

# **HORMONES - GLANDE MAMMAIRE**

**Fagot Eléonore  
D.E.S 5 juillet 2014**

# ***DEVELOPPEMENT MAMMAIRE: PERIODE EMBRYONNAIRE***

- Identique dans les deux sexes jusqu'à la puberté.

- **5s:**

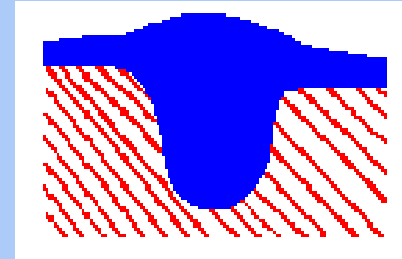
Epaississement de l'ectoblaste de chaque côté du tronc: ***crêtes mammaires.***

Régressions des crêtes, laissant 5 ***points mammaires de chaque côté.***

Régression des points mammaires (sauf un point unique bilatérale en région thoracique) .

- 8s:

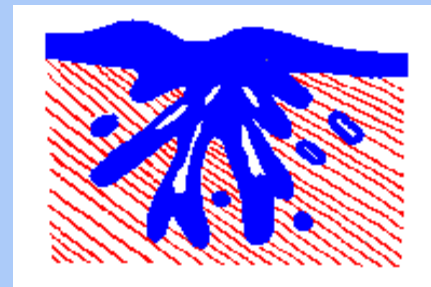
Enfoncement du point mammaire: ***bourgeon mammaire primaire.***



- 5m:

Formation de 15 à 20 **bourgeons secondaires** pleins à partir du bourgeon primaire.

Destruction des cellules internes: **lumière des canaux.**



- 8 et 9m:

**Hormones maternelles et placentaires.**

Extension des **ramifications.**

Différenciation des cellules externes en **cellules sécrétrices et myoépithéliales.**

Les glandes mammaires peuvent, dans les deux sexes, présenter une activité sécrétoire chez le nouveau-né.

# ***DEVELOPPEMENT MAMMAIRE: PERIODE POSTNATALE***

## ***- A la naissance:***

Structures mammaires rudimentaires.

Tissu conjonctif et adipeux.

## ***- Pendant l'enfance:***

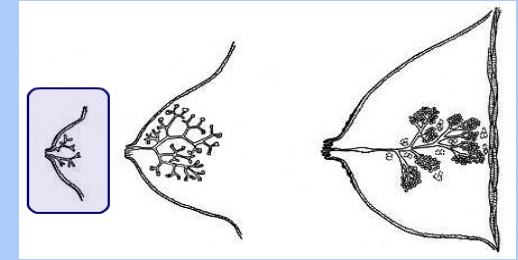
**Croissance de canaux** qui se terminent par des **bourgeons** constitués de cellules épithéliales

# DEVELOPPEMENT MAMMAIRE: PERIODE PUBERTAIRE

## - Chez le garçon:

### **Hypertrophie transitoire.**

Le reste de la vie, aspect proche de la période pré pubertaire



## - Chez la fille:

Hormones sexuelles ovariennes: Croissance active.

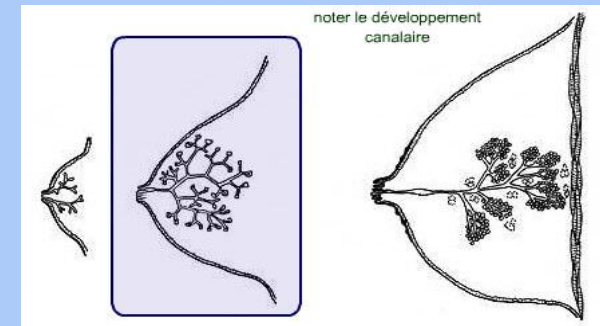
Précède de 2 ans les premières règles.

**Estradiol: prolifération canaliculaire et le développement du tissu adipeux.**

Formation de bourgeons solides qui se canalisent et s'entourent de tissu conjonctif lâche. Début de développement alvéolaire (différentiation sécrétoire définitive de l'épithélium au cours de la grossesse).

Accroissement des tissus adipeux et fibreux s'accroissent (4/5 du sein).

