##### Biologie et physiologie de la lactation

La fonction de lactation est la dernière fonction biologique qui est apparue au cours de l’évolution des espèces. C’est le phénomène qui va caractériser toute une classe d’animaux = les mammifères.

Le lait maternel a des qualités nutritives et immunologiques. Les nouveaux-nés vont être capables d’évoluer dans des milieux plus ou moins hostiles. Les mammifères sont capables de coloniser tous les types de biotopes. Ils ont une grande capacité d’adaptation.

Quand on parle d’évolution, cela entraine des conséquences pour la physiologie de la mère 🡪 glandes mammaires peu exigeantes en repos. C’est une structure extrêmement plastique en fonction de sa fonction. Il y a des conséquences au niveau de l’organogénèse. Il y a aussi des conséquences au niveau éthologique, il y a une évolution du comportement maternel au niveau de l’allaitement.

Le lait des animaux domestiques est aujourd’hui une nourriture essentielle de l’homme. Cela a eu des conséquences sur la sélection des animaux. Les bovins, les ovins et les caprins ont été sélectionnés pour leur facilité à donner leur lait.

# La glande mammaire et mammogénèse

On ne peut pas étudier la glande mammaire indépendamment du placenta et du corps jaune. Il y a deux glandes endocrines transitoires qui vont contrôler directement la glande mammaire.

## Développement de la glande mammaire

Il s’étale sur plusieurs années. C’est un organe extrêmement plastique. Il y a cinq étapes.

### Le stade embryonnaire

Les ébauches mammaires apparaissent très précocement (au 50ème jour chez la femme). Il va y avoir la formation de crêtes mammaires qui correspondent à l’épaississement de l’épiblaste. A partir de ces crêtes mammaires il va y avoir une prolifération de ces crêtes en plusieurs bourgeons mammaires. Chez toutes les espèces de mammifères, il y a la mise en place de huit paires de bourgeons. Il y a donc 16 tétines potentielles au stade fœtal. Ces bourgeons vont donner les mamelles mais il va y avoir une disparition de paires de bourgeons.

Chez les porcs il n’y a aucune disparition (16 tétines). Chez les lapins et les souris il y a 12 mamelles. Chez la vache, il n’y a que deux paires de bourgeons qui vont subsister (4 mamelles). Chez la brebis et la jument il n’y a que deux mamelles. Chez la femme et le primate, il y a deux mamelles en position thoracique.

Bourgeons mammaires

Crêtes Mammaires Cordon mammaire secondaire

Epiblaste Cordon mammaire primaire

### Phase prébubère

Il y a la mise en place des cordons mammaires : ils commencent à se ramifier, en même temps, un pseudo-mamelon se forme. Cette mise en place est faite au niveau fœtal et il n’y a plus d’évolution de la structure jusqu’à la puberté.

Chez les mâles, le dimorphisme sexuel est contrôlé par les androgènes fœtaux. La testostérone induit la régression des cordons mammaires. Après la naissance, la croissance isométrique induit le fait que la mamelle croit de façon isométrique, c’est-à-dire à la même vitesse que les autres organes.

### Puberté

C’est la première libération cyclique des œstrogènes. L’œstradiol stimule le développement des tissus conjonctifs adipeux et le développement des ramifications des cordons mammaires. A partir de la puberté, on a une croissance allométrique de la mamelle : elle se développe trois fois plus vite que les autres organes.

Mamelle 🡪 attribut sexuel visible

Ce sont les œstrogènes qui vont être responsables des tissus adipeux.

### Première gestation

Il y a la mise en place du tissu sécréteur de lait. La glande mammaire va évoluer pendant toute la durée de la gestation. Dans un premier temps, pendant le premier tiers de la gestation, il y a de nouvelles multiplications et de nouvelles ramifications. La multiplication des canaux galactophores va être stimulée. C’est la progestérone qui va induire cette multiplication. Ces canaux vont encore plus se ramifier. Dans un deuxième temps, en fin de gestation, il y a l’apparition des acinis mammaires. Ce sont des culs de sac qui vont se mettre en place à chaque extrémité des canaux galactophores. Ces acinis se mettent en place sous l’action des hormones placentaires (œstrogènes et progestérones). Toutes les mises en place faites avant sont contrôlées par l’ovaire.

