



HAL
open science

Mécanismes physiologiques de l'involution de la mamelle chez la vache

Pierre Lacasse, B. Bernier Dodier, S. Ollier, Marion Boutinaud, Vanessa
Lollivier

► **To cite this version:**

Pierre Lacasse, B. Bernier Dodier, S. Ollier, Marion Boutinaud, Vanessa Lollivier. Mécanismes physiologiques de l'involution de la mamelle chez la vache. Journées Nationales des GTV, May 2010, Lille, France. hal-02753552

HAL Id: hal-02753552

<https://hal.inrae.fr/hal-02753552v1>

Submitted on 3 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**P. LACASSE⁻¹ - P. BERNIER-DODIER⁻² - S. OLLIER⁻¹
V. LOLLIVIER⁻³ - M. BOUTINAUD⁻³**

Mécanismes physiologiques de l'involution de la mamelle chez la vache

1- Centre de recherche et de développement sur le bovin laitier et le porc, Agriculture et Agroalimentaire Canada, Sherbrooke, Québec, Canada J1M 1Z3

2- Département de Biologie, Université de Sherbrooke, Québec, Canada

3- INRA, UMR1080 Production du lait, F 35000 Rennes, France.

RÉSUMÉ

Depuis quelques années, notre équipe de recherche travaille activement sur un programme de recherche ayant pour objectif de mieux comprendre les processus biologiques impliqués dans le contrôle de l'involution de la glande mammaire. Nos recherches ont ainsi pu montrer que l'accélération de l'involution chez les vaches gestantes est reliée à l'augmentation des niveaux circulants œstrogènes produits par l'unité foeto-placentaire. Cependant, la libération périodique d'œstrogènes pendant le cycle œstral ne semble pas suffisante pour affecter la production laitière. Nos recherches ont également permis d'identifier un nouveau candidat au titre de facteur inhibiteur de la lactation, la stanniocalcine-1. En effet, la concentration dans le lait de cette molécule augmente dans des conditions où l'involution mammaire s'accélère et l'ajout de lait ayant une teneur élevée en stanniocalcine au milieu de culture de cellules mammaires réduit la survie de ces cellules. Plus récemment, nos recherches ont porté sur le rôle de la prolactine sur le maintien de la lactation. Nos résultats ont montré que l'inhibition chronique de la libération de prolactine réduit la production de lait chez les vaches laitières suggérant que, contrairement à ce qui est généralement accepté, elle joue un rôle important dans le maintien de la lactation. Ces résultats ouvrent la porte au développement d'outils permettant d'améliorer la persistance de la lactation et la conduite du tarissement.

Mots clés : gestation, œstrogènes, stanniocalcine-1, prolactine

début de lactation est due à une plus grande différenciation cellulaire induisant une augmentation de l'activité sécrétoire. Après le pic de lactation, l'état de différenciation de la mamelle demeure constant tout au long de la lactation, mais une perte progressive des cellules sécrétrices entraîne la baisse de la production laitière. L'involution de la mamelle correspond à une phase de développement de la mamelle, au cours de laquelle le tissu sécrétoire se désorganise et régresse. L'involution est lente et progressive pendant la phase de déclin de la lactation et s'accélère dramatiquement au moment du tarissement. Il est maintenant bien établi chez les rongeurs et les ruminants que la perte de cellules mammaires au cours de l'involution se produit principalement par apoptose (mort cellulaire programmée). Par conséquent, l'identification des facteurs qui régulent l'apoptose mammaire présente un intérêt considérable, car ils jouent un rôle important dans le contrôle de la production laitière et de l'involution mammaire. Il est essentiel de bien comprendre les mécanismes contrôlant la mamelle si on veut pouvoir un jour développer des outils permettant de manipuler son involution.