Possible rôle de **la prolactine, l'hormone de croissance et l'IGF 1** à ce stade.



# Classification de Tanner

- **stade 1 (pré pubertaire)** : simple saillie du mamelon
- **stade 2** : bourgeon mammaire, soulèvement du sein et de l'aréole
- **stade 3** : élargissement de la saillie du sein et de l'aréole qui restent dans le même plan
- **stade 4** : projection en avant de l'aréole et du mamelon qui forment une saillie distincte de celle du sein
- **stade 5** : sein adulte

# AU COURS DU CYCLE:

- Phase folliculaire:

Seins de **petit** volume, **souples**

- Phase lutéale:

**Gonflement mammaire et augmentation de la température.**

Augmentation de la perméabilité capillaire

Variation de la composante glandulaire, légère activité sécrétoire.

- **Pas de prolifération lobulaire au cours du cycle.**



# GROSSESSE

**Croissance** amenant la glande à son **stade fonctionnel** qui persiste le temps de l'allaitement.

- Début de la grossesse :

**Croissance et prolifération** (rythme rapide des mitoses - apoptose).

- Seconde partie de la grossesse:

**Différentiation sécrétoire** (formation des alvéoles mammaires à partir des bourgeons terminaux des canaux).

- Fin de la grossesse:

**Polarisation des cellules alvéolaires** (captation des précurseurs du lait au pôle basal, excrétion du lait dans la lumière des canaux au pôle apical). Cellules **fonctionnelles**.

**Inhibition de la lactation** jusqu'à l'accouchement par la **progestérone**.

# LACTATION

## Délivrance:

- **Chute des hormones stéroïdiennes**
- **Élévation de la prolactine** (sécrétion de lait possible)  
Hypertrophie des cellules alvéolaires.  
Stimulation de la synthèse et la sécrétion du lait
- **Ocytocine:** contraction des **cellules myoépithéliales** (éjection du lait dans les canaux galactophores).

## Au moment du sevrage ou en l'absence d'allaitement:

**Involution de la glande mammaire** (arrêt de l'activité sécrétoire, glande moins différencié au repos).

# MENOPAUSE

- **Arrêt de la stimulation hormonale**

- **Atrophie de la glande de type pré pubertaire.**

Remplacement des lobules par du tissu fibreux et adipeux

(radio transparence du sein: mammographie chez la femme ménopausée).

# RÔLE DES HORMONES

- Stéroïdiennes : estradiol, progestérone, androgènes, cortisol
- Peptidiques : prolactine, hormone de croissance, insuline
- > Agissent sur des **cellules cibles (R spécifiques)**.

## AUTRES FACTEURS

- Facteurs autocrines et paracrines (facteurs de croissance)
- Environnement des cellules épithéliales  
(adipocytes, fibroblastes et matrice extracellulaire):  
**Différentiation et contrôle de la prolifération mammaire.**

# OESTROGENES

- Stimulent la **production de facteurs de croissance** (TGF $\alpha$ , IGF1, PDGF) par les éléments de la **MEC**.

- Favorisent la **destruction locale de la MEC:**

Inhibe la croissance du sein au repos (MEC abondante) mais persistance de la prolifération des bourgeons mammaires (MEC réduite autour des bourgeons en croissance).

- Favorise la **prolifération épithéliale et s'oppose à l'apoptose: promoteur de la tumorigénèse.**

# PROGESTERONE

- **Différentiation lobulo-alvéolaire** du sein.
- Effets sur la prolifération épithéliale controversés.  
Contrairement à l'endomètre, **effet migène sur les cellules épithéliales en phase lutéale.**

## Action de la progestérone pas univoque :

- Effet mitogène sur les cellules dont la prolifération dépend de l'EGF / Anti mitogène sur celles dont la prolifération ne dépend pas de l'EGF.
- Action antiproliférative sur l'épithélium canalaire et acineux / proliférative sur les terminaisons ductulolobulaires.
- Effet biphasique: Prolifératif en phase lutéale précoce puis antiprolifératif.

# OESTRADIOL - PROGESTERONE

- Action synergique
- Nécessaires au développement d'une glande apte à la lactation.

