Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

Biologie hormonale en Sénologie

Léonor DROUIN
Diplôme Universitaire des Maladies du Sein
29 novembre 2023

Hôpital Saint-Louis AP-HP

PLAN

- Introduction
- Rappels d’hormonologie
- Hormones et pathologie mammaire bénigne
- Hormones et cancer du sein
- Conclusion

PLAN

- **Introduction**
- Rappels d’hormonologie
- Hormones et pathologie mammaire bénigne
- Hormones et cancer du sein
- Conclusion

Introduction

- Le sein est un organe hormono-dépendant.

- La cellule mammaire est le siège de :
  - Récepteurs hormonaux : récepteurs aux œstrogènes (ER alpha, ER beta), à la progestérone/androgènes/prolactine et insuline.
  - Récepteurs de facteurs de croissance : IGF1.

- Les hormones sont converties in vivo :
  - Androgènes -> œstrogènes
  - SDHEA -> DHEA
  - Sulfate d'estrone -> estrone -> estradiol

Introduction

- Faible corrélation entre les dosages hormonaux périphériques et la concentration hormonale intra-mammaire.

- Importance du métabolisme local :
  - Voie des aromatases
  - Voie des sulfatases

- Difficulté d'interprétation des dosages hormonaux fluctuants : peu d'aide pour le diagnostic ou la thérapeutique.

En routine : pas d'exploration hormonale en sénologie

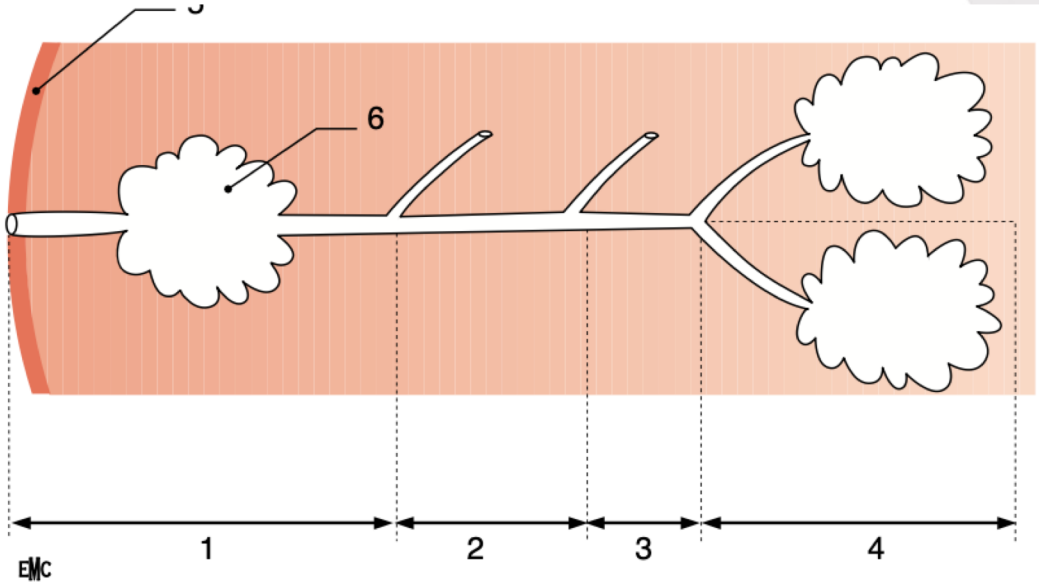
Développement normal du sein

Développement normal du sein : la puberté

- Le développement mammaire se produit à la puberté et est soumis à la sécrétion hormonale mais aussi aux facteurs de croissance et à la prolactine.

- Deux phases au développement du sein :
  - 1ère phase pré-pubertaire indépendante des facteurs hormonaux : système ductal rudimentaire.
  - 2ème phase pubertaire dépendante des sécrétions hormonales à partir de la puberté : système épithélial ductal et lobulaire complexe.
    - La puberté survient par l'augmentation de la sécrétion de LH et FSH ; mécanisme de déclenchement inconnu.
    - Activation des follicules primordiaux responsables de la sécrétion d'œstrogènes initialement (cycles anovulatoires)
    - Puis augmentation secondaire des taux de progestérone.

Développement normal du sein : la puberté



2 *Structure de la glande mammaire normale. 1. gros galactophore ; 2. galactophore moyen externe ; 3. galactophore petit calibre ; 4. unité terminale ductolobulaire (UTDL) ; 5. mamelon ; 6. sinus lactifère.*

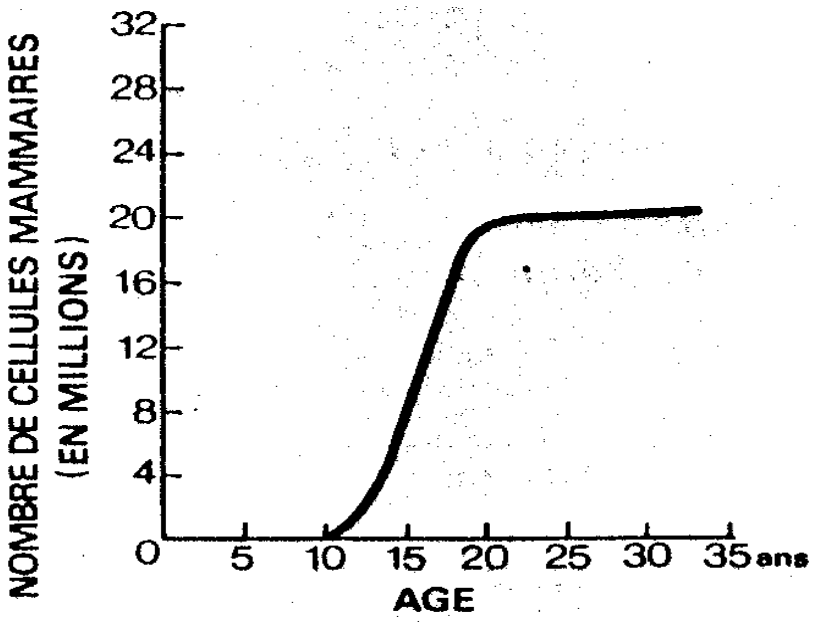
Développement normal du sein : la puberté

