

**DU pathologie mammaire
Centre des maladies du sein
Université Paris 7 Diderot**

**Explorations hormonales en sénologie:
pratique clinique**

**Anne Sophie HAMY
Le 23/11/2011**

Plan de la présentation

- **Introduction**
- **Quelques rappels d'hormonologie**
- **Hormones et pathologie mammaire bénigne**
- **Hormones et cancer du sein**
- **Conclusion**

Introduction

- **Sein=organe hormono dépendant**

- **Cellule mammaire**
 - Récepteurs aux estrogènes, progestérone, androgènes, prolactine, insuline
 - ER (ER alpha, ER beta)
 - PR (PR A, PR B)
 - synthèse d'un grand nombre de protéines

 - Facteurs de croissance : IGF1
 - Effet des hormones converties in vivo :
 - Androgènes ->Estrogènes
 - SDHEA ->DHEA
 - SE1 ->E1 ->E2....

 - Domaine du chercheur et du biologiste

En pratique

- **Point de vue clinique?**
- **Peu d'aide pour le diagnostic ou la thérapeutique!**
- **Faible corrélation entre dosages périphériques et concentration intra mammaire**
- **Importance du métabolisme local ++++**
 - **Voie aromatase : Delta 4 ->E1**
 - **Voie sulfatase : E1S ->E1**
- **Difficulté d'interprétation des dosages hormonaux, fluctuation..., datation des phases du cycle imprécises**

En routine, pas d'exploration hormonales en sénologie !!!!!

Développement normal du sein

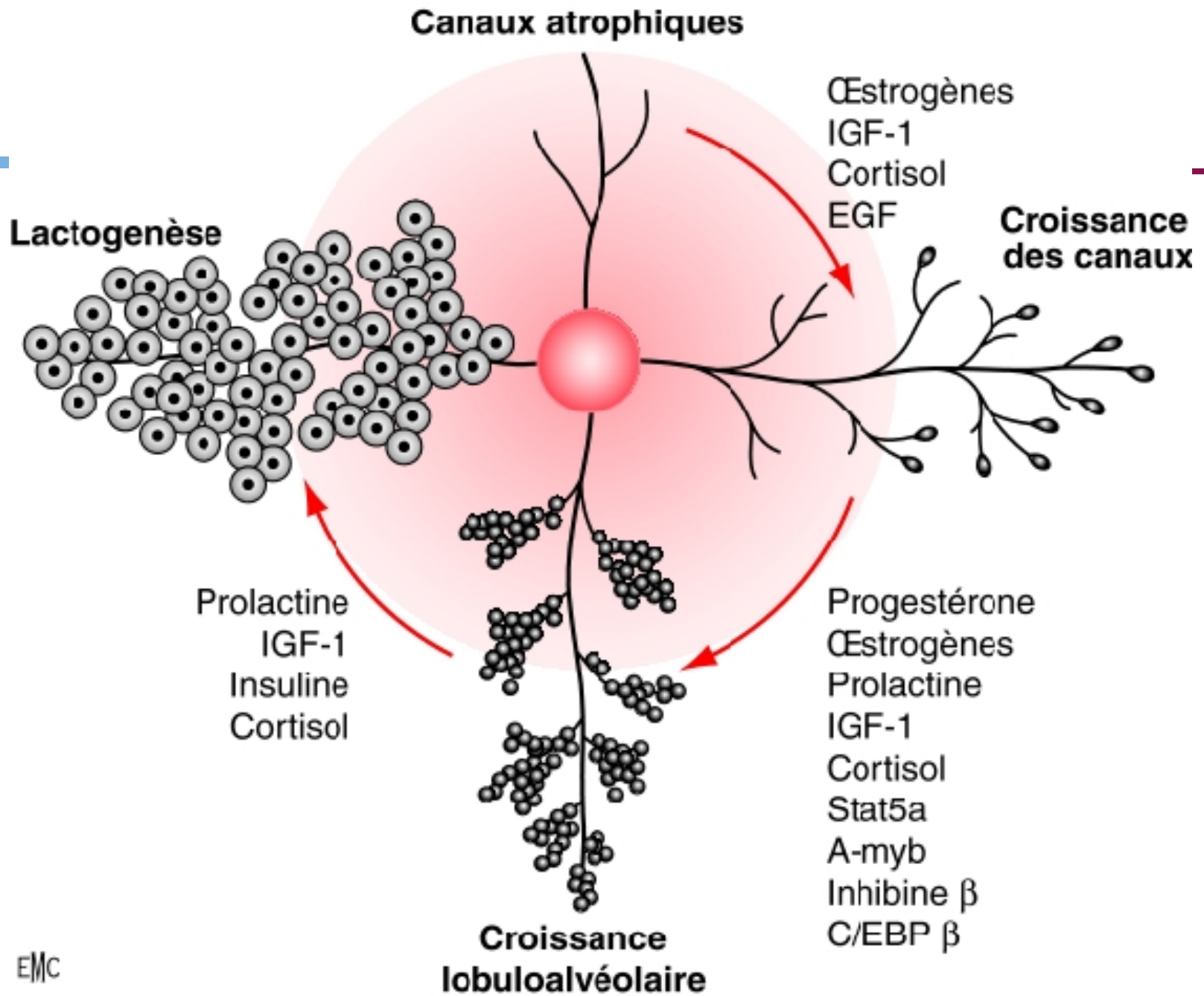
- **Sensibilité aux hormones**
 - Élévation estrogènes au moment de la puberté
 - Développement du bourgeon mammaire puis de la glande mammaire
 - Estrogènes: nécessaires à la croissance des canaux mammaires, et développement des ramifications
 - Puis, avec progestérone, développement des unités ductulo lobulaires
 - Ex: souris KO en RP : pas de structures lobuloalvéolaires
- **Mais aussi rôle des facteurs de croissance, de la prolactine**
- **Relation avec le stroma environnant**

Développement mammaire

- **Puberté**
 - Mécanisme déclenchant non connu
 - Premier événement : augmentation sécrétion LH et FSH
 - Activation follicules primordiaux
 - Sécrétion estrogènes
- **Responsable des 1ers stades du développement**
- **Début développement**
 - Estrogène prédomine (cycles anovulatoires)
 - Puis progestérone
- **L'induction d'un développement mammaire en cas d'impubérisme devra suivre cette séquence**
 - Estrogènes seuls
 - Puis progestérone

Développement normal du sein

- **Grossesse :**
 - Différenciation complète du tissu mammaire
 - Lactogénèse
 - (pas de lactation pendant la grossesse car effet inhibiteur de la progestérone)
 - Synthèse du récepteur à la prolactine
 - Sécrétion lactée
- **Variation entre le pourcentage tissu glandulaire/tissu de soutien**
 - **Grossesse : 95 / 5%**
 - **Ménopause : 5% / 95%**