# **ANDROGENES**

- **S'opposent à la croissance et à la différenciation cellulaire.**
- **Provoquent la nécrose de l'ébauche mammaire chez le fœtus male.**



# **PROLACTINE**

- Sécrétée après l'accouchement:  
**Montée laiteuse.**

- **Mammogénèse :**

Différentiation des alvéoles au cours de la grossesse

Potentialise l'action de l'estradiol sur les cellules épithéliales

Effet prolifératif.

**AUTRES HORMONES**  
**(IGF1, hormone lactogène**  
**placentaire, cortisol)**

-> **Mammogénèse.**

# FACTEURS DE CROISSANCE

Produits **localement** par les **cellules épithéliales** et **celles du stroma**

**Régulation autocrine et paracrine de la croissance cellulaire.**

- IGF1, l'EGF, le TGF[ $\alpha$ ]: Croissance cellulaire.

- MDGF1: Spécifiques du tissu mammaire.

Augmentation de la sensibilité des cellules épithéliales au MDGF1 par les œstrogènes.

Mais stimulation de la production du collagène IV par le MDGF1 (Rôle inhibiteur sur la prolifération cellulaire).

- TGF [b], le MDGFI, mammostatine: inhibiteurs de la prolifération épithéliale.

# Rôle de la matrice extracellulaire et du stroma

## Environnement des cellules épithéliales:

- **Cellules du stroma:** adipocytes, fibroblastes
- **MEC:** collagène I et IV ++

**Rôle dans la réponse des cellules épithéliales aux stimuli hormonaux et la régulation.**

# Rôle du stroma

*Contacts adipocytes / cellules épithéliales:*  
Organisation de ces dernières en **canaux**.

# Rôle de la matrice extracellulaire: réservoir en facteur de croissance

- Estradiol -> lyse de la MEC -> **libération de facteurs de croissance**

- Collagène IV: Effet inhibiteur, **limite la prolifération cellulaire.**

**Positionnement et polarisation des cellules qui vont former les alvéoles (différentiation)**

# GYNECOMASTIE

*Braunstein GD, Gynecomastia, New Eng J med, 2007*

*Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et Als. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men, J Clin Endocrinol Metab; 2001*

*Kuhne Hans-Peter, "Gynecomastia in German soldiers: etiology and pathology" in GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery, 2012,*

# GYNECOMASTIE

Développement excessif des glandes mammaires chez l'homme.

Congénitale, secondaire à une maladie, à une tumeur ou à la prise de certains médicaments



# GYNECOMASTIE

## Physiopathologie

Déséquilibre de la balance Androgènes/œstrogènes en faveur de ces derniers.

En lien avec :

- Une diminution de la testostérone
- Une augmentation de la SHBG (diminution relative de la forme libre-active de la testostérone / Hyperthyroïdie....)
- Une augmentation des œstrogènes (cancer du testicule , d'excès d'aromatisation / obésité, maladie de Klinefelter...)
- Une inefficacité des récepteurs hormonaux aux androgènes (traitement)
- Un déplacement du R de l'œstrogène (la SHBG) par une molécule, augmentant ainsi la forme libre de cette hormone (médicaments).

# GYNECOMASTIE

## Causes

- Syndrome paranéoplasique: Cancer du testicule / pulmonaire / reinale
- Troubles endocriniens: Acromégalie / Maladie d'Addison / Hyperthyroïdie / Prolactinome
- Troubles secondaires à l'alcoolisme
- Causes médicamenteuses: digitaliques / œstrogènes ou dérivés / spironolactone..
- Anomalies hépatiques: Cirrhose / Maladie génétique: Syndrome POEMS, Syndrome de Klinefelter..

# GYNECOMASTIE

## Diagnostic

### Examen clinique:

Palpation des seins.

Complété par une palpation des testicules (cancer ou d'une atrophie ).

### Examens complémentaires:

- Echographie et/ou une mammographie (Diagnostics différentiels : pseudo-gynécomastie (infiltration graisseuse) , cancer du sein )

- Radiographie pulmonaire (problème médiastinal + pulmonaire) et une échographie abdominale (problème rénal + surrénal + hépatique).