- Rôle des œstrogènes : action nécessaire à l'élongation du réseau ductal.
  - Effet prolifératif et mitogénique en entrainant la transcription de gènes impliqués dans l'entrée dans le cycle cellulaire ; contrôle de certaines cyclines impliquée dans la progression du cycle.

- Rôle de la progestérone : essentielle à la ramification et à la formation de branchements au sein des canaux galactophoriques.
  - Effet antiproliférratif : diminution des cyclines ; et augmentation des kinases cyclines ; effet pro-apoptotique

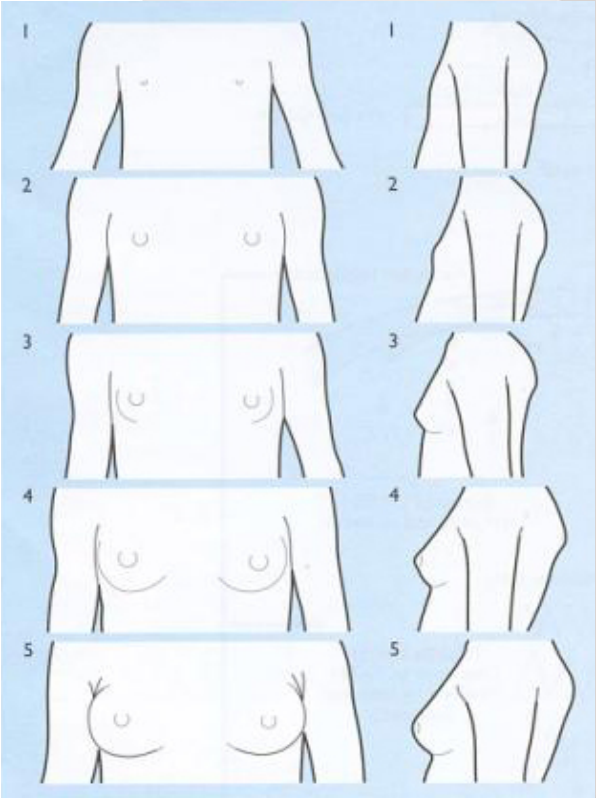
- Seule l'action coopérative entre estrogènes et progestérone aboutit à un développement mammaire harmonieux
  - Modèles murins dépourvus de récepteurs à la progestérone : développement des canaux galactophores uniquement, peu de branchements sans structures lobulo-alvéolaires
  - Modèles murins exposés à de fortes doses d'œstrogènes pendant des périodes prolongées : prolifération galactophorique et formation de kystes et de fibrose

Développement normal du sein : la puberté



Développement normal du sein : la puberté

- **Stade 1** : élévation du mamelon (11 ans)
- **Stade 2** : bourgeon mammaire surélevant le mamelon et pigmentation de la région aréolaire (12 ans)
- **Stade 3** : saillie du sein et de l'aréole sans séparation de surface (13 ans)
- **Stade 4** : saillie de l'aréole en avant de la glande mammaire (13 ans)
- **Stade 5** : retour de l'aréole dans le plan de surface du sein et sillon sous-mammaire distinct (15 ans)



Développement normal du sein : sein et cycle menstruel

- Les mitoses cellulaires mammaires évoluent au grès du cycle menstruel :
  - **Pic mitotique** vers le 21ème et 23ème jours du cycle : reflète l'effet cumulatif de l'estradiol sécrété
  - **Pic d'apoptoses** en fin de cycle

- Le sein varie de manière cyclique sous l'effet de l'influence hormonale :
  - Phase folliculaire : « prolifération » des canaux galactophores.
  - Phase lutéale : aspect sécrétoire des canaux galactophores avec augmentation du volume mammaire.

- Importance de la phase du cycle menstruel : imagerie notamment IRM

- Taille de la glande mammaire :
  - Liée à la taille, au poids, à l'I.M.C
  - Augmentation sous pilule oestroprogestative

Développement normal du sein : la grossesse et la lactation

- La glande mammaire adulte subit des modifications mineures au cours du cycle menstruel ou majeures au cours de la grossesse et de la lactation.

- La grossesse induit la différenciation complète du tissu mammaire lors de l'initiation de la lactogenèse.
  - Du 1er au 6ème mois de la grossesse : activité proliférative avec extension et ramification terminale des canaux galactophores sous l'effet de l'augmentation de la progestérone et de l'hCG.
  - Du 7ème au 9ème mois de la grossesse : diminution du tissus conjonctif interlobulaire ; différenciation des acini se gorgeant de lait sous l'effet de l'augmentation de la prolactine avec persistance d'inhibition de la lactogenèse.

- Effet inhibiteur de la lactation par la prolactine.

