



Groupe d'hôpitaux Paris Centre



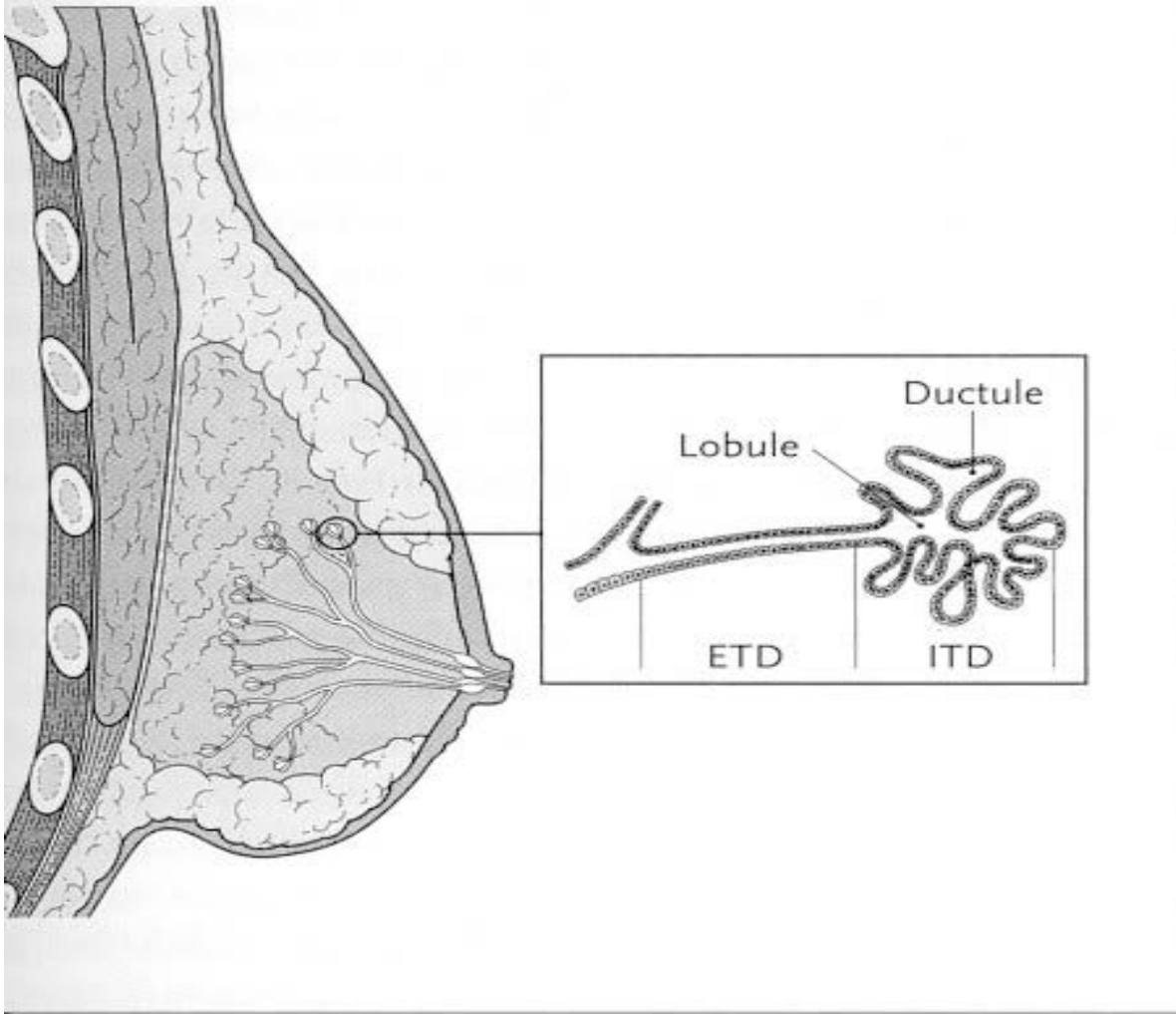
Les Mastopathies bénignes

Geneviève Plu-Bureau

**Gynécologie Endocrinologie
Hôpitaux universitaires Paris Centre
Site Port-royal
Université Paris Descartes**



La glande mammaire



5 à 10 canaux primaires

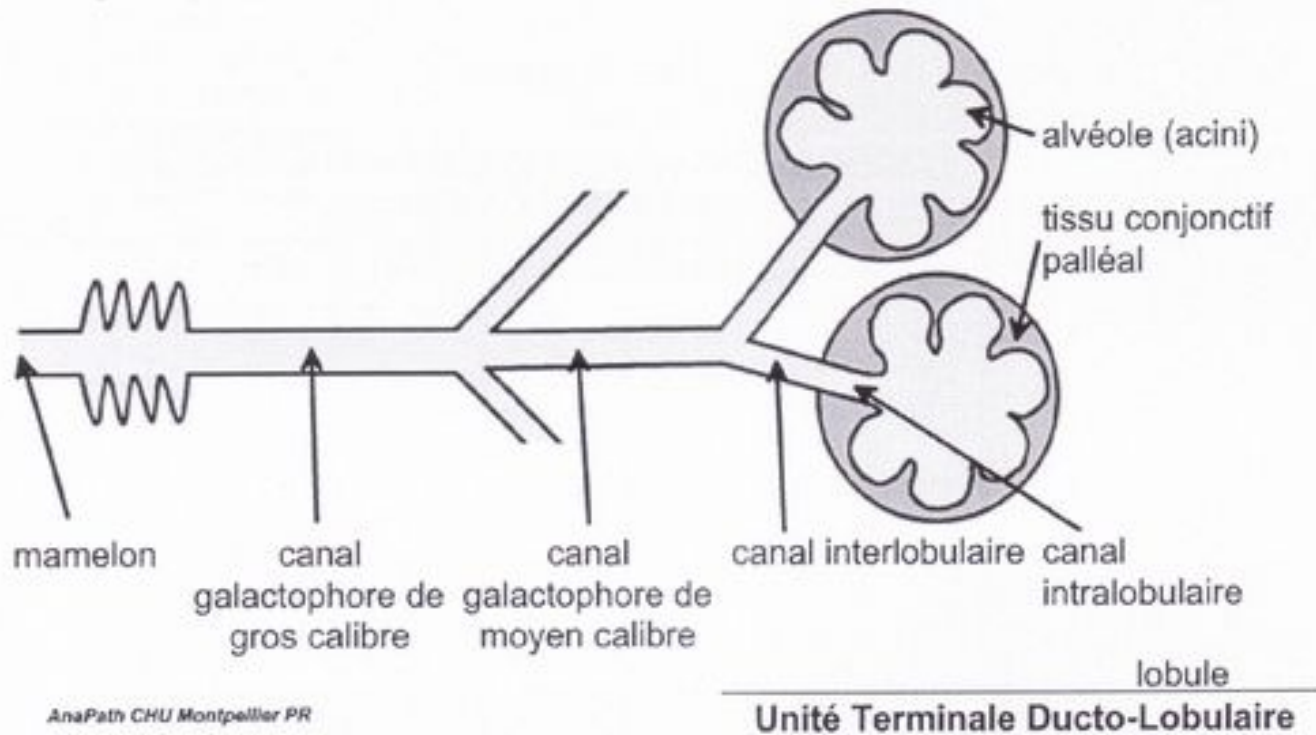
20 à 40 canaux secondaires

10 à 100 canaux sous segmentaires



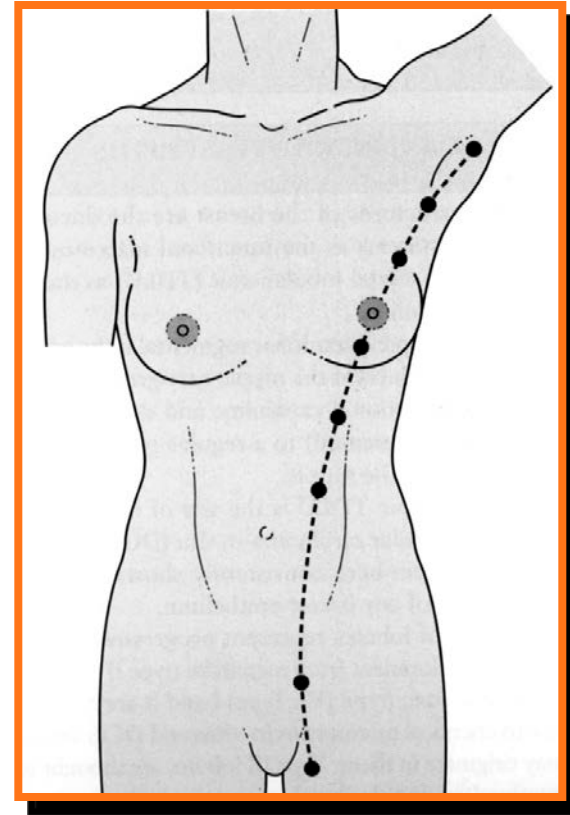
Unité terminal ducto lobulaire

Histologie



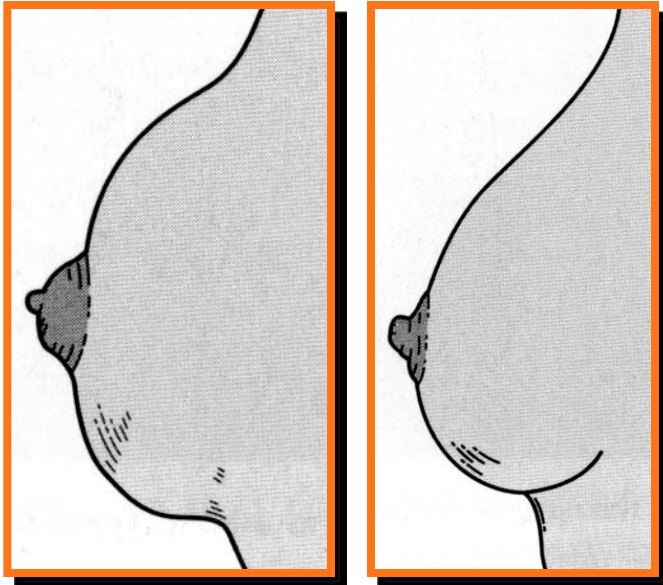
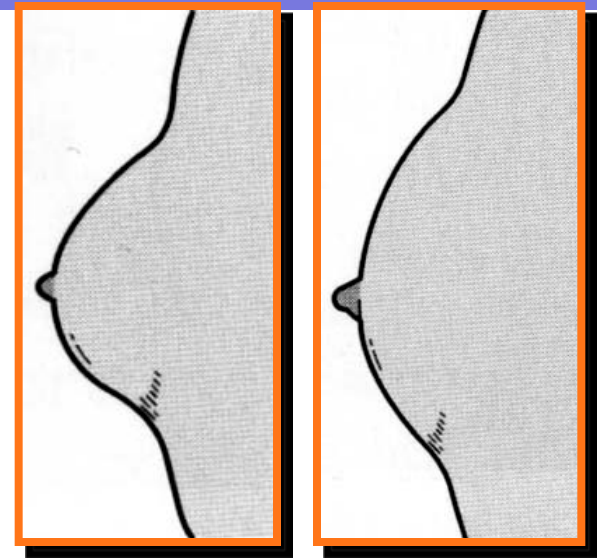
Développement embryonnaire

- **7^{ème} s: crête mammaire primitive**
- **12^{ème} s: bourgeon mammaire**