- Biologique:

ASAT + ALAT + Gamma-GT

TSH / FSH, LH / Testostérone / HCG / Prolactine

# GYNECOMASTIE

## Traitements

- **Traitement de la cause.**

Une gynécomastie prolongée (supérieure à un an) peut ne pas régresser du fait de l'installation d'une **fibrose**.

Lorsque la cause n'est pas identifiée, ou que celle-ci n'est pas curable:

- Tamoxifène
- Testosterone et ses dérivés
- Anastrozole (inhibiteur de l'aromatase).

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

JY GRALL, Chef de Service  
Service Gynécologie Hôpital Sud  
CHRU Rennes

Présente sur le plan histologique dans 80 % de la population féminine et sur le plan clinique (mastodynie) chez près de la moitié des femmes.

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Physiopathologiques

### Facteurs environnementaux et nutritionnels

### Facteurs hormonaux:

#### - **Oestrogènes et la progestérone** (controversé)

Oestradiol < progestérone -> oedème interstitiel source de mastodynie. (discutée du fait de l'inconstance de l'insuffisance lutéal)

Sensibilité anormale du tissu mammaire du fait d'une mutation des récepteurs oestrogéniques.

In vitro: prolifération des cellules épithéliales par l'oestradiol / diminuée par les antioestrogènes et la progestérone (diminution des R oestrogènes et transformation de l'oestradiol en oestrones, oestrogènes plus faibles).

In vivo l'action antiproliférative de la progestérone est discutée du fait de la multiplication cellulaire maxima en fin de phase lutéale mais l'application locale de progestérone naturelle est associée à une diminution de cette prolifération dans les études de BARRAT et de CHANG.

#### - **Prolactine** (augmentée dans un tiers des MFK).

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Histologique

Maladie dystrophique et hyperplasique

- Modification épithéliale, kystique, métaplasique, hyperplasique et fibrose du tissu conjonctif.
- Hyperplasie épithéliale canalaire et lobulaire, **comportant ou non des atypies cellulaires** (potentiel évolutif).

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Clinique

### Mastodynie

Mécanisme oedémateux.

Cyclique (syndrome pré-menstruel)

Non cyclique (kystes sous tension)

Placard mastosique (forme pseudo-tumorale) :

ATCD familiaux de cancer du sein à rechercher



# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Radiologique

- Mammographie : densité glandulaire élevée avec opacité réticulo-nodulaire (cancer infra clinique à éliminer en cas de micro calcifications).
- Echographie (d'autant plus que la densité glandulaire est élevée): analyse précise des placards fibreux (pathologie maligne débutante?).
- kystographie associée à la cyto ponction afin de préciser les parois.

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Traitement 3 buts :

- Soulager la patiente (efficace)
- Diminuer les placards fibro oedémateux (résultats inconstants)
- Tenter de prévenir le cancer du sein (?).

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Traitements non médicamenteux:

Règles hygiéno diététiques (sport, consommation d'huile d'onagre)

Psychothérapie (patientes anxieuses).

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Médicamenteux non hormonal

- Veinotoniques (action anti-oedémateuse)
- Magnésium (magn B6)
- Diurétique (Aldactone)
- Anti-prostaglandine (AINS: anti-congestif)
- Traitements locaux (Osmogel)
- Homéopathie et acupuncture.

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Médicamenteux hormonal

### 1/ Progestérone et progestatifs de synthèse

Activité variable en fonction de leur affinité pour les récepteurs à la progestérone (action anti-oestrogénique) et aux récepteurs androgéniques (effets indésirables).

- Percutanée (Progestogel)

- Per os naturelle (Utrogestan) et son isomère (Duphaston):  
Syndrome pré-menstruel > Mastodynies.

- Per os de synthèse:

De j16-j25 ou j5-j25 (en fonction des mastodynies).

Mastodynies (80 %) > kystes et placards (40 %).

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Médicamenteux hormonal

### 2/ Danazol

- Mollécule androgénique
- Efficace (80 % à 200-400 mg/j) mais troubles cutanés et métaboliques.

### 3/ Les anti-oestrogènes (Tamoxifene)

- Efficaces (70 à 95 % à 10-20 mg/j)
- Diminution de la prolifération cellulaire
- Effet clomid-like:

Augmentation de la FSH -> élévation de l'oestradiol -> hyperplasie de l'endomètre, kyste ovarien fonctionnel.