Plan de la présentation

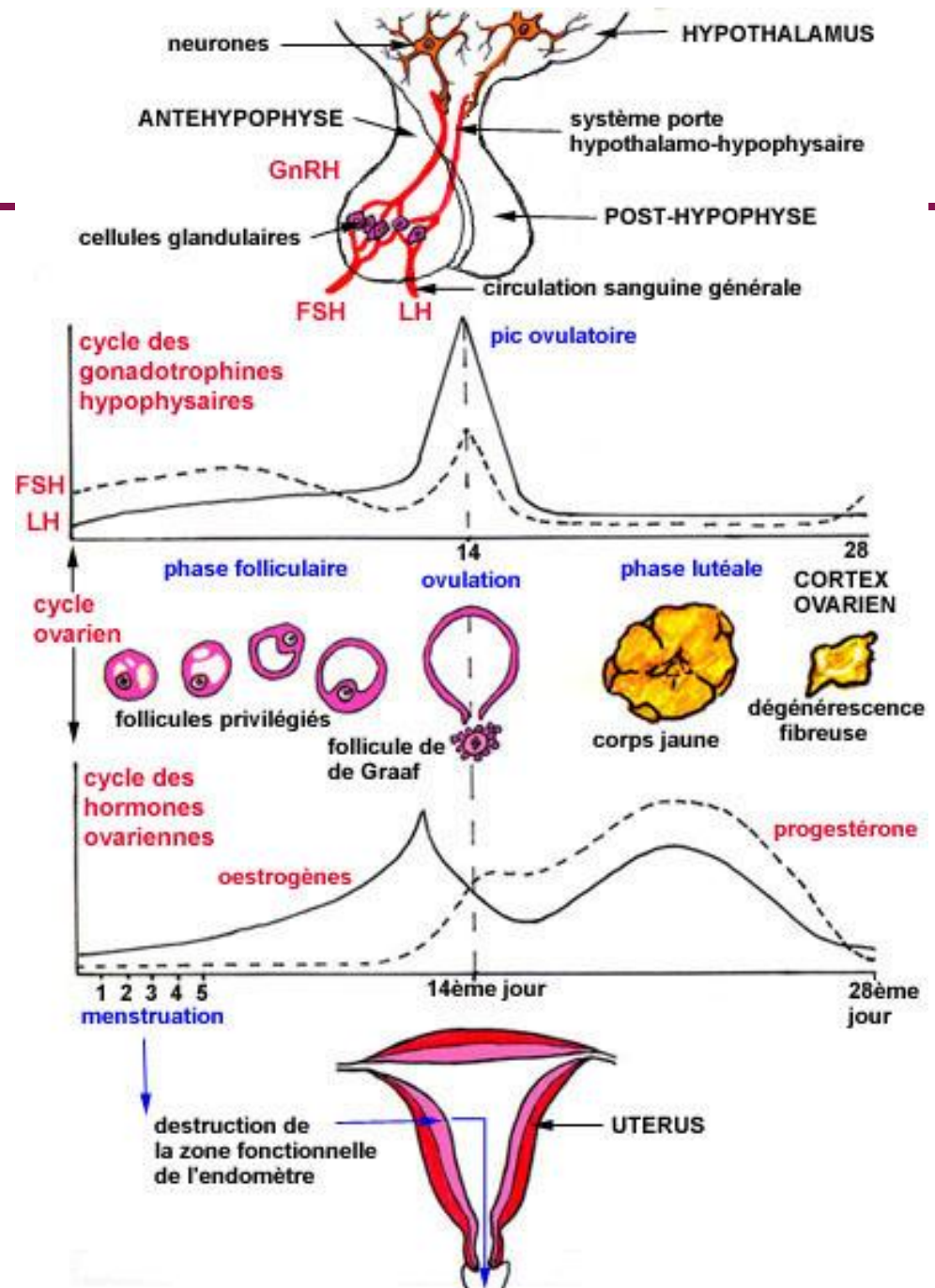
- Introduction
- Quelques rappels d'hormonologie
- Hormones et pathologie mammaire bénigne
- Hormones et cancer du sein
- Conclusion

Rappels des cycles de la femme

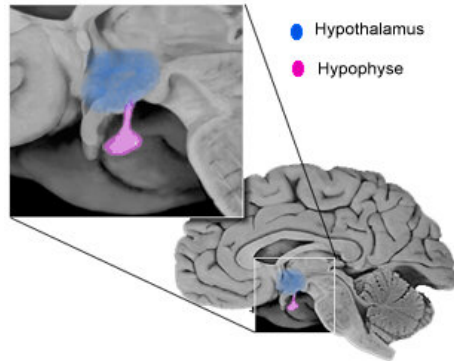
- **Cycle menstruel**
- **Folliculogénèse**
- **Cycle de la vie reproductive**

Cycle menstruel

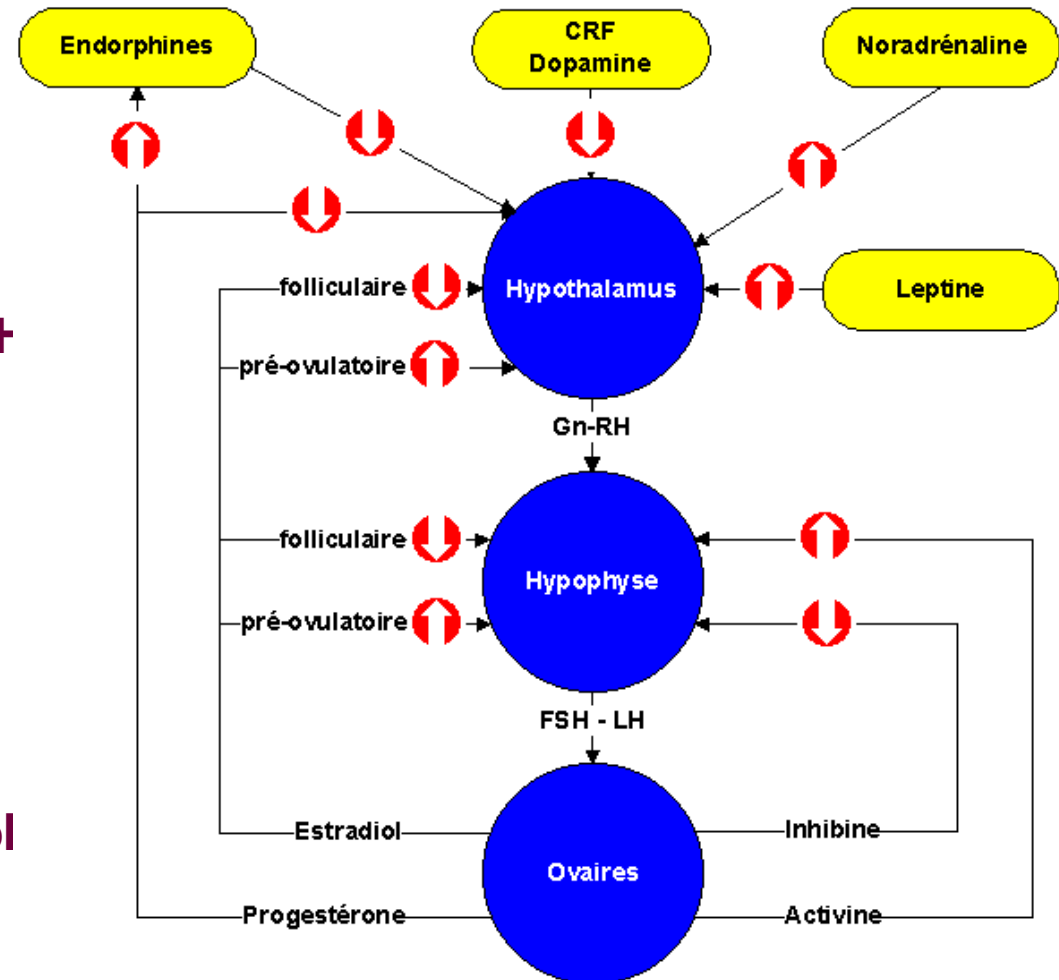
- **Implique**
 - Hypothalamus/ Hypophyse
 - Ovaire
 - Utérus (Endomètre/Col de l'utérus et la glaire cervicale)
- **28 jours**
 - Centré par l'ovulation
- **2 phases:**
 - Phase folliculaire
 - Phase lutéale