- **13 à 20^{ème} s : 15-20 canaux vésicules à l'extrémité sans structure lobulaire croissance et différenciation du stroma**
- **24^{ème} s : aréole**
- **La différenciation se poursuit jusqu'à la naissance.**



Développement mammaire à la puberté

- **S2 : bourgeon mammaire**
 - 1^{er} signe pubertaire
 - souvent asymétrique
- **S3: élargissement**
croissance mamelon



- **S4 : saillie de l'aréole**
croissance du sein
- **S5 : sein adulte**
sillon sous mammaire

Développement : physiologie

Estrogènes : responsable des modifications majeures de la glande mammaire:

- Croissance et ramification canalaire
- Croissance du tissu conjonctif et vasculaire, accumulation du tissu adipeux

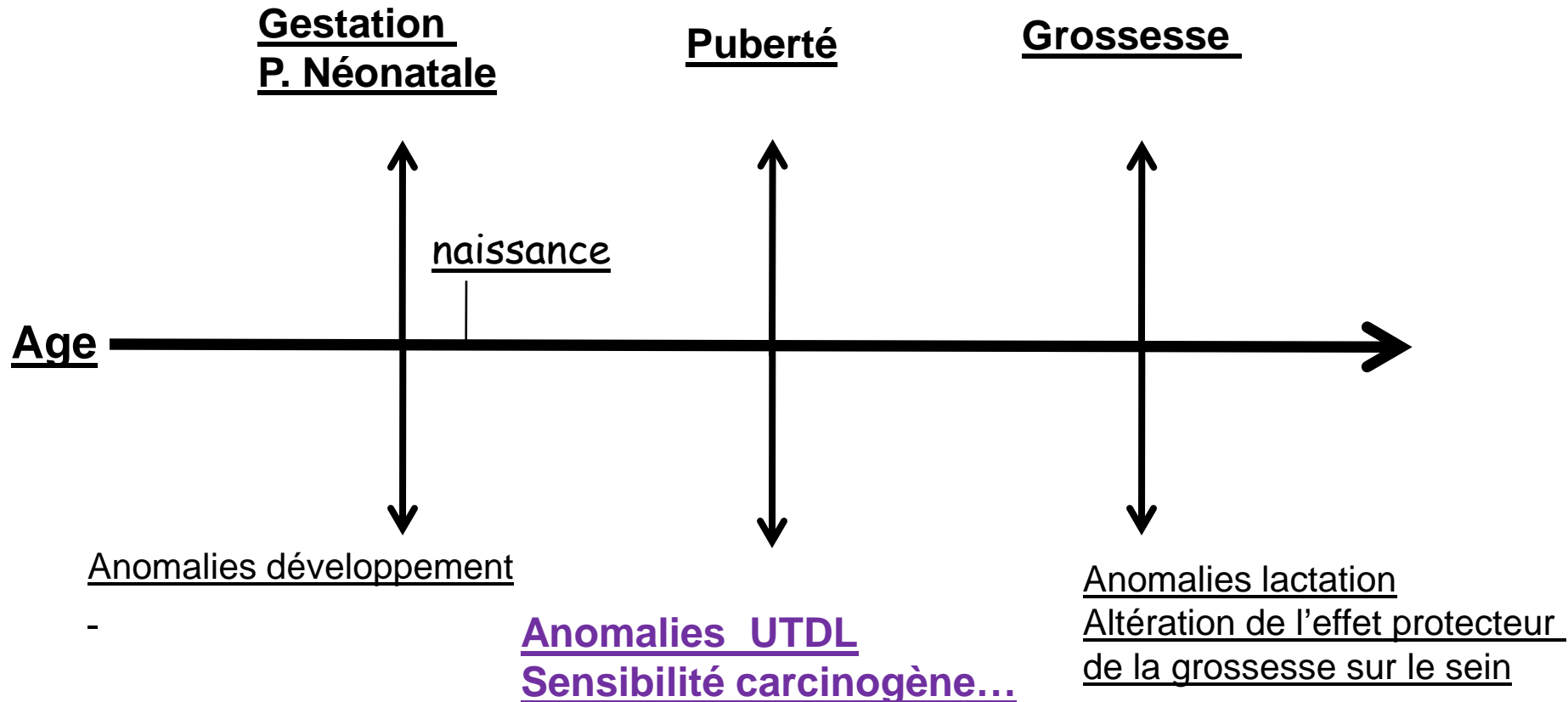
Progestérone : développement ductulo-lobulaire