1. EFFET DE LA GESTATION SUR LA LACTATION

Chez la vache, la gestation est associée à une accélération du déclin de la production de lait et le début de cette accélération coïncide avec l'augmentation des sécrétions d'œstrogènes par l'unité foeto-placentaire. Athie et coll. (1) ont observé que l'apport exogène de 17β -œstradiol accélère l'involution mammaire à la fin de la lactation. Ces données suggèrent donc que le déclin accéléré de la production de lait chez les vaches gestantes est dû à des niveaux croissants d'œstrogènes. Toutefois, chez la souris, la gestation retarde l'involution de l'épithélium mammaire après le sevrage (2). Ainsi, l'influence de la gestation et des hormones associées sur l'apoptose et la prolifération de l'épithélium

La production de lait est fonction du nombre de cellules épithéliales sécrétrices de la glande mammaire et de leur activité sécrétoire. Chez les bovins, le nombre de cellules sécrétrices est déjà à son maximum lors de l'initiation de la lactation et l'augmentation de la production laitière qui se produit en

mammaire (et, en conséquence, la production de lait) pourrait refléter un ensemble complexe d'interactions entre les œstrogènes et les facteurs favorisant soit l'apoptose ou la survie des cellules épithéliales. Dans cette perspective, l'analyse des effets des œstrogènes sur la régulation de ces facteurs est une étape obligatoire dans la compréhension des mécanismes régissant l'interaction entre la lactation et la gestation.

Dans une expérience, 8 vaches Holstein non-gestantes ont reçu des injections sous-cutanées de 17 β -œstradiol (15 mg/jour) ou d'éthanol (groupe témoin) pendant 8 jours (3). L'administration d'œstradiol a provoqué une diminution spectaculaire de la production laitière (Figure 1); si bien que deux vaches se sont tariées spontanément. De plus, des changements importants à la composition du lait (augmentation de la teneur en protéines et diminution de celles du lactose et du gras) ont indiqué que la mamelle des vaches recevant de l'œstradiol était en involution rapide. Une seconde expérience avec un effectif plus grand a permis de confirmer ces résultats. On peut donc conclure que l'augmentation des niveaux circulants œstrogènes pendant la gestation est probablement responsable d'une part importante de la réduction de la production laitière des vaches gestantes.

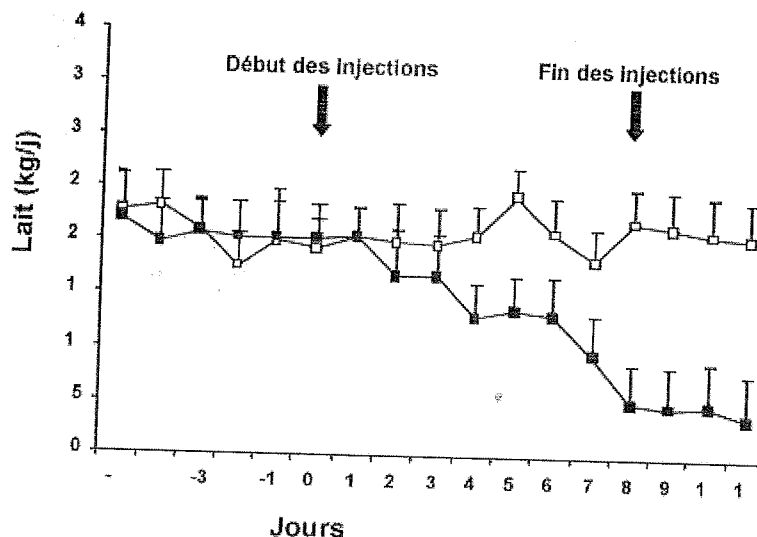
Les résultats de ces expériences nous ont amenés à poser l'hypothèse que les œstrogènes sont aussi impliqués dans la baisse de la production laitière des vaches non-gestantes. En effet, le retour de la fonction ovarienne après le vêlage amène des variations cycliques des niveaux d'œstrogènes dans le sang et ceci pourrait exercer une influence négative sur l'activité et/ou le nombre de cellules épithéliales mammaires. Cette hypothèse était également appuyée par des données empiriques suggérant