Cycle menstruel

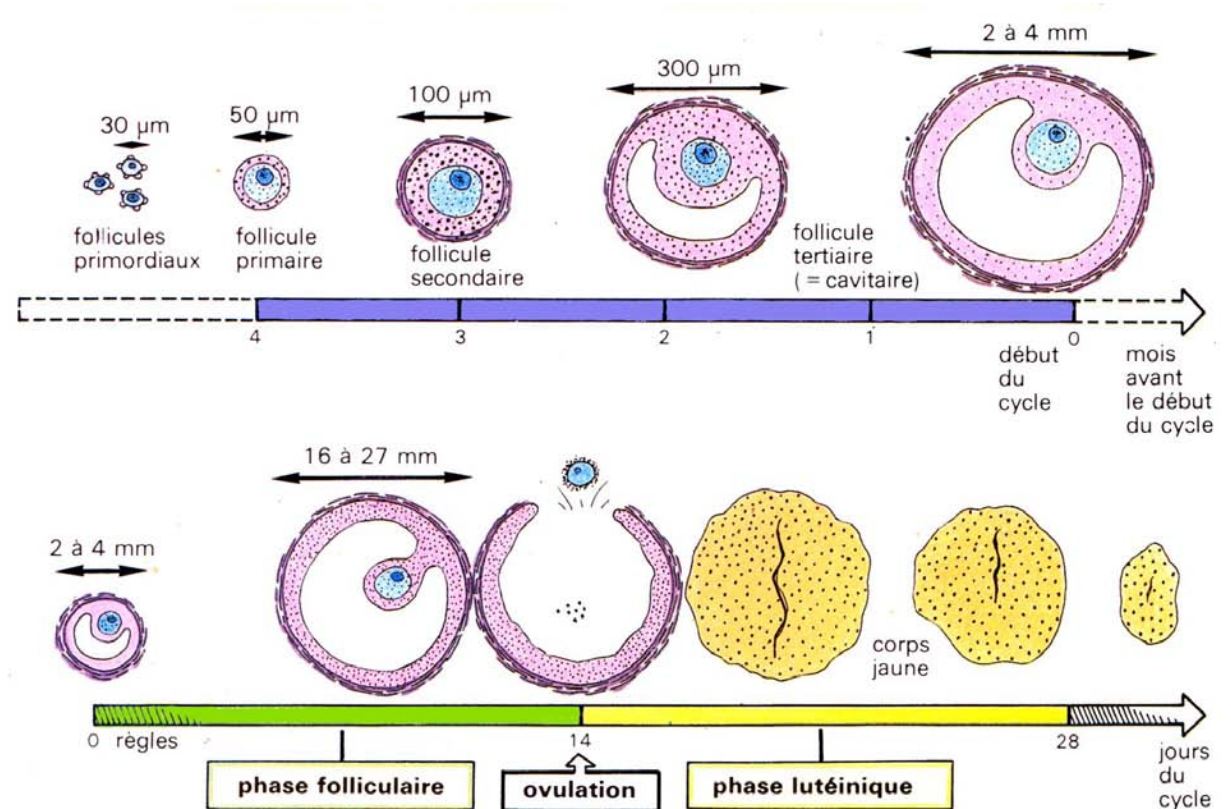


- **Hypothalamus sécrète GnRH**
 - Influence du stress, alimentation ++
- **Agit au niveau de l'hypophyse, qui sécrète**
 - LH
 - FSH
- **Rétrocontrôle par l'estradiol et la progestérone**



