol* 1990;**110**:1405-15. 2054  
2055

- 2056 [103] Streuli CH, Schmidhauser C, Bailey N, Yurchenco P, Skubitz AP, Roskelley C, et al. Laminin mediates tissue-specific gene expression in mammary epithelia. *J Cell Biol* 1995;**129**:591-603. 2077
- 2057 2078
- 2058 [104] Talhouk RS, Chin JR, Unemori EN, Werb Z, Bissell MJ. Proteinases of the mammary gland: developmental regulation in vivo and vectorial secretion in culture. *Development* 1991;**112**:439-49. 2079
- 2059 2080
- 2060 [105] Talhouk SR, Bissell JM, Werb Z. Coordinated expression of extracellular matrix-degrading proteinases and their inhibitors regulates mammary epithelial function during involution. *J Cell Biol* 1992;**118**:1271-82. 2081
- 2061 2082
- 2062 [106] Vukicevic S, Kleinman HK, Luyten FP, Roberts AR, Roche NS, Reddi AH. Identification of multiple active growth factors in basement membrane matrigel suggests caution in interpretation of cellular activity related to extracellular matrix components. *Exp Cell Res* 1992;**202**:1-8. 2083
- 2063 2084
- 2064 [107] Warburton MJ, Coles B, Dundas SR, Gusterson BA, O'Hare MJ. Hydrocortisone induces the synthesis of alpha2-macroglobulin by rat mammary myoepithelial cells. *Eur J Biochem* 1993;**214**:803-9. 2085
- 2065 2086
- 2066 [108] Weber-Hall SJ, Phippard DJ, Niemeyer CC, Dale TC. Developmental and hormonal regulation of Wnt gene expression in the mouse mammary gland. *Differentiation* 1994;**57**:205-14. 2087
- 2067 2088
- 2068 [109] Wilde CJ, Hurley WL. Animal models for the study of milk secretion. *J Mamm Gland Biol Neoplas* 1996;**1**:123-34. 2089
- 2069 2090
- 2070 [110] Williamson DH, Ilic V, Lund P. A role for medium-chain fatty acids in the regulation of lipid synthesis in milk stasis? In: *Intercellular signalling in the mammary gland*. New York: Plenum Press; 1995. p. 239-51. 2091
- 2071 2092
- 2072 [111] Woo PL, Cha HH, Singer KL, Firestone GL. Antagonistic regulation of tight junction dynamics by glucocorticoids and transforming growth factor-beta in mouse mammary epithelial cells. *J Biol Chem* 1996;**271**:404-12. 2093
- 2073 2094
- 2074 [112] Woodward WA, Chen MS, Behbod F, Rosen JM. On mammary stem cells. *J Cell Sci* 2005;**118**:3585-94. 2095
- 2075 2096
- 2076 [113] Yang Y, Spitzer E, Kenney N, Zschieche W, Li M, Kromminga A, et al. Members of the fatty acid binding protein family are differentiation factors for the mammary gland. *J Cell Biol* 1994;**127**:1097-109. 2097
- 2077 2098
- 2078 [114] Zou Z, Anisowicz A, Hendrix MJ, Thor A, Neveu M, Sheng S, et al. Maspin a serpin with tumor-suppressing activity in human mammary epithelial cells. *Science* 1994;**263**:526-9. 2099
- 2079 2100
- 2080 [115] Ripoll PJ, Houdebine LM. Dossier « Pourquoi l'animal modifié : où en sont les bioréacteurs animaux ». *Biofutur* 2006;**264**:28-31. 2101

2097  
2098 L.-M. Houdebine, Directeur de recherche (louis.houdebine@jouy.inra.fr).

2099 Unité de biologie du développement et reproduction, Institut national de la recherche agronomique, 78352 Jouy-en-Josas, France.

2100 Toute référence à cet article doit porter la mention : Houdebine L.-M. Biologie de la lactation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 2101 5-008-A-30, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres décisionnels



Iconographies supplémentaires



Vidéos / Animations



Documents légaux



Information au patient



Informations supplémentaires



Auto-évaluations