*Voir poly*

L’HPL (hormone placentaire lactogène) est synthétisée par le placenta et n’existe que chez certaines espèces (essentiellement les primates et les ruminants). C’est une hormone qui a une double activité : une de type prolactinémique (capable de se fixer sur les récepteurs à prolactine) et une de type somatotrope (capable de se fixer sur les récepteur à GH, notamment au niveau du foie). Son activité va être GH-, PRL- mimétique. Au moment de la mise bas, son activité va disparaitre. Cette hormone est importante pour la montée laiteuse.

### La parturition

La parturition correspond à la mise-bas. Il y a d’abord une chute de progestérone au niveau du plasma et une augmentation de la concentration plasmatique des œstrogènes. Cela entraine la mise-bas. Quand il y a une chute de progestérone, la synthèse de prolactine n’est plus inhibée donc il y a une forte augmentation de la concentration plasmatique de la prolactine. Il va y avoir une synthèse des constituants du lait qui va être stimulée car la prolactine stimule la synthèse de la caséine. Le pic de prolactine correspond à la montée laiteuse.

*Voir poly*

### L’involution mammaire

Après le sevrage, le lait va rester dans les acinis et va constituer une stase lactée. C’est celle-ci qui va engendrer l’arrêt de la lactation. Elle va induire la décharge de certains lysosomes au niveau des acinis. Les lysosomes vont avoir pour rôle une dégradation de l’épithélium glandulaire. Ils vont dégrader les acinis. Dans les réseaux vasculaire et lymphatique, il y a des macrophages qui vont digérer les acinis. Il y a une autolyse des acinis. On assiste à une transformation histologique et morphologique des glandes mammaires. Les acinis se collapsent. Les capillaires sanguins et l’épithélium glandulaire vont s’autolyser en même temps. La structure glandulaire va complètement disparaitre.

Le cycle sécréteur va être terminé jusqu’à la lactation suivante. Le tissu alvéolaire va être remplacé par un tissu adipeux et des fibroblastes. La mamelle retrouve son état de repos, comme à la puberté. Cela correspond à la période sèche chez les animaux laitiers.

A la ménopause, les canaux galactophores sont atrophiés complètement et définitivement. La mamelle va retrouver un état prépubère.

*Voir poly*

## Les différents types d’organisation de la mamelle

La glande mammaire est un organe très plastique en fonction de l’état physiologique de la femelle.

Chaque mamelle va être une structure acineuse en grappe. Les acinis s’agrègent et forment des lobules qui s’agrègent et forment des lobes. Chaque acini est associé à un tissu annexe, adipocyte, fibroblaste. Les systèmes sanguin et lymphatique ont des terminaisons nerveuses. Ce système est finement innervé et sensible.

Le système glandulaire est connecté à un système de drainage. Les canalicules se ramifient et forment les canaux galactophores qui débouchent dans la mamelle. Ils peuvent déboucher dans un système de citerne. Le réceptacle est soit le mamelon, soit une citerne (comme le pis de la vache).

*Voir poly*

## Endocrinologie de la mammogénèse

### Pré puberté

Au stade pré pubère, la mamelle va croitre à la même vitesse que les autres organes de l’individu. Ce sont exactement les mêmes hormones qui vont être impliquées au niveau du développement général de l’organisme. Ces hormones sont :

* La GH qui va avoir une action indirecte sur la croissance mammaire via l’IGF1 libérée par le foie et qui va avoir un rôle direct sur la prolifération des cellules des tissus osseux, cartilagineux et mammaires.
* Les hormones tyroïdiennes (T3, T4) vont avoir une action sur la croissance mammaire. Elles vont avoir une action directe sur la glande mammaire mais aussi indirecte via les facteurs de croissance. (FGF, EGF…)
* Il y a aussi des facteurs de croissance.