Développement normal du sein : la grossesse et la lactation

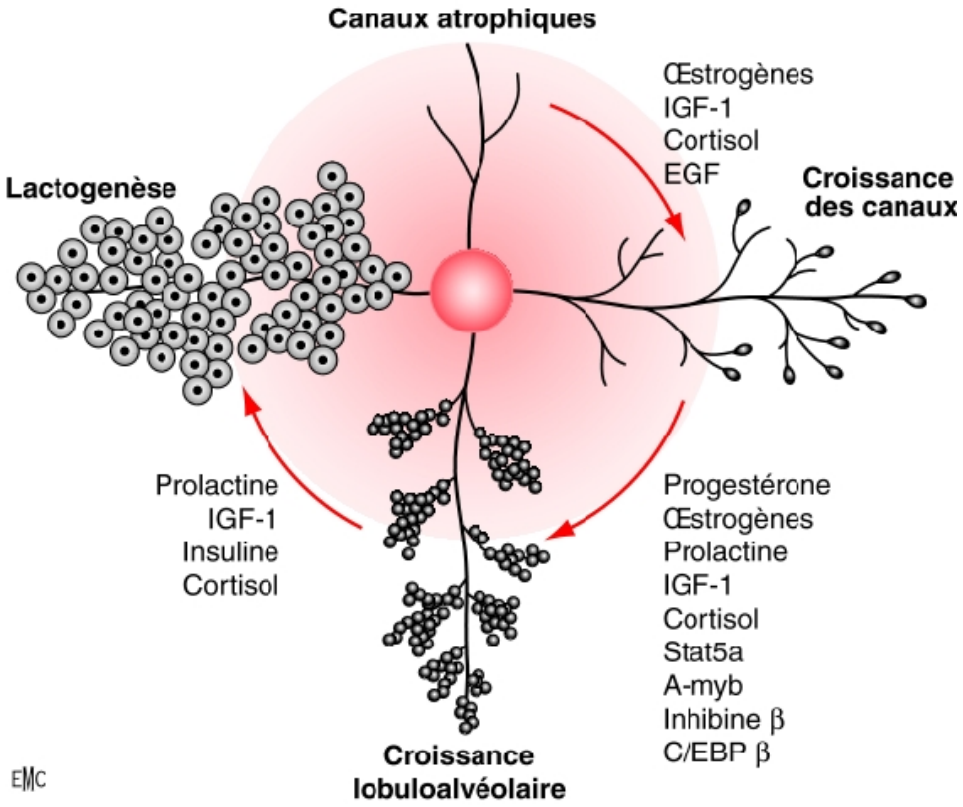
- La sécrétion lactée est provoquée par le changement d'équilibre entre la sécrétion de prolactine et de progestérone :
  - Sécrétion de colostrum jusqu'au 5ème jour après l'accouchement
  - Puis changement du colostrum en lait

- Involution post-lactation : diminution des ramifications des canaux galactophores mais intégrité du tissu mammaire différencié.

Développement normal du sein : la grossesse et la lactation

- Grossesse = différenciation de la glande mammaire
- Une première grossesse précoce menée à terme est un facteur protecteur du cancer du sein.
- La glande mammaire immature serait plus sensible aux carcinogènes.

Développement normal du sein : la grossesse



Développement normal du sein : la ménopause

- Involution ménopausique :
  - Rythmée par la chute des taux d'œstrogènes et de progestérone circulants
  - Régression de l'épithélium, involution des canaux galactophores et des unités terminales
  - Remplacement du tissu conjonctif par du tissu adipeux
  - Pas de différence entre les taux de stéroïdes sexuels intra-mammaires avant et après la ménopause

- Variation du pourcentage tissu glandulaire/tissu de soutien
  - Pendant la grossesse : 95 % / 5 %
  - A la ménopause : 5 % / 95 %

PLAN

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

Les cycles de la femme

Rappels d’hormonologie : les cycles de la femme

- Cycle menstruel
- Cycle de la folliculogenèse
- Cycle de la vie reproductive

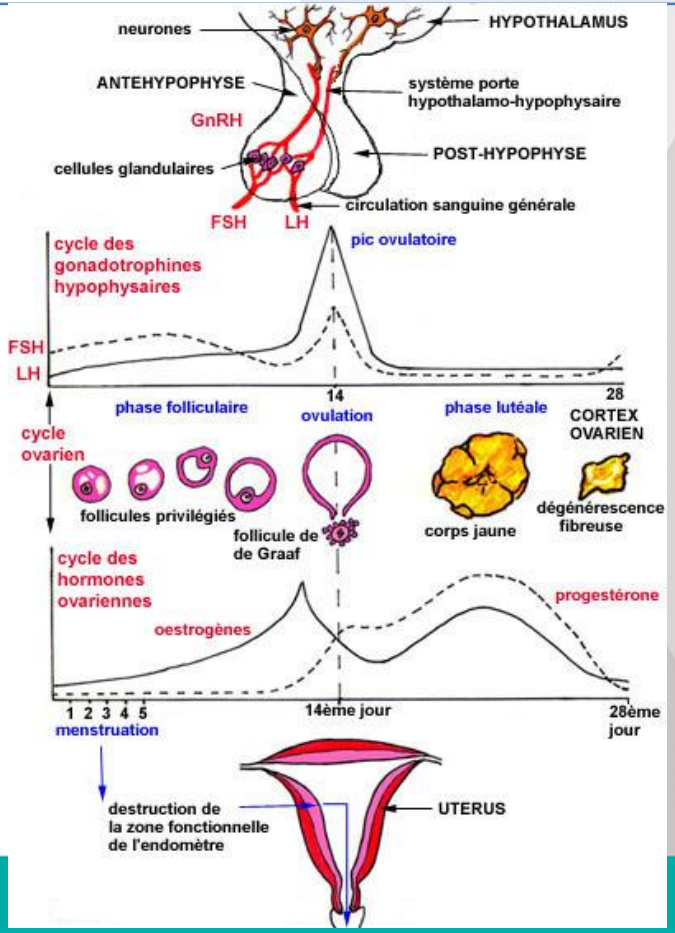
Rappels d’hormonologie : le cycle menstruel