Folliculogénèse

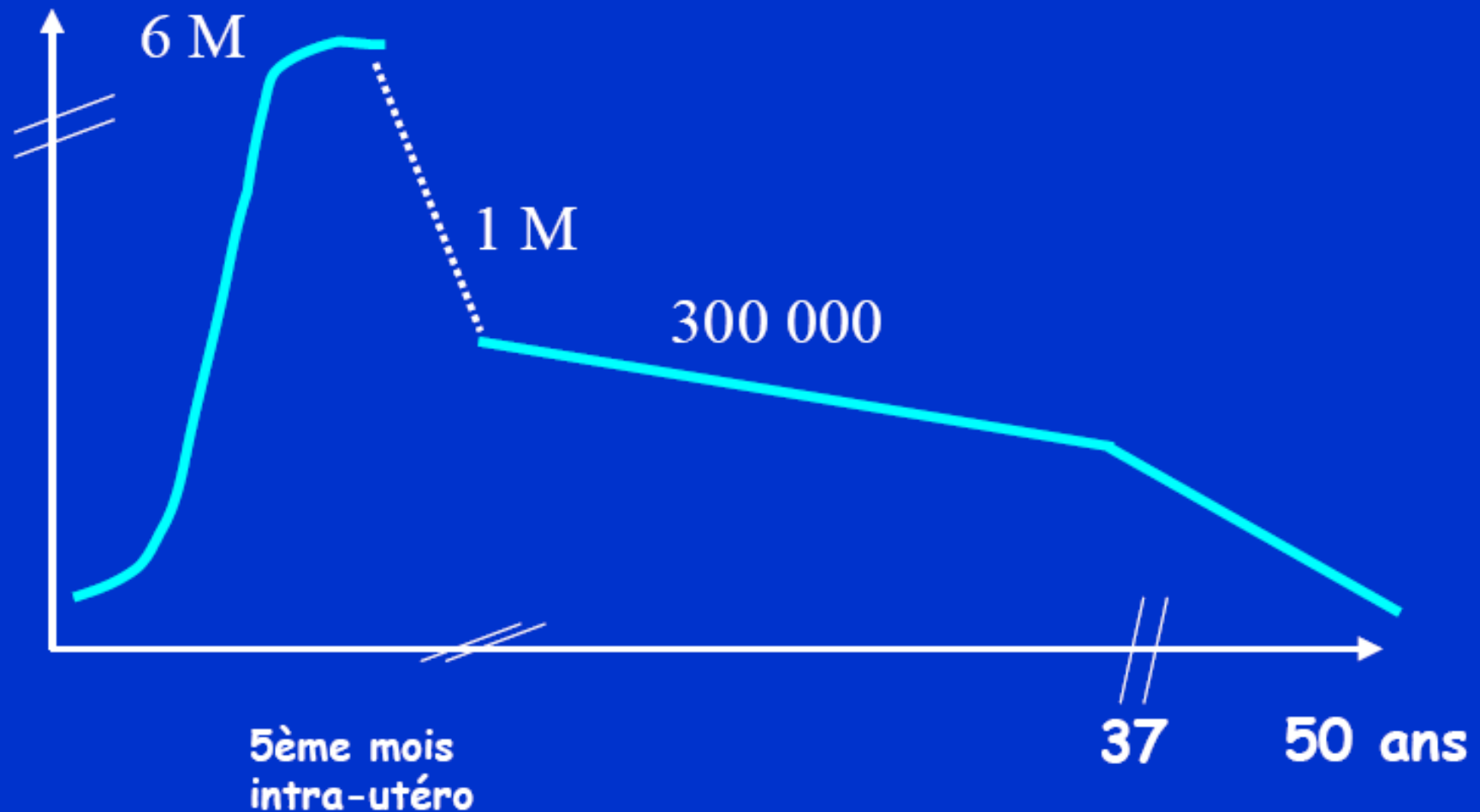
- **Recrutement d'une cohorte de follicules**
 - Cellules de la granulosa sécrétant estrogènes
 - Cellule germinales
- **Ovulation (14ème jour)**
 - Rupture du follicule de de Graaf
 - Ovocyte capté par la trompe
 - Thèque se transforme en corps jaune
 - Sécrétion de progestérone



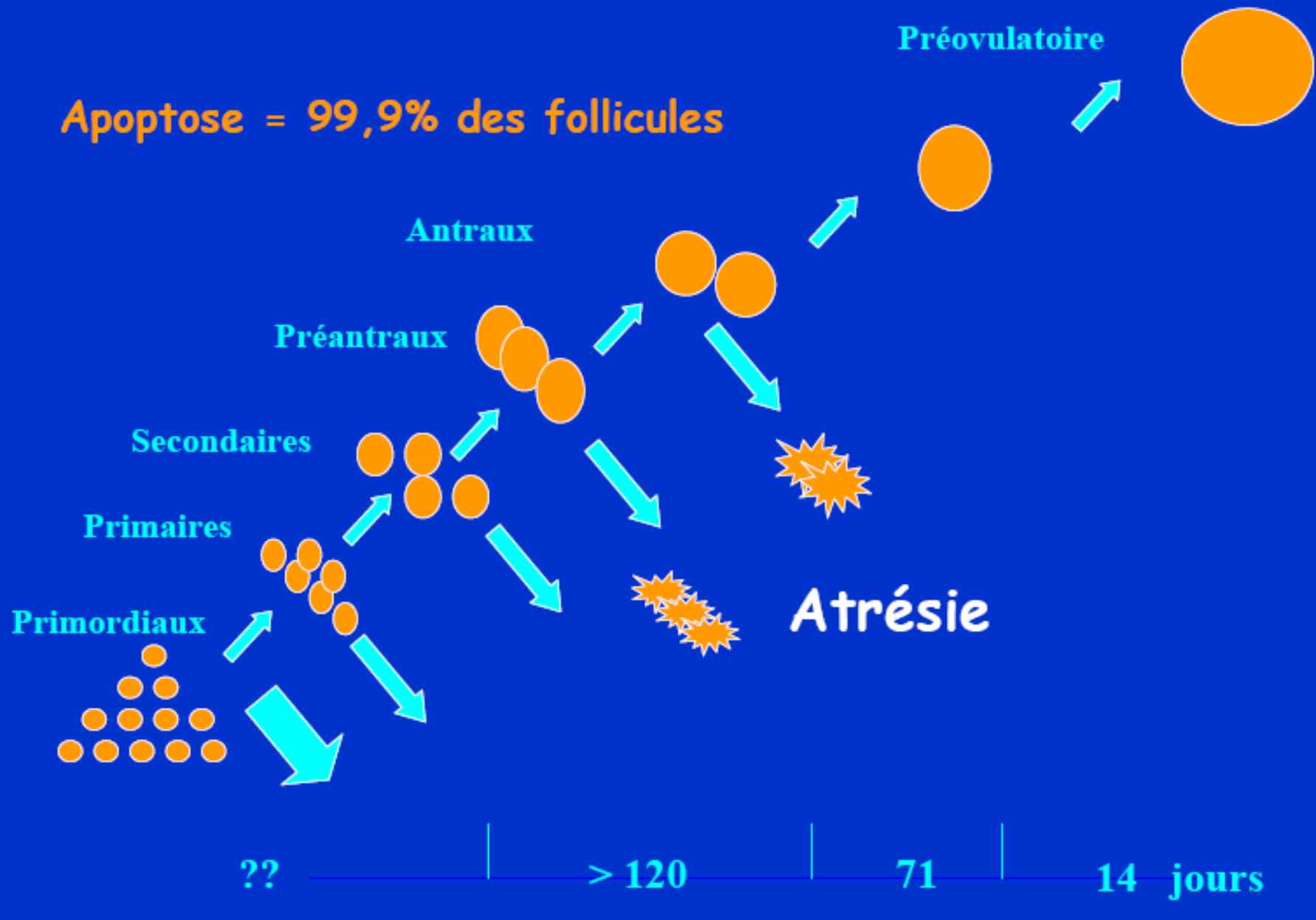
Cycle de la vie reproductive

- **Ovaire contient tous les follicules primordiaux (1 à 2 millions)**
- **Puberté : début cycles menstruels**
- **400 à 500 ovulations pendant la vie génitale**
- **Le reste des follicules évolue vers l'atrésie**
- **Ménopause = épuisement du capital folliculaire**
 - **FSH augmente +++**
 - **LH augmente +**
 - **E2 bas**
 - **Progestérone=0**

NOMBRE DE FOLLICULES PRIMORDIAUX



Apoptose = 99,9% des follicules



??