Possible action de : GH, prolactine, insuline, corticostéroïdes....

Périodes de susceptibilité mammaire

Fenton et al 2006

Périodes
susceptibles



Impacts
potentiels

Courbe de croissance du tissu mammaire en fonction de l'âge

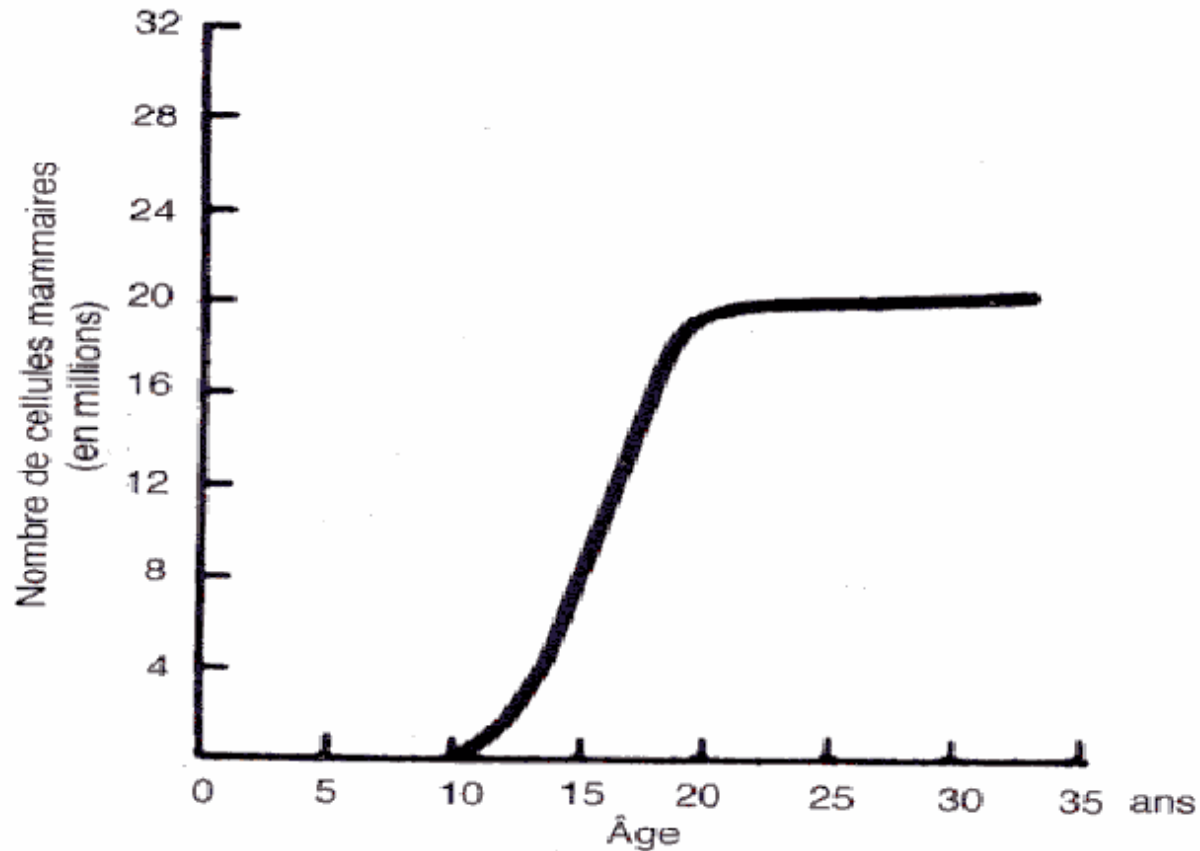


Figure 24-1 Courbe de croissance du tissu mammaire comme prédite par le modèle de Moolgavkar.

Scopie Tuberculose et risque de cancer du sein

Age à la 1ère exposition (ans)	RR	Intervalle de confiance (95%)
10-14	4.46	1.12-41.23
15-24	1.77	1.04-7.10
25-34	1.25	1.01-2.84
> 34	1.10	1.00-2.22

Cancer du sein après maladie de Hodgkin's

Caractéristiques	RR	Intervalle de confiance (95%)
Age 10 à 16 ans <i>versus</i> <10	1.9	1.1 - 3.2
Hautes doses d'irradiation	5.9	1.2 – 30.3

Bombes atomiques et risque de cancer du sein

Age des PR à l'exposition (ans)	RR	Intervalle de confiance (95%)
< 14	1.92	1.20 – 3.06
14	1.58	0.99-2.52
15	1.47	0.90 - 2.38
> 15	1	P trend = 0.006

Concept ANDI

- **ANDI: Aberrations of Normal Development and Involution** (Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT – Cardiff- UK)
- Basé sur 3 phases fondamentales de l'évolution du sein au cours du temps:
 - Développement de la glande mammaire (naissance-puberté)
 - Modifications cycliques permanentes au cours de la vie reproductive
 - Involution progressive de la glande mammaire
 - ménopause
- Distinction entre écart de la « normalité » et maladie vraie

Concept ANDI

Classe d'âges	Physiologie	Pathologie	Maladie
15-25 ans	Développement lobulaire	Fibroadénome	Fibroadénome géant
	Développement stromal	Hypertrophie juvénile	Gigantomastie
	Eversion du mamelon	Inversion du mamelon	Abcès sous- aréolaire Fistule

Concept ANDI

Classe d'âges	Physiologie	Pathologie	Maladie
15-25 ans	Développement lobulaire	Fibroadénome	Fibroadénome géant
	Développement stromal	Hypertrophie juvénile	Gigantomastie
	Eversion du mamelon	Inversion du mamelon	Abcès sous-aréolaire Fistule
25-35 ans	Modifications cycliques	Mastodynies	Mastodynies sévères
		Nodularités	
	Hyperplasie épithéliale de la grossesse	Écoulement sanglant du mamelon	