Tous les cancers du sein sont liés à des déséquilibres des facteurs de croissance.

### Puberté

Le développement de la glande mammaire va s’accélérer surtout avec la mise en place des premiers cycles sexuels. L’œstradiol et la progestérone ont un rôle important.

Il y a le développement des tissus fibroblastiques, des tissus adipeux et des tissus musculaires. Cela va aboutir à la permanence de la mamelle qui va devenir un attribut sexuel.

### Au cours de la gestation

Il y a la mise en place d’un tissu sécréteur de lait et d’un réseau canaliculaire très dense. Il y a deux types d’hormones :

* Les hormones thyroïdiennes placentaires : la progestérone va permettre la différenciation des acinis, les œstrogènes sont responsables de la différenciation des canaux galactophores et du réseau canaliculaire. Leur concentration va très fortement augmenter. Ces hormones sont nécessaires à la sensibilisation des acinis à l’HPL.
* L’HPL est responsable de la montée laiteuse.

### Lactation

Deux hormones vont agir en synergie pour la sécrétion lactée :

* La prolactine
* Les glucocorticoïdes

*Voir poly*

***Conclusion***

Le développement de la glande mammaire et l’endocrinologie liée sont en permanence en remaniement en fonction du stade physiologique de la femelle.

Les tumeurs sont dues à des déséquilibres. Il y a des dispositions génétiques aux tumeurs. On appelle cela des proto-oncogènes, qui lorsqu’ils s’expriment provoquent la sécrétion d’ADN viral.

Il y aussi des facteurs environnementaux qui sont liés au stress, à la nutrition. Les facteurs d’élevage sont appeler les facteurs épigénétiques. Ils prennent en compte l’influence de l’environnement sur l’individu. Il y a des mutations qui peuvent être héréditaires. Comment les facteurs environnementaux peuvent agir sur un individu et sa descendance ?

# Lactogénèse et galactopoïèse

###### La lactogénèse correspond à la montée laiteuse. La galactopoïèse correspond à l’entretien de la lactation.

## Lactogénèse

### Avant la parturition

Cette montée laiteuse va s’échelonner sur des périodes variables suivant les espèces. Il y a toujours la même séquence endocrinienne. Quelques heures avant la parturition il va y avoir une chute de progestérone et une augmentation progressive des œstradiols. Ce phénomène s’accentue avec la proximité de la parturition. Il va y avoir un pic d’œstradiol et un pic de prolactine. Dans le même temps, il y a une augmentation des hormones de type glucocorticoïde qui va avoir un rôle au moment de la montée laiteuse et au moment de la mise bas. Il va donc y avoir l’apparition de l’activité de synthèse des glandes mammaires. Il va y avoir une hypertrophie des cellules épithéliales au niveau des acinis. A l’intérieur des cellules épithéliales il y a une augmentation des micelles de caséines et des globules lipidiques. Cela entraine la mise en place du colostrum directement au niveau des acinis.

### Au moment de la parturition

Il y a la synthèse d’une grande quantité de lait. C’est la montée laiteuse. La prolactine va en être responsable. C’est la suppression complète de progestérone qui va engendrer la libération de prolactine. La progestérone a donc un rôle antagoniste.

*Voir poly*

La prolactine va avoir une action sur l’effet transcriptionnel (ARNm) et sur l’effet traductionnel (protéines) des cellules épithéliales. Elle va jouer directement sur la production de protéines lactées : la caséine et la lactalbumine. Ce sont les deux protéines de base du lait. La prolactine va stimuler la transcription et la traduction. Il va y avoir une persistance des transcrits maternels. Il y a de l’induction, le nombre de transcrits maternels va être augmenté. La dégradation de ces transcrits maternels va être empêchée. La quantité de protéines va augmenter.