> 120

71

14 jours

Transition ménopausique

Préménopause → ménopause

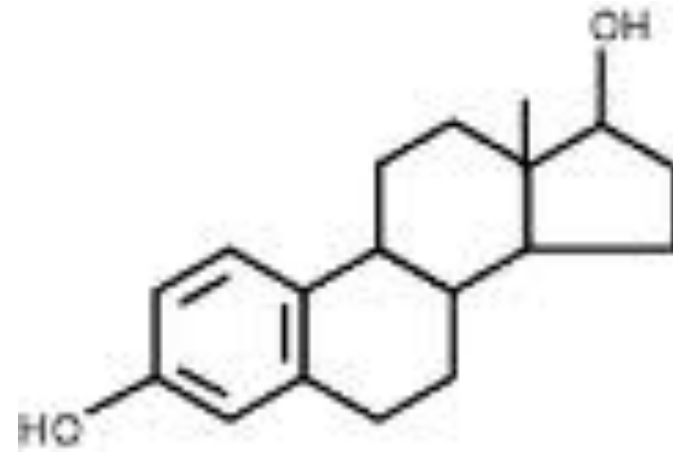
- 1ère phase - 41- 43ans FSH ↗
- ovulation précoce
phase folliculaire. phase lutéale.
10 jours 13 jours
- 2ème phase - 45 – 48ans FSH ↗↗ mais moins efficace
- corps jaune inadéquat
phase folliculaire. phase lutéale.
25jours 10jours
E2=200-600 pg/ml
- 3ème phase - FSH ↗↗↗
- anovulation et cycles longs
E2=100 pg/ml
- 4ème phase - FSH ↗↗↗↗ 0 follicule
- test progestatif négatif
E2 bas

Principales hormones impliquées en gynécologie et pathologie mammaire

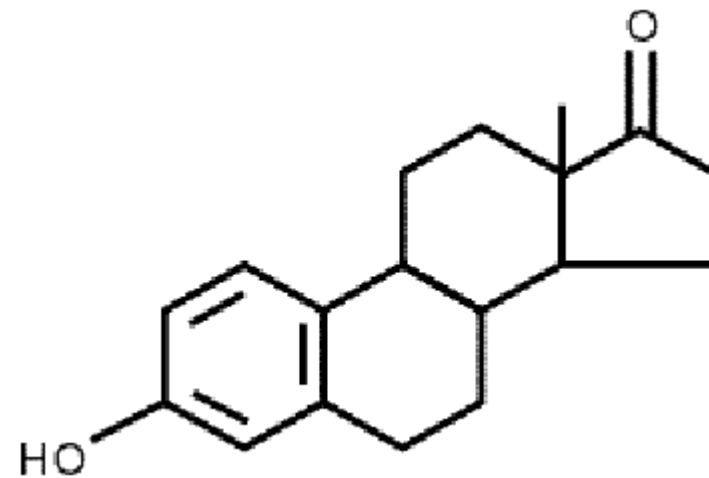
- **Estrogènes**
- **Progestérone**
- **Prolactine**
- **IGF1**

Estrogènes

Estradiol (E2)

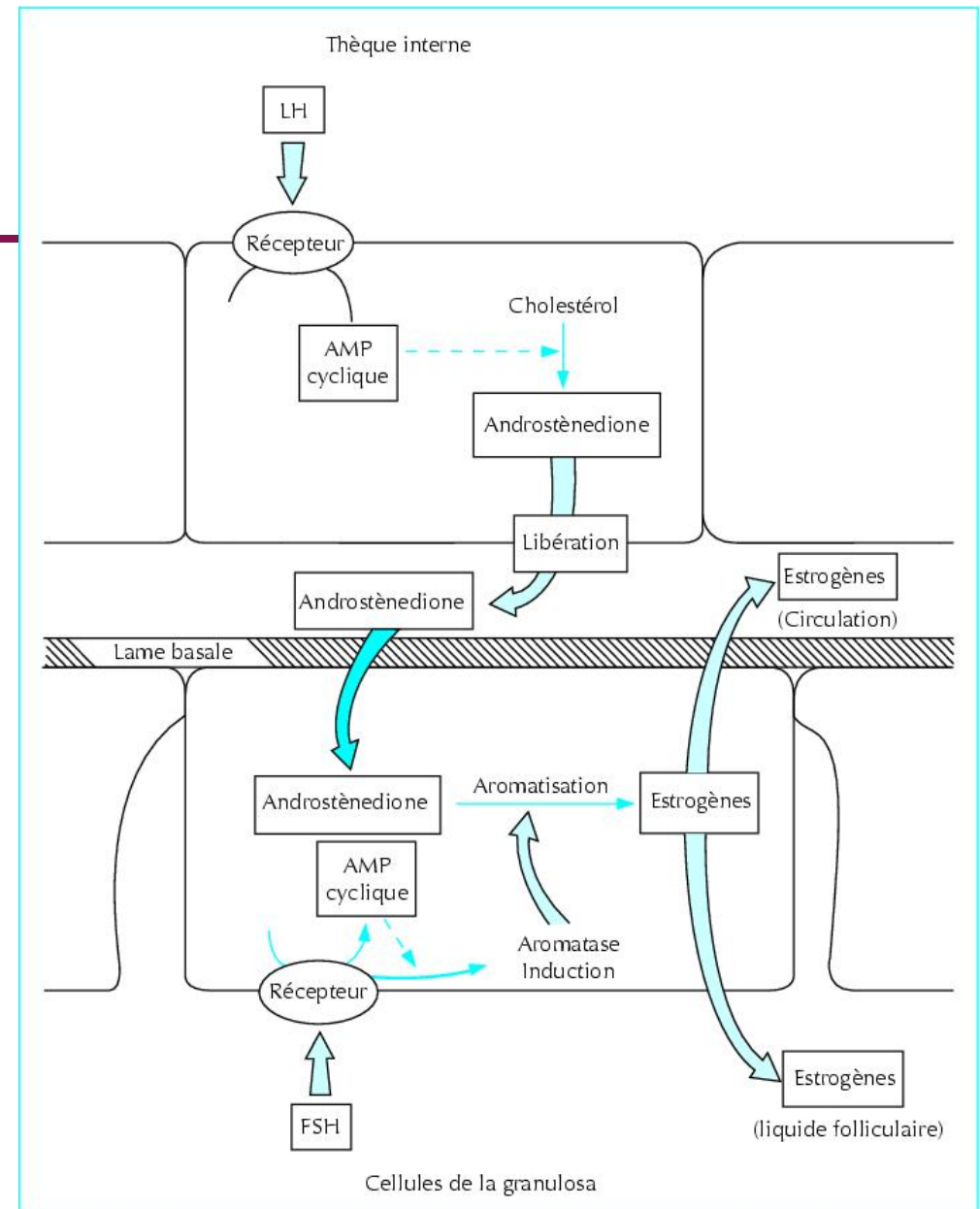


Estrone (E1)