Classe d'âges	Physiologie	Pathologie	Maladie
15-25 ans	Développement lobulaire	Fibroadénome	Fibroadénome géant
	Développement stromal	Hypertrophie juvénile	Gigantomastie
	Eversion du mamelon	Inversion du mamelon	Abcès sous- aréolaire Fistule
25-35 ans	Modifications cycliques	Mastodynies Nodularités	Mastodynies sévères
	Hyperplasie épithéliale de la grossesse	Écoulement sanglant du mamelon	
35-45 ans	Involution lobulaire	Macrokystes Lésions sclérosantes	
	Involution ductale - Dilatation - Sclérose	Ectasie ductale Rétraction du mamelon	Mastite périductale/ Abcès
	Turnover épithélial	Hyperplasie épithéliale simple	Hyperplasie épithéliale avec atypies

Pathologie mammaire

Anomalies ou pathologies

1. liées à l'embryogenèse ou à la croissance

Polythélie , hypotrophie, asymétrie, seins tubéreux

2. liées au développement canalaire

Ectasie canalaire, abcès

3. liées au développement lobulaire

Fibroadénome, polyadénomatoses

4. liées au développement du stroma

Hypertrophie mammaire, Gigantomastie

5. liées aux variations cycliques

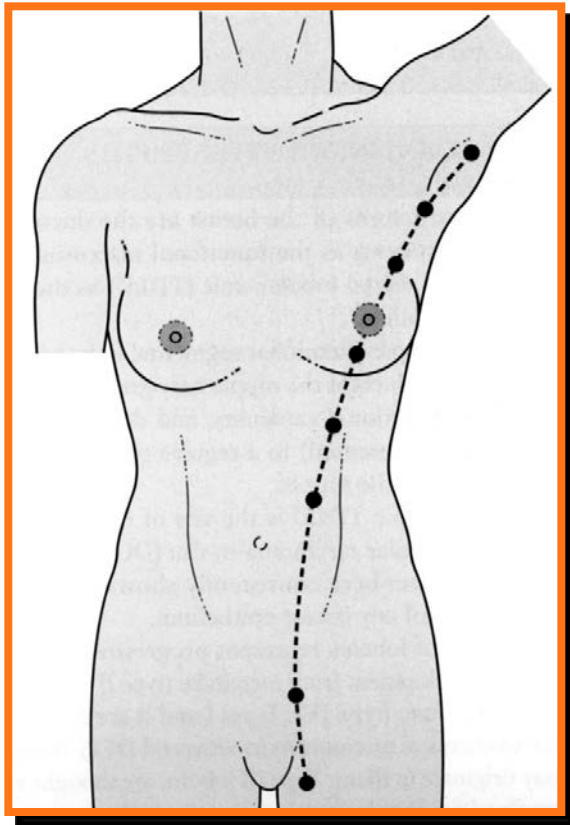
Mastodynies

6. Liées à l'involution

Mastopathie fibro-kystique

Anomalies ou pathologies liées à l'embryogenèse

Polythélie



Hypotrophie

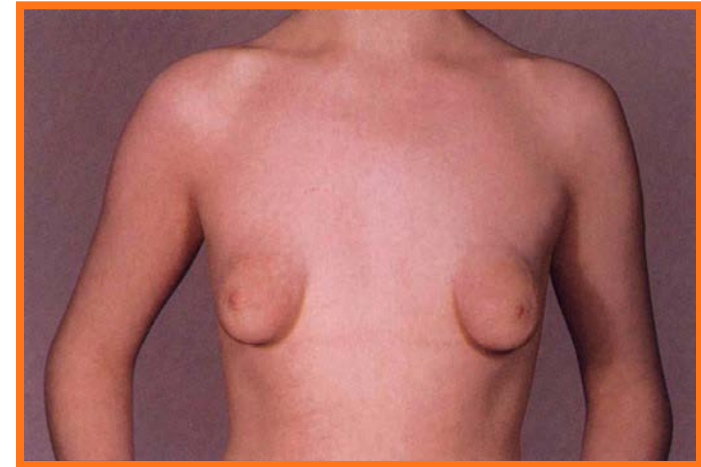


Anomalies ou pathologies liées à l'embryogenèse

Asymétrie mammaire



Seins tubéreux



Pathologie mammaire

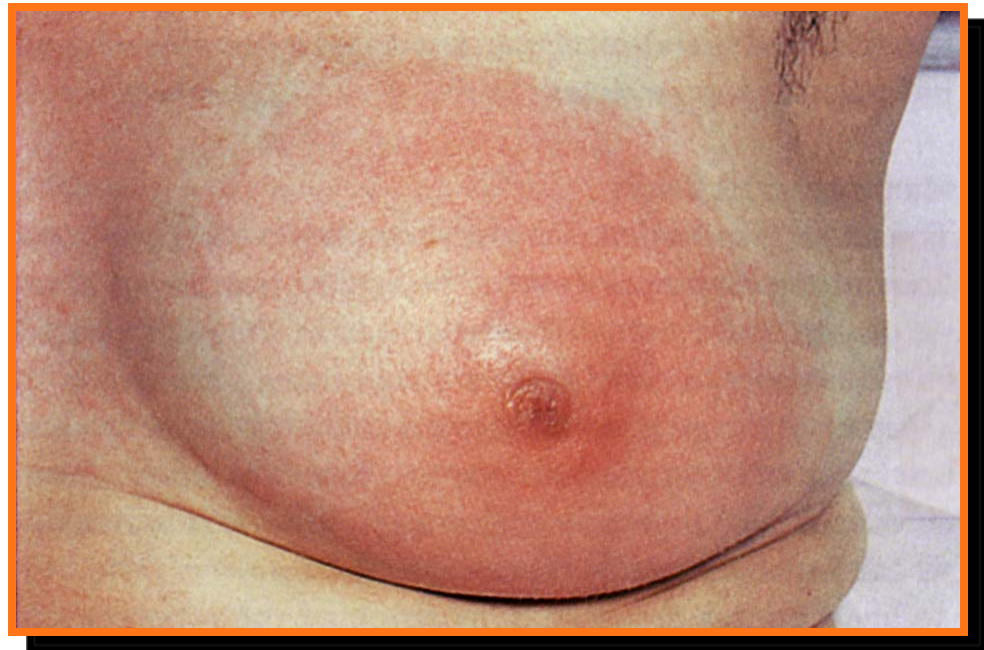
Anomalies ou pathologies

1. liées à l'embryogenèse ou à la croissance
- 2. liées au développement canalaire**
3. liées au développement lobulaire
4. liées au développement du stroma
5. liées aux variations cycliques

Anomalies ou pathologies liées au développement canalaire

Ectasie galactophorique : déviation de la normale

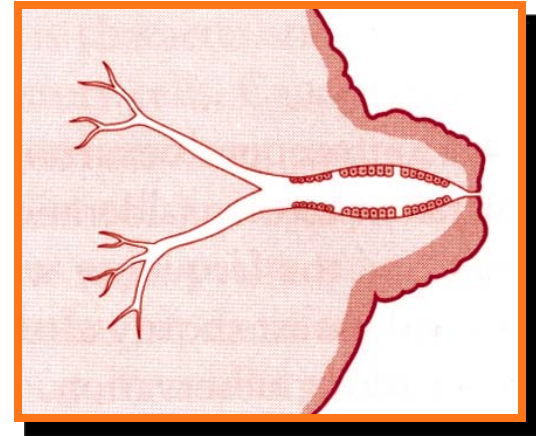
Abcès : pathologie



Anomalies ou pathologies liées au développement canalaire

Ectasie galactophorique:

- nodule rétro aréolaire
- +/- écoulement
- péripuberté
- écho : image liquidienne
- Régression spontanée
- Récidive fréquente: homo ou controlatérale
- complication : abcès
- Diagnostic différentiel:
 - écoulement par tubercule de Montgomery
 - eczéma



Pathologie mammaire

Anomalies ou pathologies

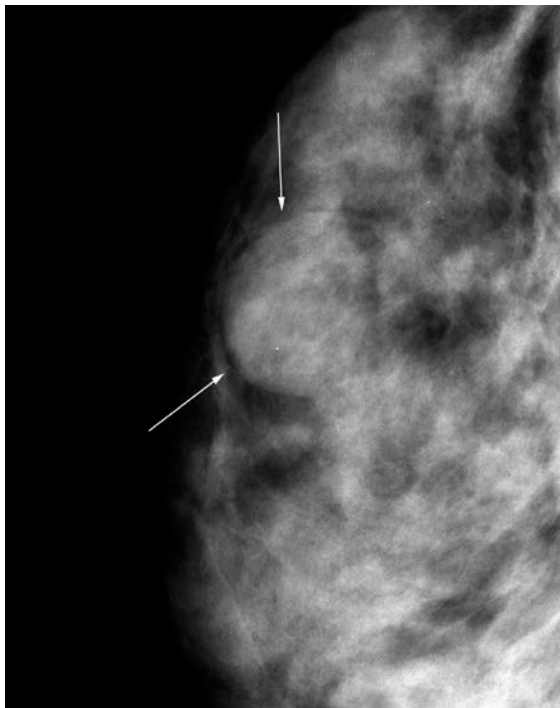
1. liées à l'embryogenèse ou à la croissance
2. liées au développement canalaire
- 3. liées au développement lobulaire**
4. liées au développement du stroma
5. liées aux variations cycliques

Anomalies et pathologies liées au développement lobulaire

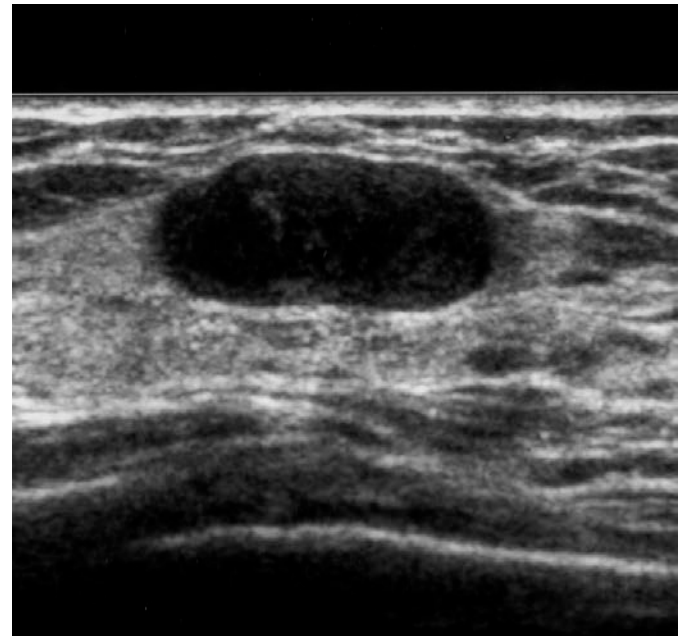
Fibroadénome

- **Tumeur la plus fréquente à l'adolescence , période de croissance lobulaire intense.**
- 1. Fibroadénome simple : exagération du développement normal**
 - 2. Fibroadénome géant : pathologie**
 - 3. Polyadénomatosose : pathologie**

CARACTERISATION DES FIBROADENOMES



FA



Anomalies et pathologies liées au développement lobulaire

Fibroadénomes multiples- Polyadenomatose

- Plus de 5 fibroadénomes
- Apparition simultanée ou successive dans les 2 seins (évènement hormonale)
- Taille 1 - 5cm
- Traitement chirurgical inadapté
- Traitement médical proposé : Progestatifs très antigonadotropes ± anti-estrogènes
 - bon résultat possible si utilisation précoce

Pathologie mammaire

Anomalies ou pathologies

1. liées à l'embryogenèse ou à la croissance
2. liées au développement canalaire
3. liées au développement lobulaire
4. **liées au développement du stroma**
5. liées aux variations cycliques

Anomalies et pathologies liées au développement du stroma

- **Hypertrophie mammaire :**

- depuis l'hypertrophie modérée : avantage ou gêne suivant la perception que l'ado a d'elle-même,
- ou l'hypertrophie vraie cause d'inconfort et de difficulté pour les activités courantes,
- jusqu'à la gigantomastie , véritable maladie.



Gigantomastie : étiologie

Hypothèses

Hypersensibilité aux estrogènes:

- début : puberté ou grossesse
- mais absence de récepteurs aux estrogènes, E2 circulant normal

Dysimmunité:

- pathologies associées : myasthénie, thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde...
- histologie : infiltration lymphocytaire
- biologie auto-immunité positive



Pathologie mammaire

Anomalies ou pathologies

1. liées à l'embryogenèse ou à la croissance
2. liées au développement canalaire
3. liées au développement lobulaire
4. liées au développement du stroma
5. **liées aux variations cycliques**

Douleur mammaire, symptôme ou maladie ANDI?

- Toujours distinguer les douleurs cycliques des douleurs non cycliques
- Définition précise de la mastodynie :