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Médicamenteux hormonal

### 4/ La bromocryptine (Parlodel)

- Efficace (80 %)
- Diminution R prolactine
- Anti-oedémateux et régulation de cycle (Hyper PRL latente)
- Problèmes de tolérance.

### 5/ Analogues de LH-RH

- Efficaces
- Onéreux, ES (hypo-E)
- CI d'emploi prolongé.

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Indications thérapeutiques

Mastodynie cyclique, isolée, sans risque familial (en cas de manifestation marquée) .

- Cycles réguliers: Veinotonique, progestogel et éventuellement anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Cycles irréguliers: Progestatifs de J 16 à J 25 voire de J5 à J25.

Surveillance clinique 1 fois/an avec mammographie +- échographie tous les 2 à 3 ans après 40 ans.

Mastodynie associée à des seins macro nodulaires, sans risque familial.

- Progestatifs +- associés à des ponctions de kystes douloureux avec kystographie et chirurgie devant un liquide de ponction sanglant ou des végétations intra kystiques. Les placards fibreux
- Exploration des placards fibreux par mammographie - échographie avec au moindre doute une étude cytologique ou histologique.
- En cas de résistance, les anti-oestrogènes et les analogues.

Mastodynie avec seins macro nodulaires et risque familial

Surveillance mammographique et échographique tous les 18 mois avec biopsie au moindre doute.  
En cas d'hyperplasie atypique: TAMOXIFÈNE ou la mastectomie avec prothèse à discuter



# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Hormonothérapie et risque relatif de cancer du sein

### Contraception orale

Absence de modification du RR de cancer du sein lors de la prise de CO entre 25-40 ans.  
Augmentation de ce risque à 1,5 en cas d'utilisation prolongée <25 ans: vulnérabilité analogue en cas de radiothérapie.

### Hormonothérapie substitutive de la ménopause (THS)

- MFK non proliférative: RR équivalent à celui de la population normale (méta-analyses de DUPONT-PAGE et de COLDITZ).
- ATCD familiaux de cancer du sein: RR stable ou une augmentation non significative (méta-analyses de ARMSTRONG et de COLDITZ) - augmentation significative du RR à 1,5 (STEINBERG)

### **Effet dose dépendant (DUPONT )**

**Influence de la durée de traitement (STEINBERG-SILLERO-ARENAS COLDITZ):** RR augmenté à 1,3 en cas d'utilisation >10 ans.

**Association d'oestrogènes et de progestatifs obligatoire** pour éviter le risque de cancer de l'endomètre

CI de progestatif en cas d'hystérectomie / Progestatif conseillé en cas d'ATCD de MFK ou de mastodynie sous traitement.

# MASTOPATHIES FIBRO KYSTIQUE

## Chirurgical

**Permet un dépistage précoce d'un CIS devant des micro calcifications.**

- MFK nodulaire avec doute mammographique ou échographique : cytoponction ou biopsie chirurgicale.

- kystes multiples (RRde cancer entre 1,8 et 4,4 après Haagensen).

Critères d'exérèse : contenu échogène, parois épaisses, végétations endo kystiques, liquide sanglant, caractère récidivant.

- Fibro-adénomes. Deux conduites :

Abstention avec surveillance annuelle (<30 ans, <3 cm , diagnostic certain à la cytoponction).

Exérèse (doute cytologique, >30 ans avec notion d'ATCD familiaux de cancer du sein, augmentation de volume, déformation esthétique, préoccupation de la patiente).

- Tumeur phyllode bénigne : exérèse large (récidive).

- Hamartome. (inquiétude de la patiente, aspect radiologique non typique, augmentation de volume, altération cytologique à la cytoponction).

- Lipome (diagnostic radiologique) : pas d'exérèse / exérèse large en cas de fibromatose ou d'hémangiome.

- Ecoulement galactophorique (+++ si unicanalaire, unilatéral, séreux avec anomalie cytologique ou sanglant) : exérèse par pyramidectomie (ectasie galactophorique / papillome / CIS?).