Les glucocorticoïdes agissent directement au niveau de la traduction avec le maintien des ARNm. Ils stimulent la transcription. A l’arrivée, il y a une augmentation de protéines (caséine et lactalbumine). Il y a donc une augmentation de la sécrétion lactée.

Il y a eu des essais pour induire une lactation artificielle. Il y a deux types de traitements : un longue durée et un courte durée. Un traitement essaie de mimer la gestation mais ce n’est pas très efficace. Les traitements de courte durée ont deux phases : une de quinze jours où il y a un traitement à l’œstrogène pour développer la mamelle puis un d’une semaine en utilisant la prolactine et les glucocorticoïdes pour induire la monter laiteuse. Il est donc possible d’induire artificiellement la lactation mais les quantités de lait sont considérablement plus faibles que naturellement (50 à 60% de produit en moins). La durée de production est aussi plus courte. Une femelle sur 10 seulement a le même niveau de lactation que si elle avait mis bas. La reproduction est indispensable de la production laitière.

## Galactopoïèse

### Le réflexe neuroendocrinien

Cela correspond à la permanence de la production laitière. Pour déclencher l’entretien de la lactation, il faut prélever régulièrement du lait. La galactopoïèse nécessite de maitriser l’alimentation des animaux. Pour extraire le lait des acinis, il y a le réflexe neuroendocrinien. C’est le réflexe qui va permettre l’expulsion du lait qui va être entretenu par la succion du mamelon ou du trayon. Cette succion permet le contrôle de l’activité lactogène de la mamelle. Il y a un contrôle direct sur la prolactine et les hormones corticotropes (impliquées dans la lactogénèse), et un contrôle indirect sur l’axe somatotrope (GH), l’axe corticotrope (ACTH) et l’axe thyréotrope (TSH). La TSH et l’ACTH ont une action sur le métabolisme et la GH a une action sur les réserves adipeuses.

*Voir poly*

### La somatotropine

La lactation va être tributaire des conditions métaboliques générales de la femelle qui sont liées à l’alimentation et régulées par les hormones spécifiques. Une bonne lactation est tributaire surtout de la qualité de l’évacuation du lait sécrété. Si le lait sécrété est mal évacué alors il y a des stases lactées qui entrainent la dégradation de la synthèse du lait. La somatotropine est indispensable car elle entretient la lactation. Elle permet l’amélioration des productions laitières chez les ruminants. Elle est régulée par la GRF (somatocrinine qui a une action positive sur la GH) et la GRH (stimule la synthèse de GH). Il y a aussi la TRH qui va stimuler aussi la libération de GH mais elle a une autre action sur la thyroïde. Il existe aussi des hormones d’inhibition, c’est SRIF (somatostatine) qui va inhiber le relargage de GH. Toutes ces hormones sont des facteurs hypothalamiques qui vont réguler la production de la GH. Ce fonctionnement est valable aussi pour la croissance et la production des muscles et du squelette.

La GH va avoir deux types d’action :

* Une action directe sur le métabolisme, sur la libération d’autres hormones, sur la croissance des tissus mammaires (muscles et cartilages) et modification de la circulation sanguine orientée en direction de la mamelle
* Une action indirecte car il y a un passage par le foie qui va réagir en libérant les facteurs de croissance (IGF1 = somatomédine) qui vont amplifier la croissance et la production laitière.

*Voir poly*

L’action galactopoïétique de la GH passe par une meilleure utilisation des nutriments qui sont orientés surtout vers la synthèse du lait.

Au niveau du métabolisme, il va y avoir une libération de molécules de glucose. Le sang va donc être orienté préférentiellement vers la mamelle qui va capter le glucose pour former le lactose du lait. Le même mécanisme est observé pour les acides gras qui vont être captés par les acinis pour former les acides gras du lait.