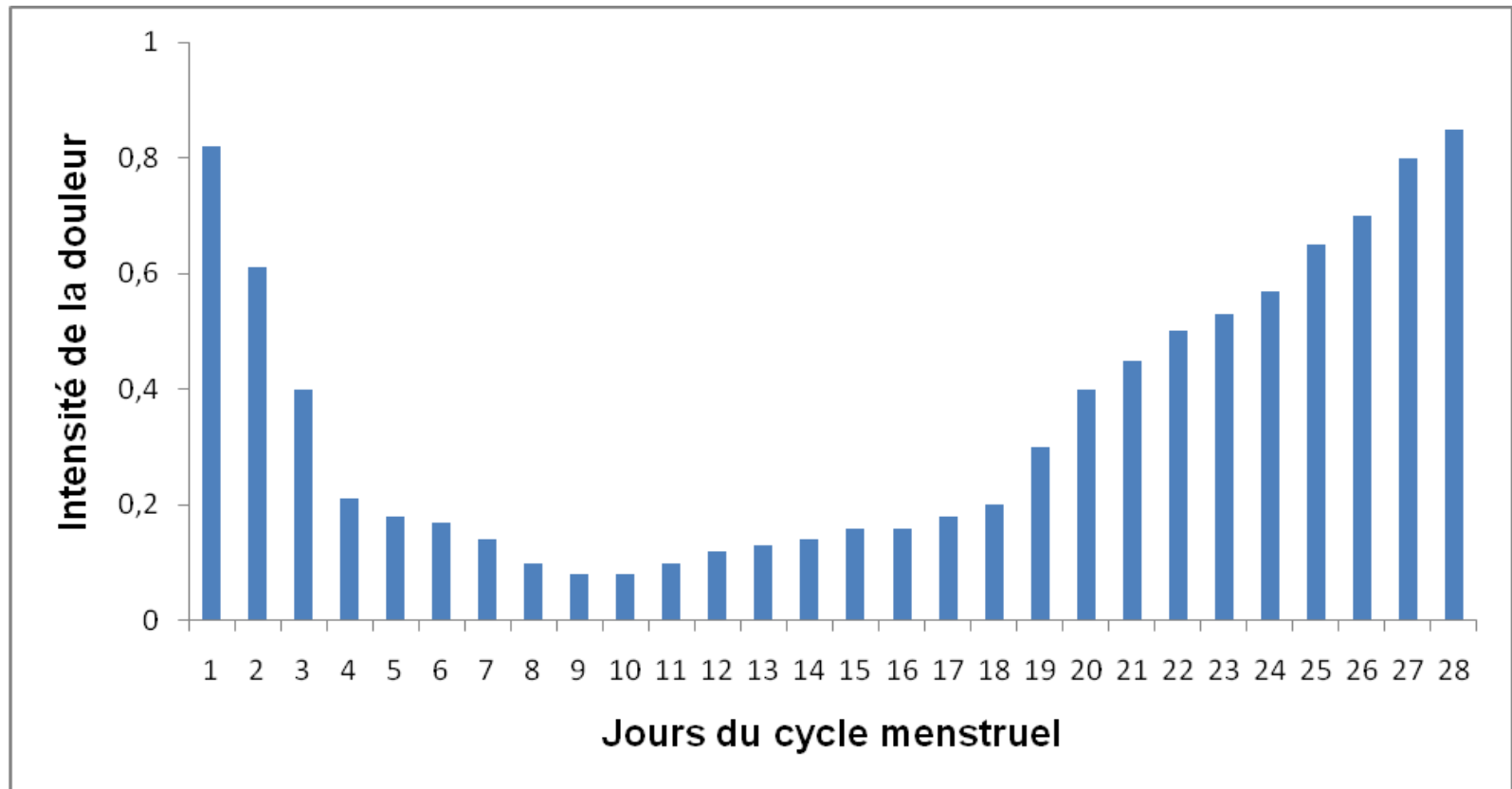
douleurs mammaires bilatérales, prédominant dans les quadrants externes, durée > 4 jours en période prémenstruelle, cycliques rythmées par le cycle menstruel, se répétant de cycle en cycle sur plusieurs mois

Disparition à la ménopause/ réapparition sous THS.

Pas d'évidence au sens EBM de différences hormonales patentées,

☛ Sensibilité particulière à l'environnement hormonal

Evolution de l'intensité des mastodynies au cours du cycle menstruel



Diagnostic différentiel

- Douleurs de projections mammaires
 - Dorsales
 - Pariétales
 - Articulations chondro-sternales (syndrome de Tietze)
- Troubles de la statique : hypermastie
- Prise de poids

Motif fréquent de consultation

- 47% dans consultations pour problème mammaire aux EU
- 69% des femmes consultant en gynécologie aux EU ont des douleurs dans l'aire mammaire, 30% de celles-ci sont des mastodynies au sens strict
- Mais la moitié n'en parlent pas spontanément
- ---> à rechercher systématiquement

Physiopathologie

- Isolée: associée à un œdème interstitiel
- Associée à une mastopathie fibrokystique
- Au cours de cycles spontanés
- Au cours de contraception orale
- Au cours de THS de ménopause
- Rôle du stress

Mécanismes

(d 'après, Smith et al, Mayo Clin Proc, 2004; 79:353)

	pour	contre
• Excès d 'estrogènes	Walsh	Sitruck, Watt-Boolsen, Kumar, Boyd, Ayers, England, Gorins
• Deficit lutéal	Sitruck-Ware Ayers	Gorins, Parlati, Kumar, Boyd, England, Walsh
• Excès de prolactine	Walsh Watt-Boolsen Cole	Kumar, Boyd Gorins Sitruck- Ware , Graziottin, Parlati
• Lipides (prostaglandines)	Boyd, Horrobin, Sharma	

Mastodynies

- Lynestrenol et promegestone:
 - 2 études randomisées (Uzan et al Eur J Obstet Gynecol,1992; Colin Arch gynakol,1978)
 - amélioration :66-80% des cas chez des femmes avec des mastopathies bénignes
- Médrogestone et dydrogestone 10 jours /mois: diminution de 86% et 75% en 6 mois (Winkler Gynecol Endocrinol;2001)
- Pas d 'effet du MPA à 20mg 10j/mois chez 26 femmes (Maddox, ann R Coll Surg eng)
- Autres traitements : Tamoxifène, bromocriptine
- Administration de supplément essentiel “ primrose oil SC115- **EFAMAST** (acide gamma-linoléique)- versus placebo [Cardiff, Dundee] : amélioration de 25% par rapport à l'état basal (avec un effet placebo négatif dans cette étude)

Mastodynies et risque de cancer du sein

Auteurs	Type d'études	Marqueur étudié	Risque de cancer du sein (IC à 95%)	
			Durée de la douleur	Risque
Plu-Bureau et al 1992	Cas-Témoins	Durée de la douleur	< 6 mois	1.0
			6-48 mois	1.1 (0.6-2.1)
			49-96 mois	2.2 (0.8-6.5)
			96 mois +	5.5 (2.8-13.4)
Goodwin et al 1995	Cas-Témoins	Intensité de la douleur		1.35 (1.01-1.83)
			Sévère	3.32 (ND*)
Plu-Bureau et al 2006	Cohorte	Durée de la douleur	0 mois	1
			1-36 mois	2.9 (1.1-8.4)
			> 36 mois	5.3 (1.9-14.7)
Crandall et al 2009	Essai randomisé	Evaluation des douleurs mammaires apparaissant sous traitement hormonal de la ménopause	1.48 (1.08-2.03)	

Mastodynies et risque de cancer du sein

Crandall CJ 2012 on line

Auteurs	CEE seul	CEE+MPA
THM versus placebo	0.81 (0.63 -1.03)	1.25 (1.05 – 1.49)
Mastodynies à l'inclusion		
Non	0.75 (0.57 – 0.98)	1.17 (0.97 – 1.41)
Oui	1.00 (0.56 – 1.79)	2.16 (1.29 – 3.74)

Mastodynies → CAT en pratique

- Rechercher des sources exogènes d'estrogènes (Phytoestrogènes, soja, tofu, DHEA, raisin rouge....)
- associer progestérone percutanée tous les jours ou
- contraception progestative si les signes persistent après changement

Mastodynies et thérapeutiques hormonales

- **Contraception Orale :**

- Changer de produit:

- Les pilules à climat estrogéniques augmentent le risque de mastodynies (3^{ème} génération ou Drospirénone + EE, Diane...)