que l'ablation des ovaires chez des vaches en lactation améliore la persistance de la lactation. Nous avons testé cette hypothèse en supprimant le retour des cycles œstraux sur la production laitière. A cette fin, nous avons utilisé un agoniste de la gonadolibérine (mieux connue sous l'abréviation anglaise GnRH), la desloréline, afin d'inhiber la libération des hormones ovariennes chez dix vaches Holstein pendant 200 jours à partir du 10^e jour de lactation. Les implants de desloréline n'ont eu aucun effet sur la production laitière malgré une diminution considérable des niveaux circulants d'œstradiol et de progestérone (4). Par conséquent, les pics périodiques d'œstrogènes dans le sang de vaches laitières ne semblent pas suffisants pour induire une involution graduelle de la glande mammaire.

2. EST-CE QUE LA STANNIOCALCINE 1 EST UN FACTEUR INDUISANT L'INVOLUTION?

L'involution mammaire induite par l'administration d'œstradiol a permis d'étudier les facteurs impliqués dans l'induction de ce phénomène. Ainsi, nous avons remarqué que la concentration d'une hormone peu connue, la stanniocalcine-1 (STC-1), a augmenté de façon considérable dans le lait des vaches traitées avec des œstrogènes alors qu'elle est demeurée faible dans leur sang (3). La STC-1 a été découverte chez les poissons où elle joue un rôle hypocalcémiant, s'opposant ainsi à la prolactine (hypercalcémiant). La mise en évidence de la présence de STC-1 chez les mammifères est récente (1995) et son rôle encore mal connu. Néanmoins, il existe des liens apparents entre la STC-1 et la lactation. Notamment, les souris transgéniques surproduisant la STC-1 produisent moins de lait (5). Des

Figure 1 : Production de lait de vaches injectées par voie sous-cutanée avec de l'éthanol seul (témoins, □) ou d'œstradiol (■). La production laitière a été significativement plus faible chez les vaches traitées à l'œstradiol par rapport aux vaches témoins.



études effectuées dans notre laboratoire ont révélé que la concentration de STC-1 dans le lait augmente en fin de lactation (6) et lors d'une diminution de la fréquence de traite (7). Ces résultats suggèrent que la STC-1 pourrait être un facteur induisant l'involution de la mamelle.

Afin de mieux connaître le rôle de la STC-1 pendant l'involution, nous avons mesuré la variation de sa concentration dans le lait et le sérum pendant la période de tarissement (8). Pour ce faire, neuf vaches Holstein en lactation ont été traites deux fois par jour sur une demi-mamelle, alors que l'autre demi-mamelle n'a pas été traitée pour une période de 14 jours. Des échantillons de lait, de sang et des biopsies mammaires ont été récoltés aux jours -7, 1, 7 et 14 par rapport au début de la période d'arrêt de la traite. Comme attendu, l'arrêt de la traite a provoqué, dans la mamelle non-traitée, une augmentation des niveaux de certains marqueurs de l'involution, tels que l'activité protéolytique et la teneur en albumine sérique du lait, et la mort de cellules épithéliales mammaires par apoptose. De plus, l'arrêt de la traite a induit une augmentation de la concentration de STC-1 de 25 % dans le sérum et de 223% dans le lait (Figure 2). De tous les facteurs mesurés dans cette expérience, la STC-1 du lait a été celui dont la relation statistique avec les marqueurs d'involution a été la plus étroite.