- Micro-calcifications : zonetomie après repérage radiologique et contrôle radiologique de la pièce opératoire.

# Actions d'un progestatif dérivé de la 19-norprogestérone sur la glande mammaire : le nomégestrol acétate

Les effets biologiques des progestatifs varient en fonction de leur structure moléculaire

**Objectifs.** Synthèse des données sur les effets sur le sein d'un progestatif dérivé de la 19-norprogestérone, le nomégestrol acétate.

## Résultats.

- Spécificité et affinité pour le récepteur de la progestérone, dans le tissu mammaire humain normal et cancéreux.
- Inhibe la synthèse des récepteurs de la progestérone dans les cellules mammaires cancéreuses humaines hormono-dépendantes T-47D en culture dans un milieu estrogénique.
- Aucune affinité pour le récepteur des estrogènes et est dépourvu de tout potentiel estrogénique.
- Inhibe la synthèse des récepteurs des estrogènes estrogéno-induite: activité anti-estrogénique intrinsèque marquée.
- Dénué d'activité androgénique, contrairement aux progestatifs androgéniques (dérivés de la 19-nortestostérone..) susceptibles d'exercer un impact indirect sur le sein (modifications de la synthèse de la SHBG et de l'IGF-I qu'ils induisent).
- Bloque la formation d'E<sub>2</sub> dans les cellules mammaires cancéreuses humaines MCF-7 et T-47D par inhibition de l'activité de la sulfatase qui permet la conversion du sulfatesulfate d'estroneestrone (E<sub>1</sub>S) en estroneestrone (E<sub>1</sub>) et de la 17β-hydroxystéroïde déhydrogénase de type 1 qui catalyse la conversion de E<sub>1</sub> en E<sub>2</sub>.
- Stimule l'activité de la sulfotransférase : transformation des estrogènes non conjugués E<sub>1</sub> et E<sub>2</sub> en sulfates d'estrogènes, biologiquement inactifs.
- Chez la femme avant la ménopause, utilisé à visée antigonadotrope, il a démontré son efficacité dans le traitement des mastodynies cycliques et des mastopathies bénignes d'apparition récente.
- Lors de son association à un estrogène dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause, les essais cliniques ont mis en évidence une faible incidence de mastodynies sous traitement et, plus particulièrement avec les schémas d'administration combinés continus, une augmentation modérée de la densité mammaire radiologique, toutefois rapidement réversible à l'arrêt du THS.
- Nous ne disposons, cependant, d'aucune donnée clinique sur le risque de cancer du sein avec ce progestatif.

**Conclusion.** Outre la preuve de son efficacité sur les mastodynies, toutes les données des travaux *in vitro* et *in vivo* constituent un faisceau d'arguments en faveur de la bonne tolérance mammaire du nomégestrol acétate, au moins à court et moyen terme.

# Le nomégestrol acétate

## nomégestrol acétate

Contrôle les enzymes qui concourent à l'accumulation de l'E2 dans la cellule mammaire (répond aux critères d'un SEEM)

- Activité anti gonadotrope, bonne tolérance: progestatif de choix en péri ménopause.
- Traitement précoce en cas de mastopathies bénignes peu éviter l'évolution vers une fibrose irréversible. Grande efficacité sur les mastodynies et amélioration de la qualité des clichés radiographiques.
- Post ménopause, associé à un estrogène (THS): faible mastodynie mais pas de données sur le risque de cancer du sein. Possible surcroît de cancer du sein avec les progestatifs en plus des estrogènes. Même si pas d'effet androgénique et estrogenique. Absence d'étude.

G. André

# Autre implication thérapeutique: CANCEROLOGIE

Hormonothérapie, pour les femmes dont les cancers du sein expriment les récepteurs aux hormones.

- SERM: Raloxifene, Tamoxifène diminue le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée (osteoprotecteur)
- Anti-aromatase

Her2: protéine dans la membrane basale. En cas de surexpression de Her2 ou bien d'amplification du gène, la tumeur est sensible à des traitements capables d'empêcher le fonctionnement de la protéine Her2.

- Ac monoclonale (Herceptin) ou médicaments inhibiteurs de la protéine(Lapatinib)