- Choisir une pilule à climat plus progestative (ou moins estrogénique)

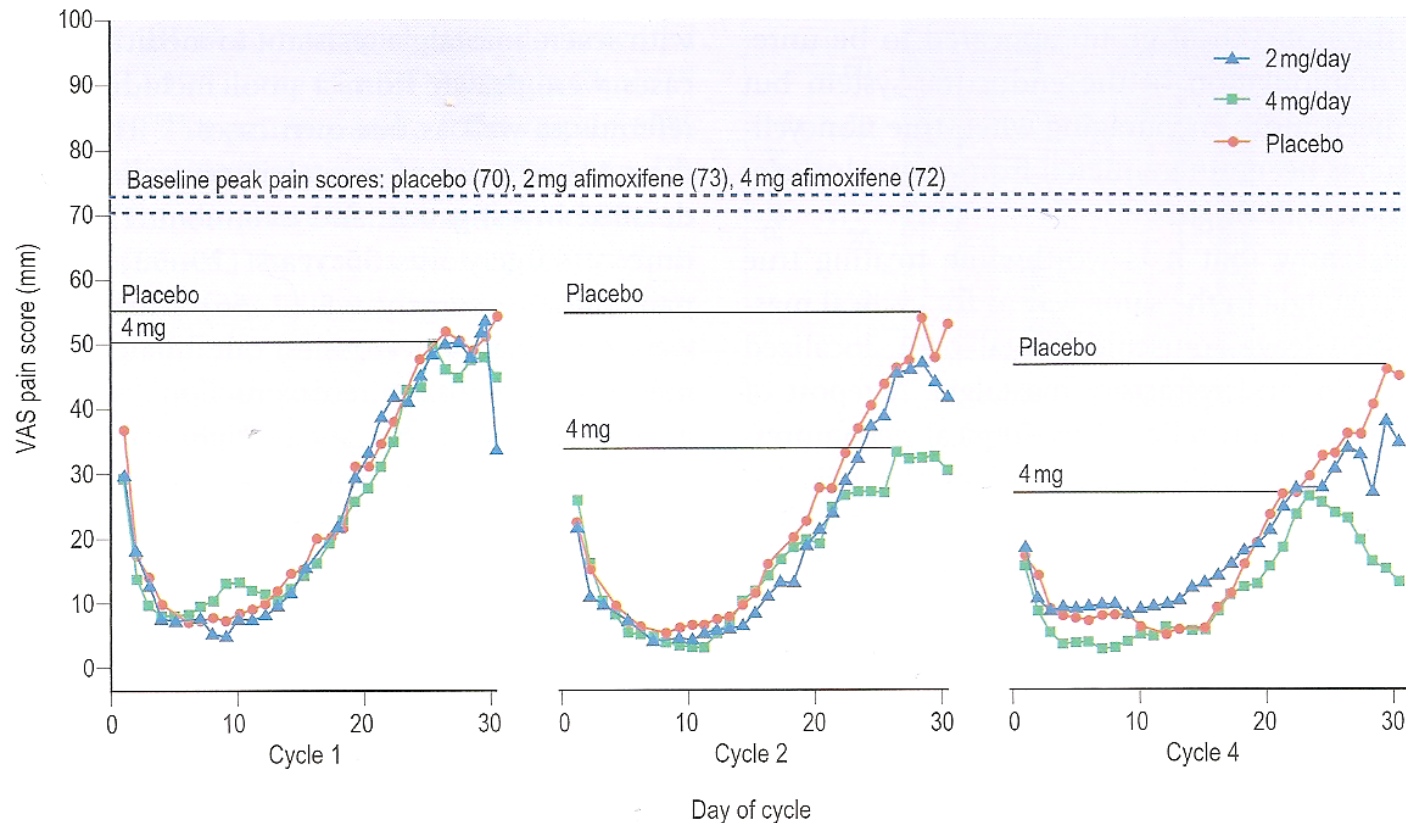
- **Traitement Hormonal de Ménopause:**

- Diminuer la dose d'estradiol

- Changer de progestatif

Traitements : les perspectives

Essai randomisé : effet du 4-OH Tamoxifène sur les mastodynies



improvements relative to placebo were measured in mean VAS score in the 4-mg Afimoxifene group (-12.71 mm [95% confidence interval, -0.96 to -24.47; $P = 0.034$]).

Les douleurs non cycliques

Hughes, Mansel, Websters 2009

- Douleurs continues ou intermittentes? non associées au cycle menstruel.
- **≈ 30%** des motifs de consultation dans les services de sénologie.
- Douleurs unilatérales, localisées dans un des quadrants du sein.
- Survenue âge plus tardif que les mastodynies
- Rechercher une cause sous-jacente : mastite, traumatisme, thrombophlébite de Mondor, macrokyste sous tension, tumeur bénigne, ectasie galactophorique
- Dans la plupart des cas : douleurs idiopathiques → probablement expliquées par des particularités anatomiques

Autres douleurs mammaires non cycliques

Fréquence de cancer du sein chez les femmes souffrant de douleurs mammaires non cycliques (d'après Smith et al 2004)

Auteurs, année	Nombre de patients souffrant de douleurs mammaires	Nombre (%) de femmes atteintes de cancer du sein
Preece et al 1982	536	36 (6,7%)
Smallwood et al, 1986	209	8 (3,8%)
Fariselli et al, 1988	220	5 (2,3%)
Barton et al 1999	169	2 (1,2%)
Lumachi et al, 2002	1141	36 (3,2%)

⇒ Pas de modification du risque de cancer du sein associée à ces douleurs


Concept ANDI et MFK : Ecart normalité ou maladie

- **Phénomène d'involution majeure**
- **Mécanisme physiopathologique mal connu**
 - Douleur, nodules, kystes
- **Equilibre**
 - involution épithéliale lobulaire /stroma environnant
- **Si déséquilibre :**
 - persistance des ductules
 - Formation de microkystes
 - Formation de macrokystes par obstruction du canal voisin

Les mastopathies fibrokystiques: de quoi parle t 'on ?

- 1ère publication (année 1800): Sir Astley Cooper
- Définition :
 - « nodule (s) palpable(s) dans le sein, habituellement associé à des douleurs et tension fluctuant avec le cycle menstruel et s'aggravant progressivement jusqu'à la ménopause »
- Peu de corrélation entre la symptomatologie clinique (pouvant être très floride) et l'histologie (lien avec le risque de cancer du sein)
- Evolution de la définition au cours du temps :
 - Susan Love NEJM 1982 → MFK : a « non disease »
 - Santen & Mansel NEJM 2005: fibrocystic changes
 - Perou al. Mol Oncol 2011 Molecular portraits of human breast tumors.

Les mastopathies fibrokystiques: de quoi parle t 'on ?

- L 'estimation de l 'incidence des mastopathies fibrokystiques varie en fonction du type d 'étude :
 - Etude de cohorte : 8.8%
 - Etudes autopsiques : 44% 
 - (Morabia et Goehring 1997)
- Fibroadenome : adolescence – 25 ans
 - Séries autopsiques : 15-23 %
 - Cliniques spécialisées : 7 – 13 %
 - Etudes épidémiologiques : 2,2% (Santen- Mansel NEJM 2005)



Mastopathies bénignes et risque de cancer du sein

Lésions non
prolifératives

Lésions prolifératives
sans atypie

Hyperplasies atypiques

Kystes

Adénose sclérosante

Hyperplasie ductale
atypique

Adénofibrose

Hyperplasie épithéliale
modérée à floride

Hyperplasie lobulaire
atypique

Risque ~ 1

Risque ~ 2

Risque ~ 4-5

+ ATCD Flx : 8-9

Éléments du traitement des mastopathies bénignes :

TRAITEMENT MEDICAL : BUTS

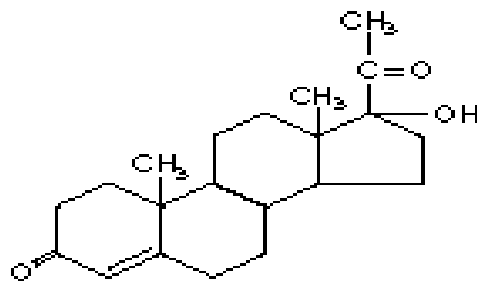
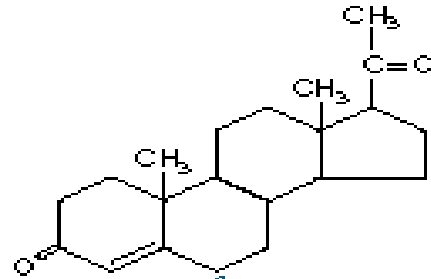
- Soulager la douleur
- Faire disparaître nodules et placards
- Prévention du cancer ?