- Durée de 28 jours ; centré par l’ovulation à J14
- Implique le complexe hypothalamo-hypophysaire, les ovaires et l’utérus
- Composé de deux phases :
  - Phase folliculaire
  - Phase lutéale

Rappels d'hormonologie : le cycle menstruel

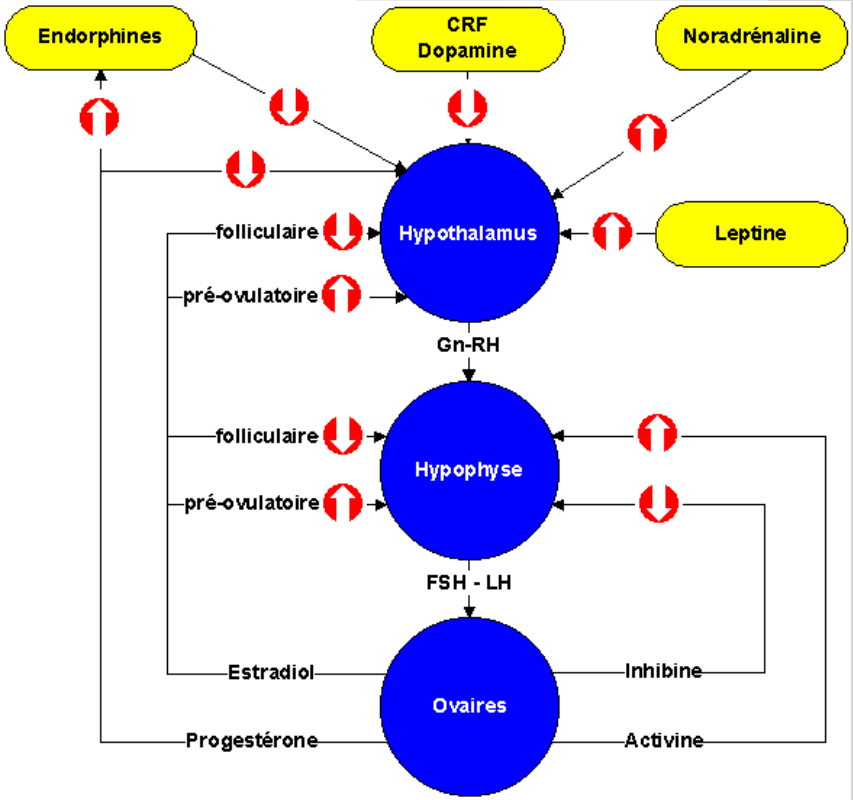
- Phase folliculaire :
  - Stimulation de la croissance des follicules primordiaux par la FSH.
  - Sécrétion d'œstrogènes par le pool de follicules en croissance.
  - Effet de rétrocontrôle inhibiteur initial.
  - Rétrocontrôle positif : pic de LH et de FSH responsable de la rupture des thèques libérant l'ovocyte (= ovulation).

- Phase lutéale :
  - Transformation des cellules de la thèques en corps jaune sous l'influence de la LH.
  - Sécrétion de la progestérone par le corps jaune.
  - Dégénérescence du corps jaune : chute de la progestérone et induction des règles en l'absence de fécondation.



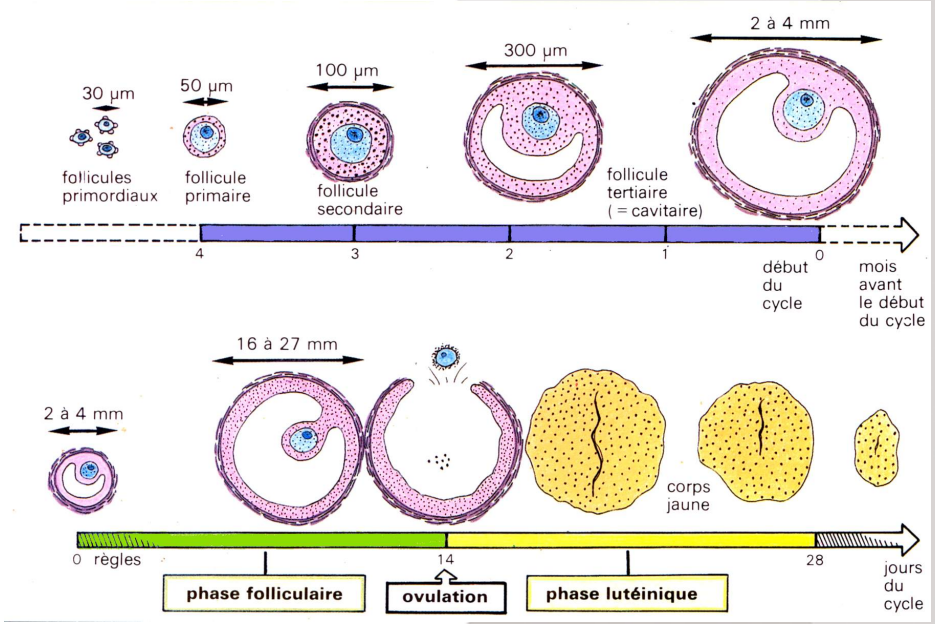
Rappels d'hormonologie : le cycle menstruel