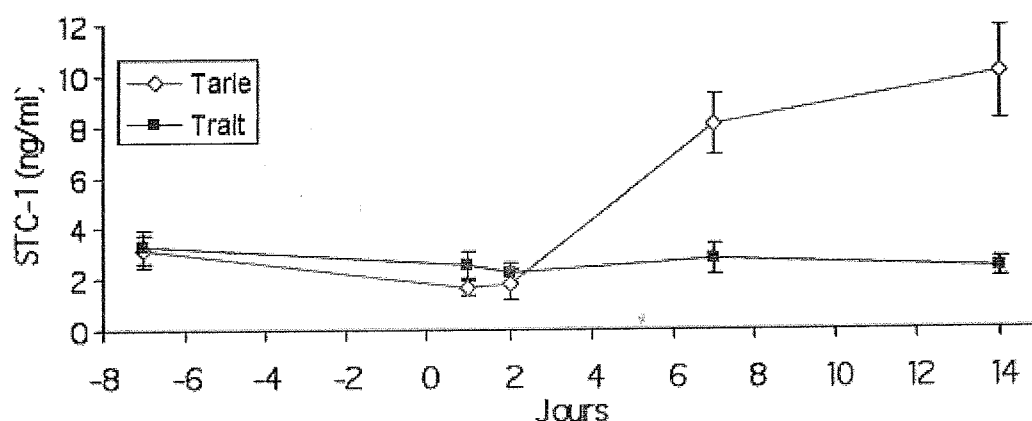
Par la suite, nous avons effectué des expériences visant à vérifier la présence de facteurs dans le lait pouvant réduire la survie des cellules mammaires au cours de la stase du lait. Pour ce faire, des échantillons de lait prélevés lors de l'expérience précédente ont été utilisés lors de tests *in vitro* (8). Dans ces tests, les échantillons de lait ont été ajoutés au milieu de culture de cellules épithéliales mammaires bovines à une concentration finale de 10 % pen-

dant 9 h. L'essai a montré un taux de survie avoisinant 98 % (relatif au milieu de culture sans ajout de lait) pour tous les échantillons de lait, sauf ceux recueillis dans les mamelles non-traitées depuis 7 et 14 jours. Pour ces échantillons, le taux de survie cellulaire a diminué pour atteindre 83,7 % à 7 jours et 74,8 % à 14 jours, en comparaison avec des cellules incubées avec du lait provenant des mamelles traitées (Figure 3). Ces résultats suggèrent que le lait provenant de mamelles en involution contient un ou plusieurs facteurs capables de réduire la survie cellulaire. Parmi les facteurs présents dans le lait, la STC-1 a été celui dont la relation avec le déclin de la survie cellulaire était la plus étroite. La démonstration définitive d'une relation de cause à effet entre la STC-1 et l'involution mammaire demande de pouvoir administrer de la STC-1 purifiée. Malheureusement, celle-ci n'est pas encore disponible pour les bovins. C'est donc une histoire à suivre...

3. RÔLE DE LA PROLACTINE DANS LE MAINTIEN DE LA LACTATION

Chez toutes les espèces étudiées, sauf les ruminants laitiers, la suppression des sécrétions endogènes de la prolactine à la mise bas ou pendant la lactation provoque une diminution marquée de la production de lait. On considère donc la prolactine comme la principale hormone lactogénique (induction de la lactation) et galactopoïétique (maintien de la lactation). Si l'effet lactogénique de la prolactine est clairement démontré chez les bovins laitiers, son rôle dans le maintien de la lactation est toujours matière à débat. En effet, la traite induit une décharge de prolactine qui est directement corrélée avec la production laitière. Néanmoins, la manipulation expérimentale des niveaux de prolactine circulante

Figure 2 : Effet de la traite unilatérale sur la concentration du lait en stanniocalcine-1 (STC-1). La STC-1 du lait a augmenté de 223% dans les demi-mamelles non-traitées alors qu'elle est restée stable dans les demi-mamelles traitées.



donne des réponses variables, voire contradictoires sur la production laitière.