Avant la ménopause

- Estrogènes
 - 95: % production ovarienne
 - 5% : proviennent de la conversion de E1 en E2 par 17 beta HSD
- Au niveau ovarien: 2 cellules, 2 gonadotrophines
- **Cellules de la thèque**
 - Contrôlées par la LH
 - Production des androgènes
- **Cellules de la granulosa**
 - Contrôlée par la FSH
 - Production d'estradiol
 - À partir des androgènes de la thèque
 - Grâce à l'aromatase



Production hormonale après la ménopause

▪ Après la ménopause:

- Source d'estrogènes= conversion périphérique des androgènes (delta 4 androstenedione +++ et Testostérone +)
- E1>E2
- Proviennent à 5% des ovaires 95% des surrénales
- Principalement dans le stroma adipeux
- Aromatase
 - Delta 4 Androsténedione en estrone (E1) ++
 - Testostérone en estradiol

Métabolisme des estrogènes

- Hydroxylés au niveau hépatique (estriol et épiestriol) et catécholtrogènes
- Estrogènes conjugués éliminés
 - Par voie urinaire 90%
 - Feces 10% (cycle entérohépatique)

Estrogènes exogènes

- **Substances estrogène like**
 - Phytoestrogènes
 - Xénoestrogènes
 - Polyphénols
 - Dérivés du benzène
- **Demi vie longue ++++**
- **Stockage dans cellules adipeuses**
- **Dont glande mammaire**
- **Rôle de perturbateur endocrinien +**

Estrogènes exogènes

- **Contraception oestroprogestative**
 - Majoritairement éthinil estradiol
 - Et progestatif de synthèse

 - 1^{ère} pilule estradiol naturel
 - Qlaira
- **THS**
 - Majoritairement estradiol naturel (en France)
 - Privilégier progestérone naturelle ou dydrogestérone

Production progestérone

- **Par le corps jaune**
- **Sous influence de la LH**
- **Relais par trophoblaste en cas de grossesse**
- **Concentrations quasi nulles après ménopause**

Prolactine

- **Produite par hypophyse**
- **Sous influence**
 - **TRH secrété par hypothalamus / PRF**
 - **Inhibition de la dopamine**
- **Norme <20 ou 30 ng/mL selon labos**
- **Seul dosage ayant un intérêt en pathologie mammaire**
 - **Indication galactorrhée / aménorrhée**

IGF1

- **Production hépatique**
- **Contôle GH hypophysaire**
- **R IGF1, IGF2**
- **Voie en cours exploration dans cancer du sein**

Rappel signes cliniques

- **Estrogènes**
 - **Hyperestrogénie** : mastodynies, augmentation libido, ménorragies par hypertrophie endométriale
 - **Hypoestrogénie** : bouffées de chaleur, sécheresse cutanéomuqueuse, irritabilité, troubles humeur, frilosité
- **Progestérone:**
 - **Hyperprogestéronémie**: ralentissement psychomoteur
 - **Hypoprogestéronémie** : aucun
- **Prolactine:**
 - **Hyperprolactinémie** : aménorrhée/spanioménorrhée, galactorrhée
 - **Hypo** : baisse libido, asthénie?

Rôle des estrogènes dans la carcinogénèse mammaire

- **Effet promoteur**
- **Effet mitogénique de l'E2**
- **In vitro**
 - **Stimule la croissance des cellules mammaires cancéreuses RE+**
- **Concentration intra mammaire d'estrogènes**
 - **20 fois supérieure à celle du plasma**
 - **Supérieure dans les tissus cancéreux**

Effet de la progestérone

- **Diminue le nombre des récepteurs à l'estradiol**
- **Stimule la 17 bêta HSD (transforme E2 en E1 moins actif)**
- **Effet antigonadotrope (diminution de la sécrétion d'estradiol)**

Sein et cycle menstruel

- **Evolution du nombre de mitoses en fonction du cycle**
 - **Aspect « prolifératif » des galactophores en phase folliculaire**
 - **Aspect « sécrétoire » en phase lutéale**
 - Mais problèmes d'interprétation, date de l'ovulation, contrainte éthiques, utilisation d'un index mitotique fiable et reproductible....
 - **Résultats contradictoires en fonction des études**

Sein et cycle menstruel

- **Haagensensen**
 - Pas de variation cyclique du nombre d'acini par lobule
- **Anderson**
 - **Celules épithéliales**
 - **Stromales**
 - Variations cycliques sous influence des fluctuations hormonales
 - Pic prolifération épithéliale au milieu de la phase lutéale, suivie d'une augmentation de l'apoptose?
- **Variation de volume avec augmentation volume mammaire en phase lutéale, et chute après règles**
 - Changements vasculaires, lymphatiques,
 - **Prise de contraste IRM !**
- **Taille seins**
 - Liée à taille, poids, BMI (épidémiologie)
 - **Augmentation taille sous pilule estro progestative**

Changements liés à grossesse et lactation

- **Augmentation de la progestérone, et de l'hCG (human chorionic gonadotrophine)**
 - **Augmentation croissance lobuloalvéolaire**
- **Taux de prolactine augmentent au cours de la grossesse**
 - **10 ng/ml début grossesse**
 - **200ng/mL à 40 SA**
- **Sécrétion colostrum jusqu'au 5^{ème} jour**
 - **Changement colostrum en lait:**
 - **Lié à niveaux élevés de prolactine // chute rapide des stéroïdes sexuels et placentaires.**

Involution

- **Involution post lactation:**
 - diminution des ramifications
 - structure ductule intacte

- **Involution ménopausique :**
 - Régression épithélium et remplacement tissu conjonctif par tissu adipeux.

 - Pas de différence entre taux stéroïdes sexuels intra mammaires avant et après ménopause
 - Malgré des différences de taux circulants.