- L'hypothalamus sécrète la GnRH
- Action de la GnRH au niveau de l'l'hypophyse : sécrétion de LH et de FSH
- Rétrocontrôle de l'estradiol et de la progestérone sur l'hypothalamus et l'hypophyse

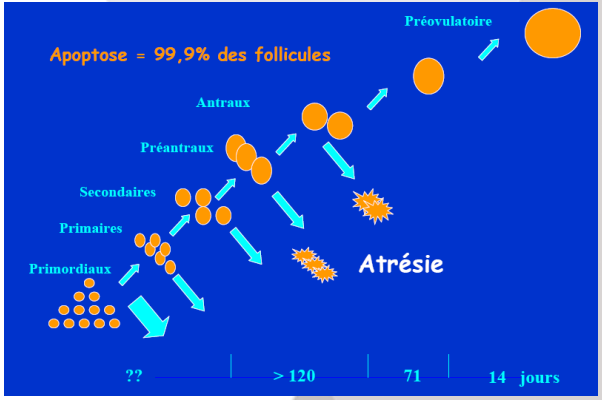


Rappels d'hormonologie : la folliculogenèse

- Durée de 180 jours
- Débute par le recrutement d'une cohorte de follicules
- Croissance folliculaire :
  - Follicule primaire
  - Follicule secondaire
  - Follicule tertiaire
- Ovulation :
  - Rupture du follicule de De Graaf avec captation de l'ovocyte par la trompe.
  - Transformation de la thèque en corps jaune et sécrétion de progestérone.



Rappels d'hormonologie : le cycle de la vie reproductive



- Diminution du capital folliculaire au cours de la vie :
  - 5ème mois in utero : 5 millions de follicules primordiaux
  - À la naissance : 1 à 2 million(s) de follicules primordiaux
  - A la puberté : 300 000 follicules primordiaux

- La puberté est marquée par le début des cycles menstruels

- 400 à 500 ovulations au cours de la vie génitale (1% du stock folliculaire) ; le reste des follicules dégénère par atrésie.

Rappels d'hormonologie : le cycle de la vie reproductive

- Transition ménopausique : vers 40 ans
  - 1ère phase (41-43 ans) :
    - Diminution du capital folliculaire et des taux d'œstradiol
    - Augmentation plus importante et plus précoce de FSH
    - Ovulation plus précoce ; pas de modification de la phase lutéale
  - 2ème phase (45-48 ans) :
    - Augmentation de la FSH dont l'action est moins efficace ; oestradiolémie entre 200 et 600 pg/ml
    - Ovulation aléatoire ; mauvaise qualité du corps jaune
    - Allongement de la phase folliculaire ; Raccourcissement de la phase lutéale
  - 3ème phase :
    - Oestradiolémie diminue vers 100 pg/ml en raison du faible nombre de follicule ; Augmentation de la FSH
    - Cycles longs et anovulatoires

Rappels d’hormonologie : le cycle de la vie reproductive

- Ménopause : épuisement du capital folliculaire
  - Augmentation des taux de LH (+) et de FSH (+++)
  - Taux d’ œstrogènes et de progestérone bas

Hormones impliquées en gynécologie et sénologie

Rappels d’hormonologie :

- Œstrogènes
- Progestérone
- Prolactine
- Autres : cortisol, IGF-1

Rappels d'hormonologie : œstrogènes

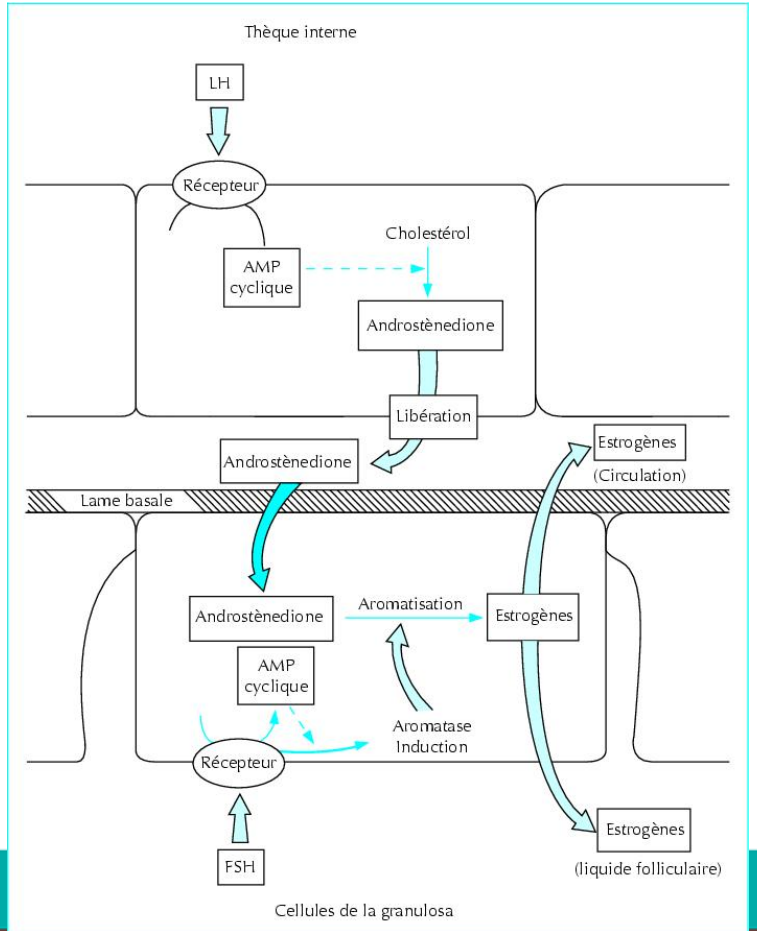
- Famille de composés stéroïdiens

- 4 œstrogènes naturels :
  - Estrone (E1)
  - 17-β-estradiol (E2) : contribue à la majorité des effets des œstrogènes dans l'organisme
  - Estriol (E3)
  - Estétrol (E4) : uniquement pendant la grossesse par le foie fœtal