Afin de pouvoir déterminer si la prolactine est galactopoiétique ou non chez la vache, nous avons choisi d'utiliser un nouvel agoniste dopaminergique, la quinagolide, connu pour inhiber le relâchement hypophysaire de prolactine chez l'humain (9). Cinq vaches Holstein en début de lactation ont reçu quotidiennement des injections intramusculaires de 1 mg de quinagolide pendant 9 semaines. Quatre vaches témoins ont reçu des injections du solvant (eau). Au cours de la dernière semaine des traitements, la moitié de la mamelle a été traitée une fois par jour (1X) et l'autre deux fois par jour (2X). Des échantillons de sang ont été récoltés lors de la traite les semaines -1, 1, 4 et 8 de traitement. Tel qu'attendu, les injections quotidiennes de quinagolide ont réduit le relâchement de prolactine pendant la traite, mais pas la concentration basale de prolac-

tine. La quinagolide a induit une diminution plus rapide de la production laitière, qui était d'environ 5,3 kg / j de moins chez les vaches traitées que les témoins pendant les 4 dernières semaines de traitement (Figure 4). Au cours de la semaine 9, l'inhibition de la production laitière par la quinagolide a été maintenue dans la demi-mamelle traitée 2X mais pas dans la demi-mamelle traitée 1X. La production de lait était significativement corrélée avec la quantité de prolactine relâchée lors de la traite. Par contre, les concentrations des autres hormones que nous avons analysées (IGF-1, ocytocine, STC-1 et leptine) n'ont pas été affectées par le traitement ni corrélées avec la production de lait. En conclusion, l'inhibition chronique de la libération de prolactine a réduit la production de lait chez les vaches laitières et la sensibilité à la prolactine semble être modulée au niveau de la mamelle par la fréquence de traite.

Figure 3 : Effet de l'ajout de lait provenant de demi-mamelles traitées (bleu) ou non traitées (en rouge) au milieu de culture sur la survie des cellules épithéliales mammaires. Le lait provenant de mamelles en involution a réduit la survie des cellules. La courbe indique la concentration de stanniocalcine-1 (STC-1) des échantillons de lait utilisés.

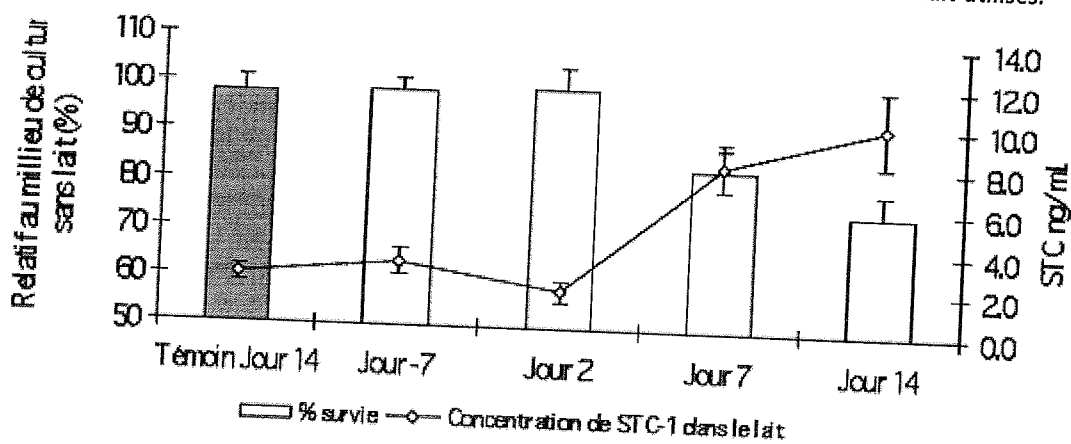
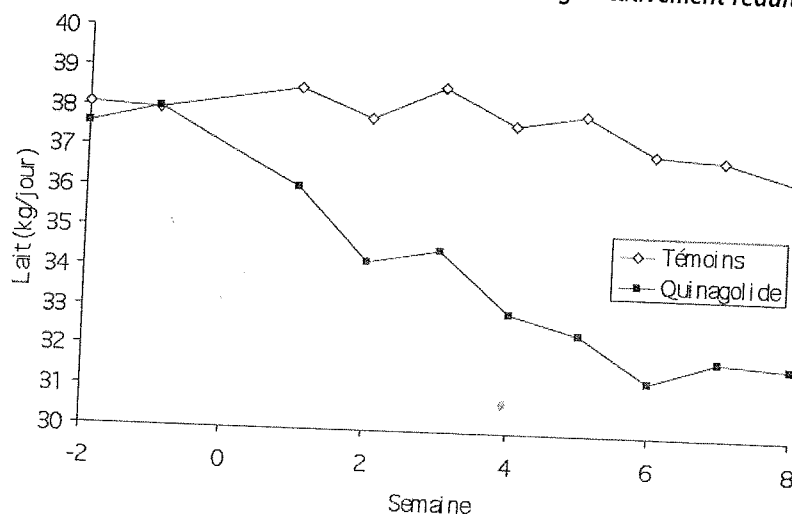