Prolactine et sein

- **Rôle dans le développement mammaire**
- **Dans la lactation**
- **Dans la tumorigénèse ?**
 - **Augmentation du risque de cancer du sein en cas de valeur haute de prl?**
 - **À confirmer ...**
- **Seule indication de dosage de prolactine en pathologie mammaire:**
 - **Galactorrhée (le plus souvent multipore, bilatérale)**
 - **Sinon, non indiquée dans les écoulements mamelonnaires**

Plan de la présentation

- Introduction
- Quelques rappels d'hormonologie
- Hormones et pathologie mammaire bénigne
- Hormones et cancer du sein
- Conclusion

Mastodynies

- **Fréquentes en phase prémenstruelle**
- **Symptôme important pour juger de l'état hormonal**
 - Ex : adaptation pilule, THS
 - Statut ménopausique chez les femmes hystérectomisées
 - Se méfier de l'apparition de mastodynies en post ménopause : reprise activité hormonale
- **Déséquilibre estrogène/progestérone?**
 - Etudes contradictoires
 - Augmentation E2 et diminution de Pg
 - Augmentation E2 et augmentation de Pg
 - Pas de différence
 - FSH /LH: Normales
 - TSH, T4, prolactine

Mastodynies

- **Aucun profil hormonal caractéristique des mastodynies**

Ne pas faire de dosage!

- **Mastodynies= facteur de risque de cancer du sein?**
 - **2 études en faveur d'une augmentation**
 - **RR=5,54 si durée>97 mois**
- **Traitement des mastodynies**
 - **Progestatifs pour pallier l'insuffisance lutéale**
 - Inefficaces
 - **Peuvent être efficaces lorsque prescrits à doses antigonadotropes**

Adénofibrome

- **Double prolifération épithéliale et conjonctive**
- **Hormonodépendance**
- **Pathologie de la femme jeune**
- **Pic de fréquence 21 et 25 ans**
- **Classiquement, effet protecteur de la pilule**

Mastopathies bénignes

- =Mastopathie fibro kystique
- =mastose
- Association
 - Kyste
 - Adénose
 - fibrose
- Kystes : dilatation de lobules, accumulation de sécrétions non réabsorbées
 - En raison de la fibrose ou de l'hyperplasie épithéliale
- Kystes mammaires
 - Paroi plate $Na^+/K^+ > 3$
 - Paroi hyperplasique $Na^+/K^+ < 3$
 - DHEAS
 - E1S
 - EGF
 - SHBG intrakystique

Mastopathies bénignes

- **Ecole française:**
 - Hypothèse du déficit en progestérone
 - Les femmes ayant des mastopathies bénignes ont des taux de progestérone plus bas que les femmes normales
 - Cause : dysovulation et fonction CJ inadéquate?
 - Sitruk Ware R., JCEM 1977
 - Baisse du rapport E2/P
 - Sitruk-Ware, Obstet gynecol 1979

- **Mais pas retrouvé par tous les auteurs**

- **Rationnel du traitement par progestatifs**

- **Théorie non partagée par autres auteurs**
 - Pas d'altération des hormones périphériques

Plan de la présentation

- Introduction
- Quelques rappels d'hormonologie
- Hormones et pathologie mammaire bénigne
- Hormones et cancer du sein
- Conclusion

Y'a-t-il un profil hormonal à risque de cancer du sein?

- **Etre une femme !!!!**
- **Facteurs hormonaux**
 - **Etapes de la vie reproductive**
 - **Traitements hormonaux exogènes**

Age des premières règles

Plus les premières règles sont précoces, plus le risque augmente

- McPherson, BMJ 2000
- **Quantification du risque?**
 - diminution du risque évaluée à 5% à 10% par année
- **Physiopathologie?**
 - Cycles anovulatoires les 1ères années : Estrogènes non contrebalancés par progestérone?
 - Mais certaines données contradictoires !!

Facteurs de la vie de reproduction

- **Etude des nurse :**
- Cycles longs et irréguliers,
- Diminution du risque de cancer $RR=0,41$
- Réduction de l'exposition à des cycles ovulatoires :effet protecteur?
- Exposition aux estrogènes à une période du développement mammaire sensible aux carcinogènes? (Mc Mahon)
- **Cause précise difficile à établir, nombreux facteurs confondants !!!**
- **Mais il semble exister un surrisque des premières règles précoces**

Age à la ménopause

Plus elle est tardive, plus le risque augmente

- **Ménopause après 55 ans/avant 45 ans:**
 - RRx2
 - MacMahon, JNCI 1973
- **Rôle protecteur de l'ovariectomie**
 - Diminution de 50%, effet maximal si ovariectomie avant 35 ans
 - Brinton, 1988
- **Environ 3 à 4 % par an d'augmentation avec l'âge de la ménopause**

Age de la première grossesse menée à terme

- **Une des causes de l'augmentation de l'incidence du cancer !**
 - Recul de l'âge à la première grossesse
 - **Nullipare / 1^{ère} grossesse avant 20 ans**
 - RR= x2
 - Faible risque : avant 20 ans
 - Fort risque : après 30 ans
 - **Mais risque plus fort si 1^{ère} grossesse après 35 ans que si nullipare**
 - RR=1,2
-  ▪ **Augmentation du risque de 3,5% par an pour chaque année supplémentaire**

Grossesse / Nombre d'enfants

- **Cas particulier des cancers du sein survenant immédiatement après la grossesse**
 - RR x2 à 3 dans les 3 années suivant la grossesse
 - Rôle de l'environnement mammaire en involution ? Facteurs inflammatoires?
- **Diminution du risque avec le nombre d'enfants**
 - Environ 7 à 9% par enfant
- **FCS ou IVG**
 - Pas d'augmentation du risque
 - Métaanalyse Lancet 2004
- **Hypothèse sur effet protecteur de la grossesse:**
- Entraîne différenciation , moins sensible à l'action des carcinogènes

Allaitement

Classiquement protecteur !

- **Démontré que si supérieur à un ou deux ans**
 - **Méta analyse Lancet 2002**
- ➔ ▪ **Diminution de 4,3% par année d'allaitement**
- **Hypothèse :**
 - **Élévation de la prolactine et diminution de la production d'estrogènes**
 - **Protection par rapport aux cycles ovulatoires**
 - **Obtention d'une différenciation complète de la glande**

Contraception estroprogestative

- **Méta analyse de 1996, 54 études**
- **RR=1,07**
- **Risque majoré chez utilisatrices en cours et dans les 10 ans qui suivent: RR=1,24**
 - **Tumeurs plus fréquemment localisées, moins souvent de métastases**
 - **Phénomène promoteur de la CO sur des tumeurs déjà initiées**
- **Méta analyse 2006 Mayo Clinic**
 - **Même résultats**

THS et cancer du sein : quelques données

- **Méta analyse de 1997, Lancet**
- **51 études**
- **RR=1,14**
- **Risque augmente avec la durée**
- **Disparait à l'arrêt**