- Rôle : assurer le développement des caractères sexuels et la fonction reproductive de la femme

- Signes cliniques :
  - Hyperestrogénie : mastodynies, augmentation de la libido, ménorragies par hypertrophie endométriale
  - Hypoestrogénie : bouffées de chaleur, sécheresse cutanéo-muqueuse, irritabilité, troubles de l'humeur, frilosité

Rappels d'hormonologie : œstrogènes



- **Production des œstrogènes avant la ménopause** : production d'œstrogènes ovarienne à 95% et issue à 5% de la conversion de l'E1 en E2 par la 17-β-HSD

- <u>Cellules de la thèque</u> :
  - > Sous contrôle de la LH
  - > Synthèse d'androstènedione et de testostérone

- <u>Cellules de la granulosa</u> :
  - > Sous contrôle de la FSH
  - > Aromatisation des androgènes produits par la thèque interne en œstrogènes grâce à l'aromatase

Rappels d'hormonologie : œstrogènes

- **Production des œstrogènes après la ménopause** :

- Production d'œstrogènes ovarienne à 5% et issue à 95% de la conversion périphérique des androgènes (aromatisation)
  - Delta-4-androstènedione convertie en estrone +++
  - Testostérone convertie en estradiol

- Principalement dans le tissu adipeux

- Concentration en estrone supérieure à la concertation d'œstradiol

Rappels d'hormonologie : œstrogènes

- **Mécanisme d'action des récepteurs aux œstrogènes :**

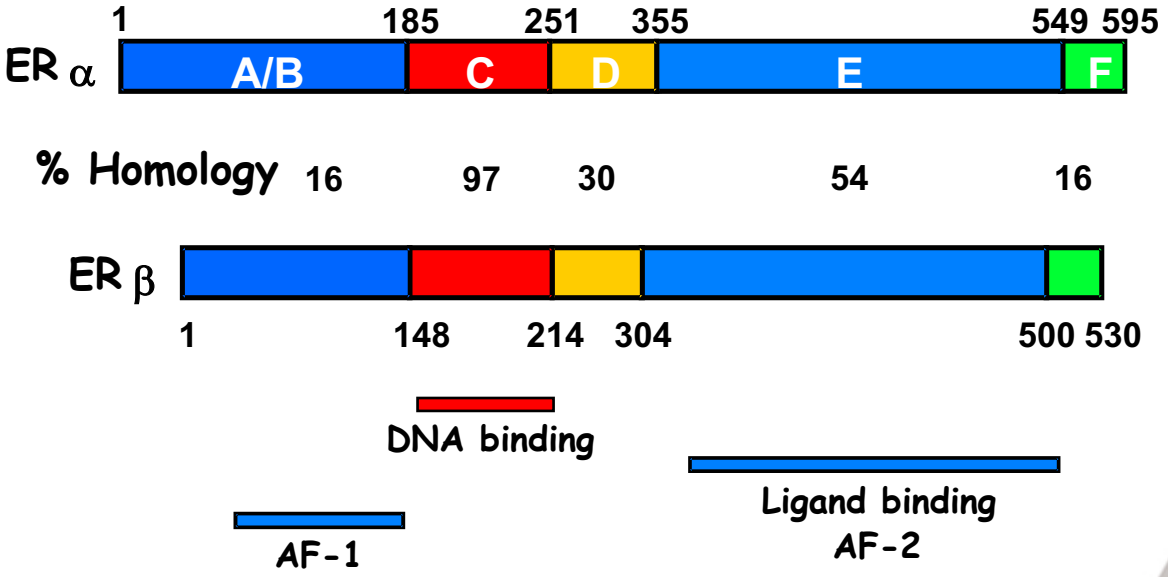
- Récepteurs ERα et Erβ appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires ; composés de 6 régions fonctionnelles dont un domaine de liaison à l'ADN et un domaine de liaison au ligand

- Deux voies d'activation :
  - Voie génomique : les récepteurs agissent comme facteurs de transcription et modulent l'expression de gènes cibles
  - Voie non génomique : activation de cascades de signalisation cytoplasmique impliquant de nombreuses kinases

- Effet prolifératif des œstrogènes sur les cellules mammaires normales et cancéreuses

Rappels d'hormonologie : œstrogènes

- **Mécanisme d'action des récepteurs aux œstrogènes :**



Rappels d'hormonologie : œstrogènes

- **Métabolisme des œstrogènes :**

- Molécules liposolubles

- Nécessité de d'hydroxylation hépatique à l'origine de métabolite intermédiaires (catéchols œstrogènes) puis conjugaison

- Les œstrogènes conjugués sont ensuite éliminés :
  - Par voie urinaire 90%
  - Par voie fécale 10%