TRAITEMENTS PROPOSES DANS LES MASTOPATHIES BENIGNES (MB)

- Bromocriptine : antiprolactinémiant
- Danazol : antigonadotrope
- Antiestrogènes
- Progestatifs
- Agnrh (castration chimique... 100% efficacité, mais effets secondaires++)

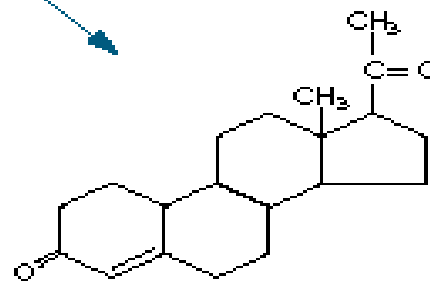
Classification des progestatifs

Progestérone



17 α OH progestérone

Méd roxyprogestérone
Cyprotérone
Chlormadinone

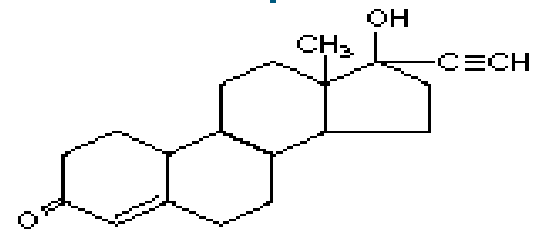
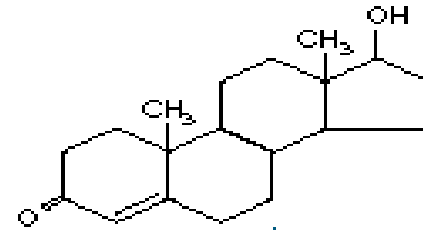


19 norprogestérone

Nomégestral
Demégestone
Promégestone

Nesterone

Testostérone



19 nortestostérone

Norgestrel
Noréthistérone
Désogestrel
Gestodène
Norgestimate

Dienogest

Pregnane:

Dérivé de la 17-a- progestérone

Nor -Pregnane:

Dérivé des pregnanes par perte
d'un radical méthyl en C19

19 Nor -Testostérone

fixation d'un radical éthynyl en C17
suppression du groupement méthyl en C19

✓ Spironolactone

Drospirenone

Classification des progestatifs - 1

Classe	Nom	Molécule	Dose /cp
Progestérone naturelle ou assimilée			
	UTROGESTAN	Progestérone micronisée	100, 200 mg
	ESTIMA		100, 200 mg
	DUPHASTON	Rétro-progestérone	10 mg
Dérivés de la progestérone			
Pregnanes	COLPRONE	Medrogestérone	5 mg
	LUTERAN	Chlormadinone acétate	2, 5, 10 mg
	ANDROCUR	Cyprotérone acétate	50 mg
Norpregnanes	LUTENYL	Nomégestrol acétate	3, 75 : 5 mg
	SURGESTONE	Promégestone	0,125- 0,250- 0, 500 mg
Dérivés de la testostérone			
Norstéroïdes	ORGAMETRIL	Lynestrénol	5 mg

Cohorte IGR-Necker – Résultats à 10 ans

Plu-Bureau et al. Br J Cancer 1994

- Pas d'augmentation globale du risque de cancer du sein lié aux différents traitements progestatifs
- Progestatifs norstéroïdes utilisés à doses antigonadotropes :
 - ↘ du risque durée dépendante ($p=0.02$)
 - RR: 0.48 (0.25-0.90) Utilisatrices *versus* non utilisatrices
- Résultats identiques à 20 ans

Interprétation des résultats

- Homogénéité à 20 ans des résultats précédents ➡ pas d'effet rebond
- Importance des doses anti- gonadotropes
- Tolérance clinique à 20 ans ➡ **qui sont ces femmes ?**
- Interprétation difficile : randomisation illusoire dans ce contexte

Progestatifs et risque de cancer du sein

Etude E3N – F Clavel

- Etude de cohorte du personnel MGEN
- Suivi identique Nurses's Health Study (2 ans)
- Age au recrutement 40 à 64 ans
- 1990 → 2002

- Inclusion : Femmes n'ayant jamais utilisé de progestatif avant 40 ans (73 664)
- Age au recrutement : 51.78 ± 6.8 ans
- Suivi : 9.07 ± 2.4 ans

- 2390 cancers du sein lors du suivi

Progestatifs et risque de cancer du sein

Etude E3N – F Clavel

	Personnes-années	Cancer du sein	RR	IC 95%
Non utilisatrices	443 802	1 510	1.00	
Utilisatrices	224 231	880	1.01	0.93-1.11
Durée				
<1	83 449	272	0.90	0.79-1.03
1-2,5	63 932	272	1.00	0.85-1.17
2,5-4,5	43 712	174	1.10	0.96-1.26
> 4,5	33 138	162	1.13	0.96-1.33
Par année			1.03	1.01-1.06

Progestatifs et risque de cancer du sein

Etude E3N – F Clavel

Durée d'utilisation

< 4.5 ans

> 4.5 ans

Utilisatrices
en cours

1.09 (0.92-1.29)

1.44 (1.03-2.00)

Anciennes
Utilisatrices

0.97 (0.87-1.07)

1.06 (0.88-1.27)

Progestatifs et risque de cancer du sein

Interprétation des résultats

	Méthodologie	Puissance	Indication traitement	Donnée	Niveau de base de cancer du sein
IGR-Necker	Cohorte	Faible	Oui	Médicale	Elevé mastopathie
E3N	Cohorte	Correcte	Non	Auto-rapportée	«normal »


Pool de tous les progestatifs



En pratique

- Rétablir équilibre hormonal
 - Endogène: 10 jours/mois de progestatifs pregnane ou progestérone
 - Contraception : 21 jours par mois de progestatif
- Essai progestérone percutanée tous les jours :
 - Associée à la contraception
 - En cycles spontanés chez jeunes

Conclusion

1. Impact sur le risque de cancer du sein
2. Compréhension des mécanismes physiopathologiques de la glande mammaire  Concept ANDI
3. Nouvelle classification des tumeurs mammaires humaines : prise en compte de la fonctionnalité de la cellule mammaire probablement au plan individuel
4. Encore des progrès à faire dans l'évaluation des thérapeutiques des mastopathies bénignes

POUR EN SAVOIR PLUS

- Benign Disorders and diseases of the breast : Hughes, Mansel & Webster's. Third Edition Saunders Elsevier 2009