Pour augmenter la production laitière, il faut augmenter le taux d’hormones somatotropes dans le sang. Une hormone a été utilisée aux Etats-Unis, c’est la DST qui a été synthétisée in vitro. Cette hormone a été utilisée pour augmenter les performances de lactation des vaches nord-américaines. En quelques semaines, le rendement a été augmenté de 2 à 5kg/jour/vache. L’augmentation est de 10 à 40% par animal. Ce traitement est de courte durée. On a injecté aussi de la GRH pour améliorer les performances de lactation. Il n’y a pas de modification de l’ingestion de la ration alimentaire. La quantité de lait fabriqué par unité d’aliment ingéré a donc augmenté. Il y a donc un meilleur rendement de transformation. Les réserves corporelles de la vache sont mobilisées.

Des traitements de longue durée ont été inventés. Il y avait une augmentation de plus de 25kg de lait/jour/vache. Il y avait des conséquences sur l’alimentation.

*Voir poly*

Pour des raisons politiques, le lait obtenu avec l’injection de BST a été interdit mais au niveau scientifique, il n’y a aucune différence de qualité.

## Ejection du lait

Après la synthèse des cellules épithéliales mammaires, le lait va être stocké dans les acinis, dans la lumière des alvéoles dont le diamètre (100 à 300 microns) est faible. Le lait va être ensuite transféré dans le réseau canaliculaire et vont se diriger soit vers la mamelle, soit vers la citerne.

Chez les bovins, le lait se retrouve dans la mamelle avant la traite. Le lait est stocké avant l’éjection. Le lait contenu dans la citerne va être tiré par la trayeuse. Cependant, le lait des acinis ne peut pas être prélevé.

Chez les autres mammifères, il n’y a pas de réserves dans le mamelon. Le transfert se fait alors de façon continue et rapidement au moment de la stimulation du mamelon. L’évacuation du lait est nécessaire pour éviter la stase lactée sinon le tissu va se nécroser.

Pour éviter la stase, il faut évacuer le lait en permanence. Il y a le réflexe neuroendocrinien au moment de l’évacuation du lait. La succion du mamelon ou la stimulation de la tétine est insuffisant pour extraire le lait des acinis. On ne peut pas extraire de façon mécanique le lait contenu dans les acinis. Pour expulser ce lait, il y a le réflexe neuroendocrinien. Quand il va y avoir stimulation du trayon ou du mamelon lors de la tétée. Il va y avoir des récepteurs sensitifs qui vont se connecter directement avec les faisceaux cérébraux spinaux. Les mécanorécepteurs stimulés vont envoyer un afflux nerveux qui remonte jusqu’à l’hypothalamus qui va capter l’afflux nerveux. L’hypothalamus est en relation avec l’environnement et avec l’hippocampe (siège de la sensitivité). Un problème d’éjection de lait peut donner naissance à des mammites.

L’ocytocine est une hormone post-hypophysaire. L’ocytocine va agir directement sur les cellules myoïdes des acinis. Elle va aboutir à la contraction des acinis qui va engendrer l’expulsion du lait. L’ocytocine va élargir les canaux galactophores ce qui va améliorer l’expulsion du lait. L’expulsion du lait est active.

Chez les bovins, au moment de la traite, il y a deux types de femelles :

* Femelles faciles à traire, elles n’ont pas de problème au niveau du réflexe neuroendocrinien.
* Femelles difficiles à traire, il faut les masser pour provoquer le réflexe neuroendocrinien pour extraire le lait des acinis. Elles ont besoin d’une stimulation plus longue.

Pour les autres mammifères, le lait est expulsé au moment de la succion. La qualité de l’expulsion va définir la qualité du lait produit.

Il y a une interaction avec le GNRH. Une femelle allaitante va avoir un anostrus post partum beaucoup plus long. La tétée du veau est plus régulière. Le réflexe endocrinien est plus entretenu.

# Immunologie et glandes mammaires

***La composition du lait***

Le lait est une suspension colloïdale dans une phase aqueuse. La phase colloïdale est responsable de l’opalescence du lait. Dans la phase colloïdale, il y a des micelles protéiques qui sont des assemblages de sous-unités sphériques principalement composées de caséines agrégées entre elles par des liaisons calcium. On parle de caséate de calcium.

*Voir poly*

Il y a aussi des globules gras qui sont insolubles dans l’eau et sont présents de le lait sous forme d’une émulsion de globules graisseux. Au centre des globules graisseux il y a les triglycérides et autour il y a les phospholipides. Il y a des acides gras saturés.

*Voir poly (curiosité)*

Il y a aussi des sels minéraux qui sont essentiellement du phosphore et du calcium, et des vitamines (A, D, E et K).

Dans la phase aqueuse, il y a essentiellement de l’eau. Il y a 900g d’eau par litre de lait. Il y a beaucoup d’ions en solution : calcium, magnésium, phosphate… Il y a aussi des vitamines hydrosolubles et des protéines qui sont les protéines du lactosérum. La nature des lactalbumines conditionne la transformation fromagère. Il a y aussi des protéines immunoglobulines synthétisées par les plasmocytes du système sanguin (IGg, IGa…). Les IGg représentent jusqu’à 10% des protéines du lactosérum. Le principal glucide présent est le lactose.

Le lait a deux types de fonctions :

* Qualité nutritionnelle, le lait est digéré. Au niveau de la digestibilité, il y a un rôle important des protéines CAPA-caséines. La chymozine est une enzyme protéolytique qui est dans la caillette du veau. Son action est de lyser la CAPA-caséine. La partie hydrophile de la caséine va être libérée dans le lactosérum et la partie hydrophobe va se transformer sous forme de coagulum qui va constituer une sorte de réseau épais et qui va être digéré. Le coagulum permet de transformer la phase liquide du lait en phase solide pour favoriser une meilleure digestion. Une enzyme permet de digérer le lactose pendant la jeunesse mais cette enzyme disparait avec l’âge et donc le lactose n’est plus digestible. Tous les laits de chaque espèce ont une composition en protéines propre. La sélection est importante pour la fromagabilité du lait.
* Qualité immunologique, les nourrissons allaités ont moins d’infections que les nourrissons élevés au lait maternisé. L’allaitement permet la mise en place d’une défense immunitaire transmise par la mère. Il y a deux types de médiation :
  + Les défenses à médiation humorales : les anticorps synthétisés par la mère vont être transmis dans le lait, la femelle va transmettre ses propres anticorps à son descendant, les IGa et les IGg (synthétisés par les lymphocytes B) sont essentiellement sécrétés dans le lait. Des facteurs de croissance sont aussi sécrétés comme le bifidus qui va conférer une protection contre les bactéries pathogènes. Le lysozyme va avoir pour action de détruire les bactéries car il attaque les parois bactériennes. Il y a aussi des cellules bactériostatiques.
  + Les défenses à médiation cellulaires : ce sont toutes les cellules immunocompétentes qui vont traverser l’épithélium glandulaire. Dans les acinis, l’épithélium sécrète le lait. Les anticorps vont traverser mais les cellules et les globules blancs sont aussi capables de traverser les acinis. Ce phénomène est appelle la diapédèse. Au niveau des globules blancs, on sait qu’ils sont très nombreux dans le colostrum. En tout début de lactation, il va y avoir une diapédèse active. La plupart des anticorps et des globules blancs vont se retrouver dans le colostrum et avec l’ingestion de ce colostrum le veau va acquérir les principales défenses immunitaires. L’ingestion du colostrum est particulièrement importante chez les ruminants car le veau n’a pas de défenses immunitaires à la naissance à cause du placenta épithéliochorial avec lequel il n’y a pas d’échanges. Les globules blancs neutrophiles (50%) ont une activité de phagocytose dans le tube digestif du nourrisson. Les macrophages (40%) ont une activité de phagocytose intense et sécrètent le lysozyme. Les 10 derniers % sont des lymphocytes T. Quand il y a une mammite subclinique, cela se traduit par une augmentation des globules blancs dans le lait. Le lait n’est alors plus consommable. Les globules blancs dans le lait sont le témoin de la santé de la femelle.