Rappels d'hormonologie : œstrogènes

- **Œstrogènes exogènes :**

- Substances œstrogènes like : phytoœstrogènes, xénœstrogènes, polyphénols et dérivés du benzène

- Contraception oestroprogestative : majoritairement l'éthynil estradiol et un progestatif de synthèse

- Traitement hormonal substitutif : majoritairement estradiol naturel E2 et progestérone naturelle

- Rôle de perturbateurs endocriniens

Rappels d'hormonologie : progestérone

- Hormone stéroïdienne
- La progestérone est produite par le corps jaune sous l'influence de la LH ; en cas de grossesse, la sécrétion est faite par le trophoblaste.
- L'exposition cyclique à la progestérone débute à la puberté et se termine à la ménopause.
- Signes cliniques :
  - Hyperprogestéronémie : ralentissement psychomoteur
  - Hypoprogestéronémie : aucun

Rappels d’hormonologie : progestérone

- Effets de la progestérone :
  - Diminution du nombre des récepteurs à l’œstradiol
  - Stimulation de la 17-β-HSD et transforme l’E2 en E1 moins actif
  - Effet anti-gonadotrope : diminution de la sécrétion d’œstradiol
  - Effet différenciant et prolifératif ou antiprolifératif selon les conditions et les métabolites

- L’action d’un progestatif dépend de la molécule, de la dose de la durée d’administration et de la présence d’œstradiol.

Rappels d’hormonologie : progestérone

- **Mécanisme d’action des récepteurs à la progestérone**

- Récepteur nucléaire à la progestérone PR appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires ; deux isoformes PR-A et PR-B

- Deux voies d’activation :
  - Voie génomique : modulation de l’expression de gènes cibles
  - Voie non génomique : activation de cascades de signalisation cytoplasmique

Rappels d'hormonologie : prolactine

- Hormone produite par l'hypophyse sous l'influence de la TRH issue de l'hypothalamus.
- Sécrétion inhibée par la dopamine.
- Impliquée dans la lactation
- Norme < 20 ng/ml ou 30 ng/ml selon les laboratoires ; la galactorrhée est la seule indication au dosage de la prolactine ayant un intérêt en pathologie mammaire

PLAN

- Introduction
- Rappels d’hormonologie
- **Hormones et pathologie mammaire bénigne**
- Hormones et cancer du sein
- Conclusion

Mastodynies

Hormones et pathologie mammaire bénigne : mastodynies

- Tensions douloureuses et volontiers bilatérale des seins traduisant un œdème interstitiel.
- Fréquentes surtout en phase prémenstruelle et disparaissant avec les menstruations ; peuvent être associées à d'autres symptômes du syndrome prémenstruel.
- Permettent de juger de l'état hormonal (THS, pilule) ou de préjuger du statut ménopausique d'une femme hystérectomisée.

Hormones et pathologie mammaire bénigne : mastodynies

- Les mastodynies sont le reflet de la sensibilité du tissu mammaire aux hormones et pourraient constituer un facteur de risque de cancer du sein
  - Étude cas-témoins de 1992 : RR de 5,54 pour une durée totale de 97 mois.

- Les mastodynies seraient liée à un déséquilibre entre les œstrogènes et la progestérone mais les études sont contradictoires.

- Pas de profil hormonal caractéristique : **ne pas de faire de dosage hormonal en pratique**.

Hormones et pathologie mammaire bénigne : mastodynies

- Traitement des mastodynies :
  - But : compenser le déficit en progestérone et lutter contre l'hyperestrogénie relative
  - Progestatifs locaux : progestogel
  - Progestatifs oraux

Hormones et pathologie mammaire bénigne : adénofibrome

- Tumeur bénigne développée au dépend de l'unité terminale et composée d'une double prolifération épithéliale et conjonctive
  - Adénofibrome « jeune » : composante épithéliale majoritaire
  - Adénofibrome « ancien » : composante fibreuse majoritaire
- Lésion hormonodépendante : présence de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et de l'enzyme 17β-HSD.
- Tumeur de la femme jeune : 20-40 ans.
- Effet protecteur de la pilule.

Hormones et pathologie mammaire bénigne : mastopathie fibrokystique

- Mastopathie fibrokystique ; = dystrophie mammaire ; = mastose ; = maladie de Reclus.
- Apparait classiquement durant la 3ème décennie (entre 30 et 45 ans).
- Définition anatomopathologique : association de 4 lésions élémentaires bénignes au niveau de l'unité ductulo-lobulaire
  - Fibrose : majoration du tissu conjonctif palléal péri- et intralobulaire
  - Adénose : prolifération excessive des terminaisons des galactophores intralobulaires et des acini
  - Kystes : dilatation de lobules par accumulation de sécrétions non réabsorbées
  - Hyperplasie épithéliale : multiplication des cellules épithéliales bordant les canaux

Hormones et pathologie mammaire bénigne : mastopathie fibrokystique

- Physiopathologie peu connue mais serait liée à un déséquilibre hormonal estradiol/progestérone avec l'hypothèse d'un déficit en progestérone.
  - Rationnel du traitement par progestatif
  - Non retrouvé par tous les auteurs

PLAN

- Introduction
- Rappels d’hormonologie
- Hormones et pathologie mammaire bénigne
- **Hormones et cancer du sein**
- Conclusion

Hormones et cancer du sein

- L'exposition aux œstrogènes et à la progestérone est un paramètre important pour l'évaluation du risque de cancer du sein.
  - Etapes de la vie reproductive
  - Traitements hormonaux exogènes