Figure 4 : Production de lait des vaches laitières qui ont reçu des injections quotidiennes d'eau (témoins) ou de quinagolide (1 mg / j) pendant 8 semaines. La quinagolide a significativement réduit la production de lait.



CONCLUSION

Si ces recherches sont encore à un stade relativement fondamental, elles ouvrent la porte au développement de nouvelles approches pouvant être appliquées sur les fermes laitières. On peut envisager, par exemple, de modifier la routine de traite afin de maximiser le relâchement de prolactine et ainsi améliorer la persistance de la lactation. À l'inverse, on peut envisager le développement de produits induisant une diminution rapide de la production laitière afin de faciliter le tarissement des vaches produisant encore beaucoup de lait, réduisant ainsi les risques de mammites.

RÉFÉRENCES

1. Athie F, K.C. Bachman, H.H. Head, M.J. Hayen, and C.J. Wilcox. Estrogen administered at final milk removal accelerates involution of bovine mammary gland. *Journal of Dairy Science* 1996;79:220-226.
2. Capuco AV, Li M, Long E, Ren S, Hruska KS, Schorr K, Furth PA. Concurrent pregnancy retards mammary involution: Effects on apoptosis and proliferation of the mammary epithelium after forced weaning of mice. *Biology of Reproduction* 2002;66:1471-1476.
3. Delbecchi L, Miller N, Prud'homme C, Petitclerc D, Wagner GF, Lacasse P. 17[beta]-estradiol reduces milk synthesis and increases stanniocalcin gene expression in the mammary gland of lactating cows. *Livestock production science* 2005;1. 98:57-66.
4. Delbecchi L, Lacasse P. Short communication: Suppression of estrous cycles in lactating cows has no effect on milk production. *Journal of Dairy Science* 2006;89:636-639.
5. Varghese R, Gagliardi AD, Bialek PE, Yee SP, Wagner GF, Dimattia GE. Overexpression of human stanniocalcin affects growth and reproduction in transgenic mice. *Endocrinology* 2002;143:868-876.
6. Miller N, Delbecchi L, Petitclerc D, Wagner GF, Talbot BG, Lacasse P. Effect of stage of lactation and parity on mammary gland cell renewal. *Journal of dairy science* 2006;89:4669-4677.
7. Bernier-Dodier P, Delbecchi L, Wagner GF, Talbot BG, Lacasse P. Effect of milking frequency on lactation persistency and mammary gland remodeling in mid-lactation cows. *J Dairy Sci* 2009.
8. Tremblay G, Bernier-Dodier P, Delbecchi L, Wagner GF, Talbot BG, Lacasse P. Local control of mammary involution: Is stanniocalcin-1 involved? *Journal of Dairy Science* 2009;92:1998-2006.
9. Lacasse P, Lollivier V, Bruckmaier RM, Boisclair YR, Wagner GF, Boutinaud M. Effect of the prolactin-release inhibitor quinagolide on dairy cows. *Journal of Dairy Science* 2008;91:abstract 455.