THS et cancer du sein : quelques données

- **Essai contrôlé randomisé WHI**
- **16 000 femmes de 50 à 79 ans, moyenne 63 ans**
- **Randomise**
 - **Placebo**
 - **Estrogènes conjugué équins 0,625 mg + Acétate médroxyprogestérone 2,5 mg**
- **Levée de l'aveugle dans 40% des cas (saignements!) ->biais**
- **Pas de différence de mortalité dans 2 groupes**
- **Augmentation du risque de cancer du sein**
 - **Que chez les patientes ayant pris un THS antérieurement**
 - **Plus grande taille sous THS (1,7 cm contre 1,5 cm)?**
- **Chez femmes hystérectomisées, estrogènes seuls**
 - **Plutôt tendance à une réduction**
 - **RR=0,77**

Million woman study

- 50-64 ans dépistage mammo tous 3 ans
- Suivi incidence du cancer : 2,1an
- Mortalité 4,1 ans
- Cancers du sein en moyenne dépistés 1,2 ans après l'inclusion
- Cancers préexistants

- Estrogènes seuls RR=1,3
- EP RR=2
- Tibolone RR=1,45
- A l'arrêt RR=1,01

- Mortalité
- RR 1,22 si ttt en cours
- RR 1,05 si ttt antérieur

- Limites
 - Observation, non randomisée
 - Durée suivi très courte
 - Changements de traitements ultérieurs?
 - Mammographies hors dépistage? % non connu
 - Rythme surveillance /3 ans

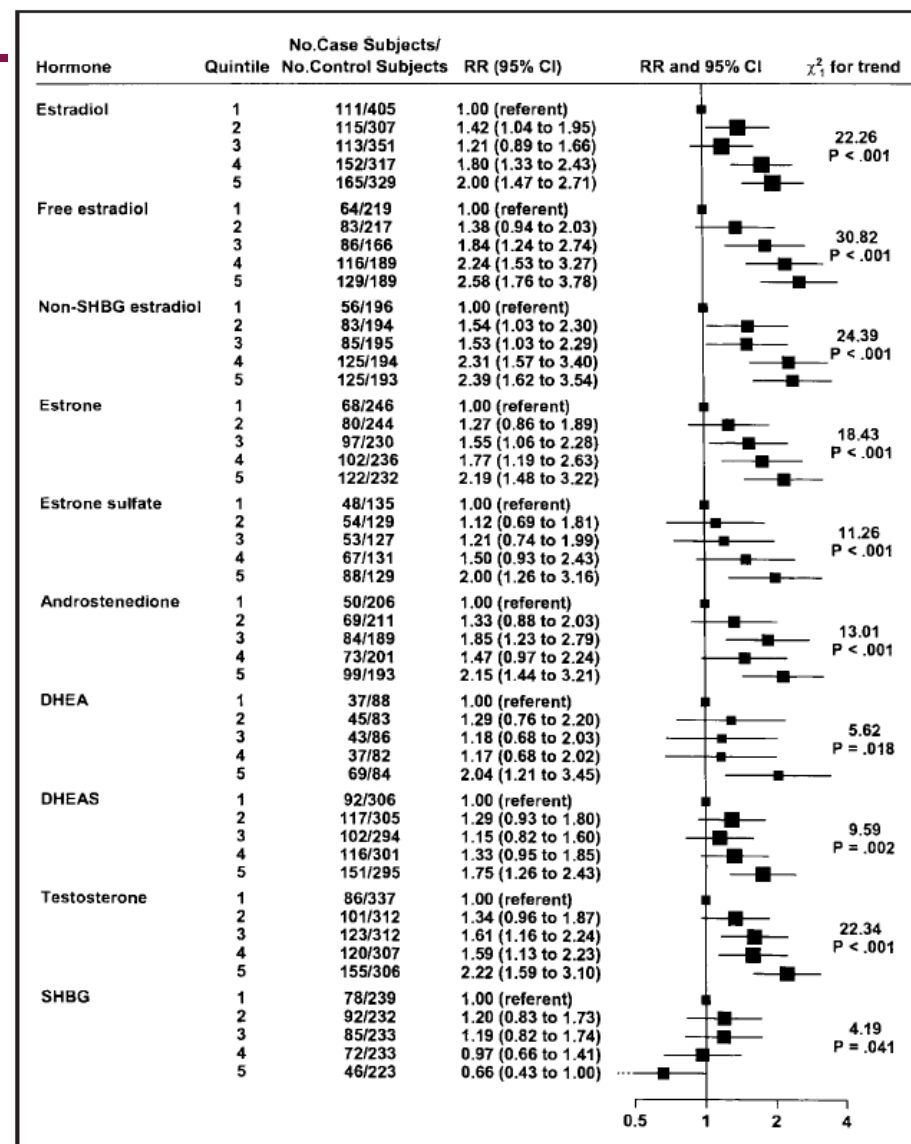
E3N

- **Cas témoins 54548 femmes ménopausées prises en compte**
- **7 questionnaires**
- **90 -2002**
- **Exclusion 10000 femmes**
 - **Cancer du sein diagnostiqué 1 an après entrée dans étude**
 - **Diagnostic de CIC**
 - **THS avant étude**

- **Suivi 8,1 ans**
- **Durée moyenne THS:7 ans**
- **Eg seuls RR=1,29**
- **E +Pgone : RR=1 (0,83-1,22)**
- **E+ dydrogestérone RR=1,16 (0.94-4.43)**
- **E+ pgifs RR=1,69 (1,50-1,91)**
- **Risque augmente dès 2^{ème} année : cancers préexistants**

Etat hormonal et risque relatif de cancer du sein

- Après la ménopause
- Augmentation du risque de cancer du sein avec les stéroïdes sexuels
 - E2
 - Estradiol libre
 - E1 et SE1
 - DHEA et SDHEA
 - Testostérone
 - Diminution du risque avec SHBG
 - JNCI 2002



IGF1

- **Augmenté**
- **RR=1,33 chez les femmes préménopausées**
 - **Hankinson Lancet 1998,351 1393-6**

Hormonothérapie en situation métastatique

- **Hormonothérapie bloque les cellules en phase G0**
- **Interruption de leur stimulation par estrogènes (agissent comme facteur de croissance)**

- **Techniques d'hormonothérapie**
- **Suppressives**
 - **chirurgicales**
 - Ovariectomie
 - **médicamenteuses**
 - Analogues LHRH
 - Réversibilité++

Hormonothérapie en phase métastatique

- **Effet des anti estrogènes**
 - Tamoxifène
- **Inhibiteurs de l'aromatase**
- **Effet des progestatifs à fortes**
 - Mégace, acétate de megestrol
 - Farlutal acétate de médroxyprogestérone
 - Prise de poids HTA TVP
- **Mais aussi**
 - Androgènes
 - Effets des estrogènes à fortes doses
 - Effets des anti progestatifs ?!
- **Taux de réponse environ 30% chez patientes RH+**

Conclusion

- **Hormones et sein**
- **Un problème complexe !**