- Rationnel :
  - Les œstrogènes stimulent la prolifération cellulaire mammaire et augmentent la probabilité d'observer des erreurs de réplication au cours de la synthèse d'ADN avant la division cellulaire.
  - Les œstrogènes peuvent activer des oncogènes via leurs récepteurs
  - Mutation inactivatrices des gènes BRCA 1 et 2 : pas de réparation des cassures doubles brins de l'ADN

Hormones endogènes

Hormones et cancer du sein : hormones endogènes

- **Âge des premières règles** : plus elles sont précoces, plus le risque augmente
  - Cumul de l'exposition aux œstrogènes endogènes
  - Le risque s'accroît de manière linéaire avec le nombre de cycles ovulatoires
  - Hypothèse : exposition aux œstrogènes à une période de développement mammaire sensible aux carcinogènes

- **Âge de la ménopause** : plus elle est tardive, plus le risque augmente
  - Le risque de cancer augmente de 3% par année de retard de la ménopause
  - Risque relatif x 2 en cas de ménopause à 55 ans contre 45 ans
  - Rôle protecteur de l'ovariectomie : surtout si faite avant 35 ans

Hormones et cancer du sein : hormones endogènes

- **Âge de la première grossesse menée à terme** : plus elle est tardive, plus le risque augmente
  - Nullipare VS 1ère grossesse avant 20 ans : RR multiplié par 2
  - Au risque : femmes ayant obtenu leur grossesse après 30 ans
  - Augmentation du risque de 3,5% par an pour chaque année supplémentaire

- **Allaitement :**
  - Classiquement protecteur avec diminution de 4,3% par année d'allaitement
  - Effet durée variable selon les études

- **Nombre d'enfants** :
  - Diminution du risque avec le nombre d'enfants : environ 7 à 9% par enfant

Hormones exogènes

Hormones et cancer du sein : hormones endogènes

- **Contraception oestro-progestative**:
  - Effet contraceptif permis par inhibition de l'ovulation en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire
  - Rôle de l'estrogène : assister le progestatif dans l'inhibition de l'ovulation, prévenir l'hypo-estrogénie et améliorer le profil des saignements.
  - Méta-analyse Lancet (53 297 cas et 100 239 témoins) : 1997
    - RR de 1,07 utilisatrices de COP VS non utilisatrices COP
    - RR à 1,24 (1,15-1,33) chez les utilisatrices en cours de COP ; RR à 1,01 10 ans après l'arrêt
    - Plus la durée d'utilisation était longue et plus le risque était élevé
    - Majorité de cancer du sein localisé

Hormones et cancer du sein : hormones endogènes

- **Contraception oestro-progestative**:
  - Etude du planning familial d'Oxford (17032 patientes) :
    - Recrutement entre 1968 et 1974
    - 1087 cas de cancers du sein
    - RR de cancer du sein à 1,0 (0,9-1,1) identique entre les utilisatrices de COP et non-utilisatrice
  - Physiopathologie : effet promoteur de la contraception sur des lésions tumorales initiées

Hormones et cancer du sein : hormones endogènes

- **Traitement hormonal substitutif** :
  - Méta-analyse Lancet : 1997
    - 7 000 cas et 32 000 témoins
    - RR de 1,14 (1,08-1,20) chez utilisatrices de THS quelle que soit la durée d'utilisation
    - Augmentation du risque de 2,3% pour chaque année d'utilisation chez les utilisatrices en cours
    - Risque équivalent lorsque le THS a été interrompu depuis plus de 5 ans
    - Type de TSH connu pour 39% des patientes
  - Etude américaine WHI : 1991-2002
    - 16 000 femmes âgées de 50 à 79 ans randomisées entre un placebo et THS (Estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone)
    - Risque accru de cancer du sein avec RR jusqu'à 2,64 après 5 ans d'utilisation

Hormones et cancer du sein : hormones endogènes

- **Traitement hormonal substitutif** :
  - Etude française E3N : 1990-2002
    - 54 548 patientes ménopausées interrogées par questionnaires et suivies pendant 8 ans : variation du RR fonction du type de progestatif
    - Estradiol et progestérone : RR = 1 (0,83-1,22)
    - Estradiol et dydrogestérone : RR = 1,16 (0.94-4.43)
    - Estradiol et autre progestatif RR=1,69 (1,50-1,91)

Hormonothérapie du cancer du sein

Hormones et cancer du sein : hormonothérapie du cancer du sein

- La majorité des hormonothérapies est basée sur le ciblage des RE :
  - Tamoxifène (SERM) : antagonisme compétitif de ERα
  - Inhibiteur de l'aromatase : empêche l'aromatisation des androgènes
  - Fluvestrant (SERD) : empêche la liaison des œstrogènes à leur récepteur et induction de la destruction du récepteur par le protéasome

- Les hormonothérapies visent à inhiber la synthèse d'œstrogènes ou à empêcher leurs interactions avec leur récepteur afin de limiter la prolifération cellulaire

PLAN

- Introduction
- Rappels d’hormonologie
- Hormones et pathologie mammaire bénigne
- Hormones et cancer du sein
- **Conclusion**

Conclusion

- Rôle synergique et antagoniste de la progestérone et de l'oestradiol au niveau du tissu mammaire : la progestérone ne peut agir que si le tissu mammaire a été soumis à l'action de l'estradiol.

- L'hyperestrogénie est responsable d'un phénomène mitogène.

- Controverse quant à l'impact des traitements hormonaux sur le risque de cancer du sein.

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Merci de votre attention

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL