



*Impact mammaire
des hormones sexuelles
à l'adolescence*

Gérard Boutet La Rochelle

gboutetpourgof@yahoo.fr

Conflit d'intérêt déclaré : aucun



Adolescentes ?

■ Définition

Classiquement : de la puberté à l'âge de 20 ans

OMS : de 10 à 19 ans

PubMed : de 13 à 18 ans

INED : groupe d'âge 15 - 19 ans

■ Population en France en 2007

7 689 795 adolescents

1 817 766 filles âgées de 10 à 14 ans

1 935 482 filles âgées de 15 à 19 ans



Impact mammaire ?

Trois situations

1. Traitement hormonal de féminisation (THF)
l'exemple du syndrome de Turner

Remerciements au Docteur Michel Colle

2. Contraception orale oestroprogestative
3. Approche thérapeutique hormonale de
quelques anomalies mammaires



THF et syndrome de Turner

(1 / 2500 filles)

- Dysgénésie gonadique avec 45,X0, 46,X del/r(X) ..., mosaïques 45,X0/ 46,XX ...45,X0/46,XY
- Développement mammaire spontané
 - Impubérisme complet
 - Début de développement → Stade S 2 de Tanner
 - Traitement par hormone de croissance
- THF et développement mammaire
 - Traitement oestrogénique de féminisation (TOF)
 - Traitement hormonal substitutif (THS)

Price DA et al. Demography, auxology and response to recombinant human growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome in the Kabi Pharmacia International Growth Study. Acta Paediatr suppl 1993;82, 391:69-74

Van Pareren YK et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1119-25

Sybert VP et al. Turner's syndrome. N Engl J Med 2004;351:1227-38



Première étape : TOF

- Stade S 1 : pré-pubère
 - pas de tissu mammaire perceptible
- Début du traitement oestrogénique pur
 - 12-13 ans et/ou âge osseux \geq 11 ans
 - Ralentissement de la vitesse de croissance



HAS. Syndrome de Turner. Protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2008. www.has-sante.fr

Thibaud E. Les estrogènes en pédiatrie : indications et résultats.

Métabolismes Hormones Diabètes Nutrition 2003 ; 5 : 236-40



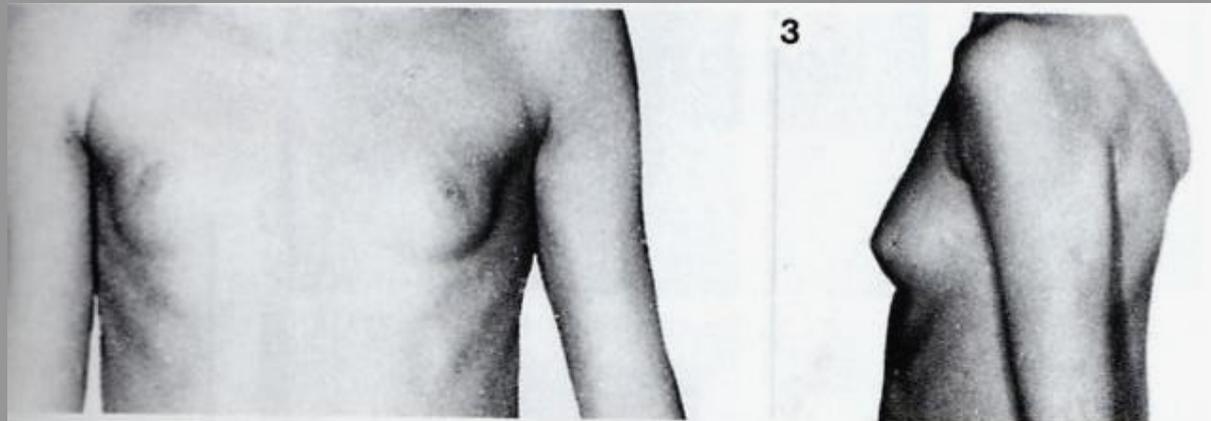
Petite dose oestrogénique d'initiation

- Effet-dose des oestrogènes sur la croissance
- Corrélations stade pubertaire - taux moyen d'oestradiol
S 2 : 6,3 pg/ml S 4 : 37 pg/ml
- Traitement initial : le dixième des doses substitutives
- Stade S 2 : apparition du bourgeon mammaire après 6 mois et élargissement / début de pigmentation aréole



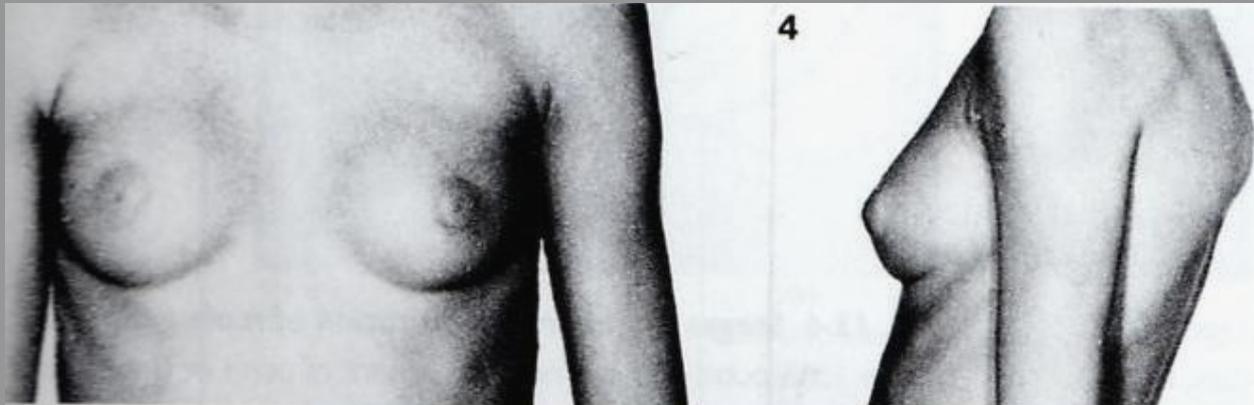
Reproduction des étapes de la puberté physiologique

- Maintien de la petite dose initiale au moins 2 ans (0,2 mg per os / j d'oestradiol) puis augmentation progressive par paliers (vc < 2 cm/an)
- Stade S 3 : saillie du sein sans séparation peau / aréole, généralement en fin de première année



Introduction progestérone / progestatif

- Introduction progestérone ou progestatif
12 jours par mois quand la dose d'oestradiol per os supérieure à 0,5 - 0,8 mg/j (ou équivalent)
- Stade S 4 : poursuite du développement mammaire avec protrusion de l'aréole en avant du sein, généralement atteint fin deuxième / courant troisième année



Benjamin I et al. Obstet Gynecol 1977;50:136-8

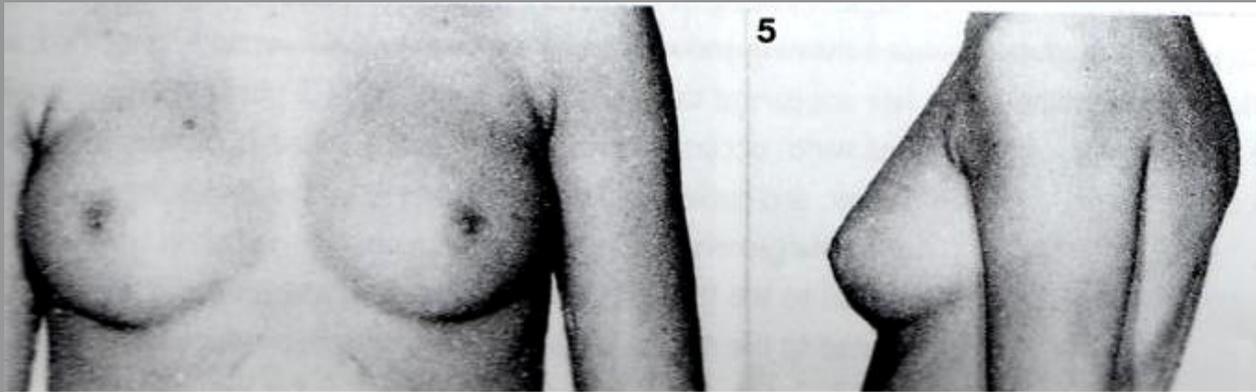
Thibaud E. Métabolismes Hormones Diabète Nutrition 2003 ; 5 : 236-40

Bondy CA et al. Clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:10-25



Deuxième étape : THS

- Doses oestro-progestatives substitutives vraies
- Institué quand la période de croissance est terminée
- Développements mammaire et pubertaire complets
- Stade S 5 : sein adulte
disparition de la protrusion aréolaire



Thibaud E. Le traitement estrogénique et estroprogestatif des filles et des femmes présentant un syndrome de Turner.

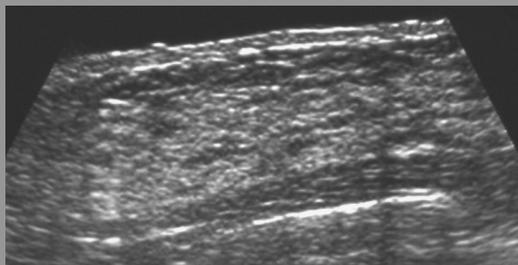
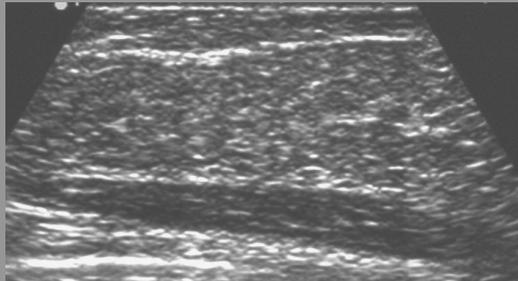
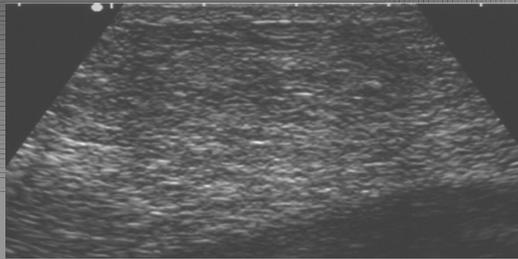
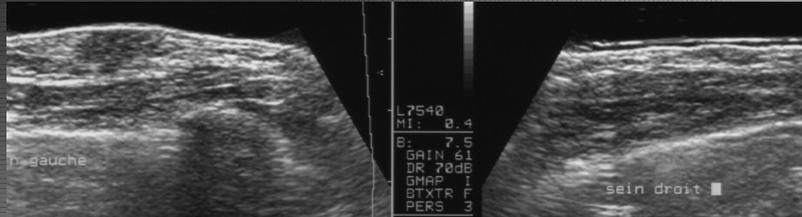
Novo Nordisk Pharmaceutique SA, Boulogne-Billancourt 1995, 23 p.

HAS. Syndrome de Turner. Protocole national de diagnostic et de soins.

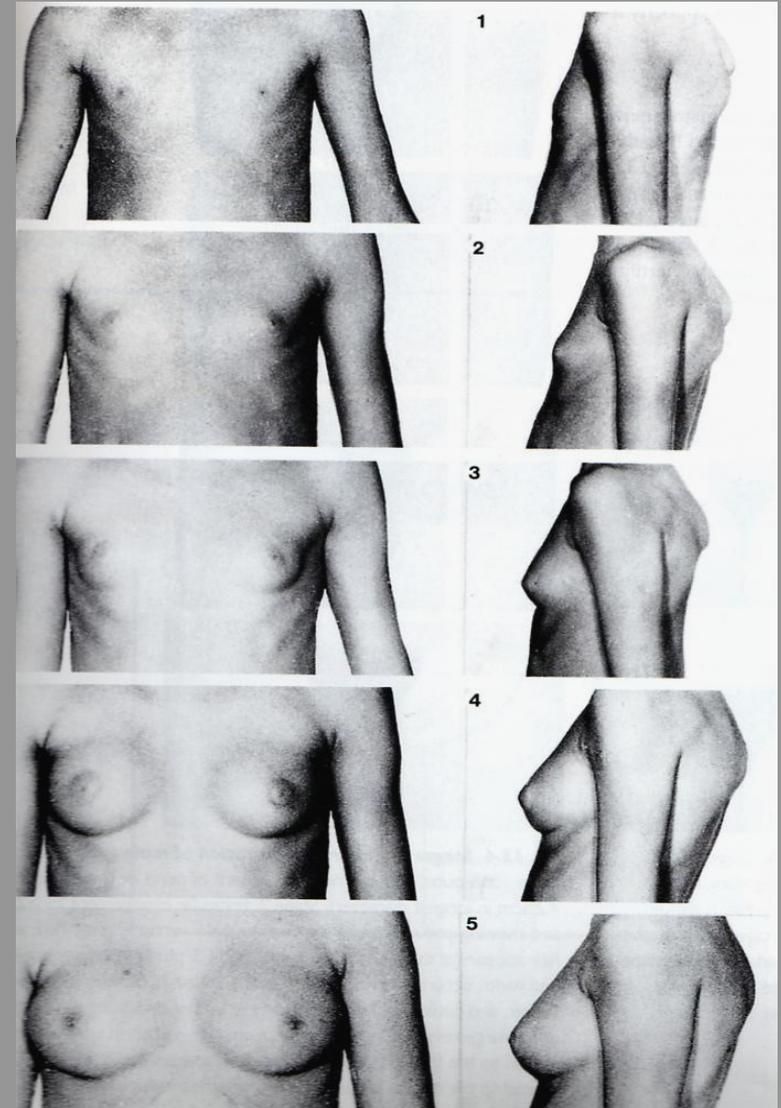
Janvier 2008. www.has-sante.fr



Boisserie-Lacroix M et al.
Sénologie de l'enfant et de l'adolescente.
Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1998.



Marshall WA, Tanner JM.
Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969 ; 44 : 291-303



Synthèse THF : TOF / THS

Prise en charge multidisciplinaire

Dose / j Type	Initiation	Substitution
E 2 per os	0,2 mg	2 mg
E 2 gel	0,15 mg	1,5 mg
E 2 patch	5 µg	50 µg
EE	2 µg	20-30 µg



Contraception orale oestroprogestative (CO)

- Contraception orale et risque de cancer du sein dans la population générale
- Contraception orale et risque de cancer du sein en cas de mutation *BRCA 1 / BRCA 2*
- Autres impacts



Contraception orale

Sexualité de l'adolescente

- Rappports imprévisibles et implanifiables
 - Premier rapport : $\frac{1}{4}$ à 16 ans, $\frac{3}{4}$ à 19 ans
 - Âge médian fille 17,6 ans (garçon 17,2 ans)
 - Plusieurs rapports par semaine
 - Entre 13 et 15 ans : 5,8 %
 - Entre 18 et 22 ans : 32 %
- Relations monogames sérieées

Contraception orale

Situation et enjeux

■ Utilisation de la pilule et âge

- 15 ans : PRS : 28,6 % ; DRS : 55,6 %
- 18 ans : PRS : 33,1 % ; DRS : 76,6 %

■ Principales méthodes contraceptives utilisées tranche d'âge 15 -19 ans

- Pilule : 53,9 %
- Préservatifs : 9,2 %
- Sans méthode contraceptive : 35,8 %

■ IVG 15-19 ans

- 15-17 ans : 8,5 en 2001 à 10,8 en 2007 pour 1 000
- 18-19 ans : 21,7 en 2001 à 22,6 en 2007 pour 1 000

Leridon H et al. Population et Sociétés 2002 ; 381 : 1-4

Laveissière MN et al. Gynecol Obstet Fertil 2003 ; 31 : 220-9

Vilain A et al. Les interruptions volontaires de grossesse en 2007. Etudes et Résultats 2009 ; 713 : 1-6



CO et risque de cancer du sein dans la population générale

■ CGHFBC*

« Consensus actuel »

- Âge de début
- Ménarche

- Parité
- Composition CO
- Antécédent familial de cancer du sein

*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347:1713-27

	Première utilisation avant 20 ans RR ± SD	Ensemble des utilisatrices RR (IC 95 %)
Utilisatrices actuelles	1,59 ± 0,093	1,24 (1,15-1,33)
Anciennes utilisatrices arrêt depuis :	1,49 ± 0,093	1,16 (1,08-1,23)
1-4 ans		
5-9 ans	1,07 ± 0,070	1,07 (1,02-1,13)
10 ans et +	1,13 ± 0,072	1,01 (0,96-1,05)



CO et risque de cancer du sein dans la population générale

- CGHFBC : excès de risque estimé limité
+ 0,5 pour 10 000
entre le début de l'utilisation de la pilule prise de
16 à 19 ans et les 10 ans qui suivent son arrêt
 - Réduction du risque de cancer de l'ovaire
 - Réduction du risque de cancer de l'endomètre
 - Bénéfices contraceptif +++ et secondaires +++
- ➔ Balance bénéfiques / risques favorable

Seeber B et al. J Pediatr Adolesc Gynecol 2004 ; 17 : 161-7

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Lancet 2008;371:303-14

Robin G et al. Gynecol Obstet Fertil 2007 ; 35 : 561-4



C O et risque de cancer du sein dans la population générale

■ Débat

- Surrisque d'une utilisation avant l'âge de 20 ans ?

Marchbanks PA et al. (2 500 femmes)
N Engl J Med 2002;346:2025-32

- Surrisque d'une utilisation avant la première grossesse menée à terme (PG) ?

Kahlenborn C et al.
Mayo Clin Proc 2006;81:1290-1302

Age de début	RR (IC 95 %)
avant 15 ans	0,9 (0,6-1,2)
15 à 19 ans	1,0 (0,8-1,1)
20 à 24 ans	0,9 (0,8-1,0)

Avant PG	OR = 1,44 (1,28-1,62)
Après PG	OR = 1,15 (1,06-1,26)
Avant PG ≥ 4 ans	OR = 1,52 (1,26-1,82)



CO et risque de cancer du sein dans la population générale

■ Débat

- Innocuité d'un antécédent familial du premier degré ?

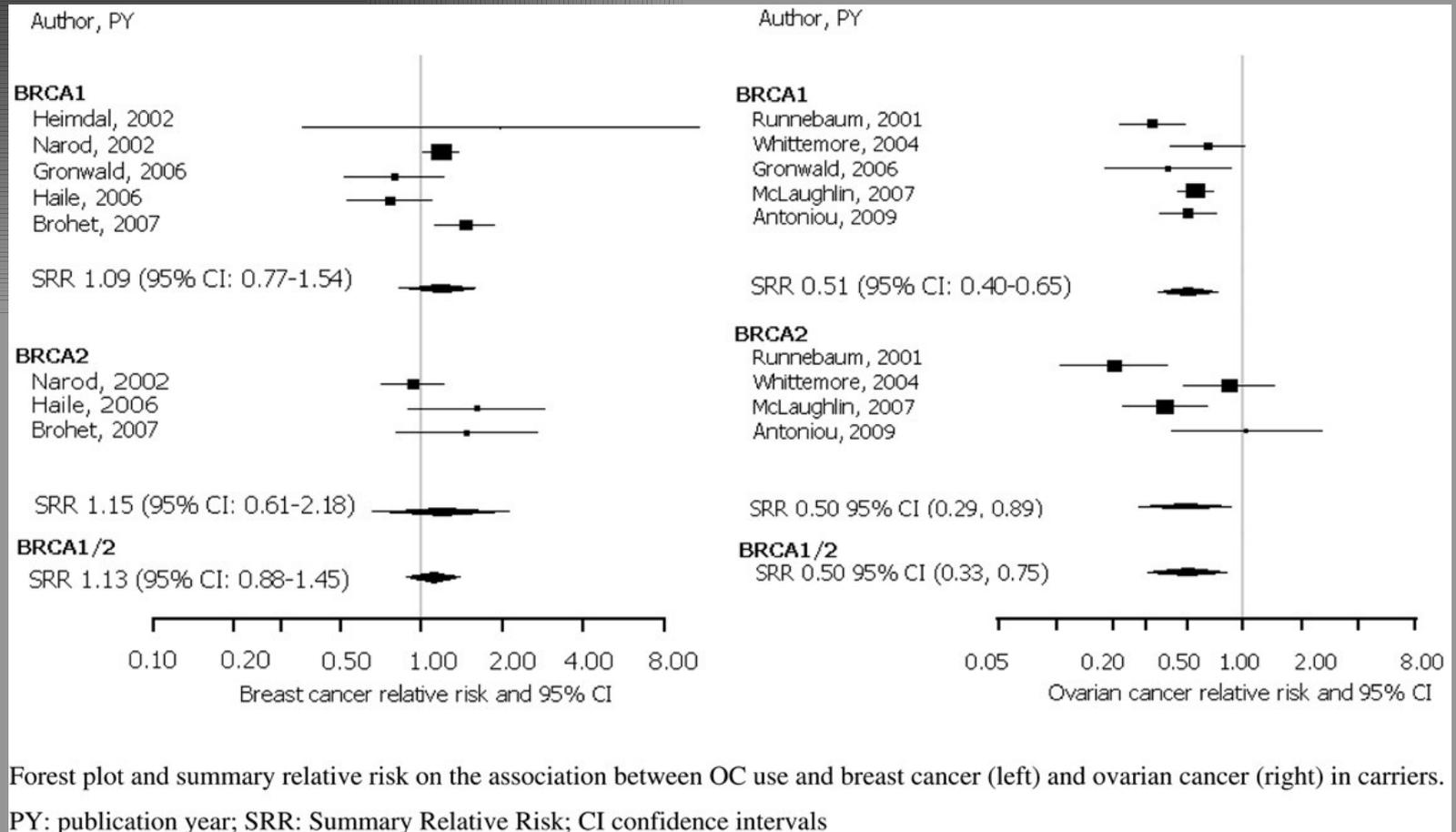
RR (IC 95%) Fille et sœur	3,3 (1,6-6,7)
Nièce, petite-fille	1,2 (0,8-2,0)
EP avant 1975	3,3 (1,5-7,2)
EP après 1975	0,9 (0,2-4,5)

Grabrick DM et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer (394 cas). JAMA 2000;347:1713-27

Filles et sœurs RR (IC 95 %)	Cohorte totale	≥ 3 cancers sein/ovaire	≥ 5 cancers sein/ovaire
3,3 (1,6-6,7)	4,6 (2,0-10,7)	11,4 (2,3-56,4)	



CO et risque de cancer du sein en cas de mutation *BRCA 1 / BRCA 2*



Contraception orale et risque de cancer du sein en cas de mutation *BRCA 1 / BRCA 2*

Consultation multidisciplinaire spécialisée

« Décision médicale partagée »

« La contraception orale ne peut être considérée comme un outil de chimioprévention en soi, ni comme étant contre-indiquée chez les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire »

Eisenger F et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). Bull Cancer 2004 ; 91 : 219-37

Seeber B et al. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: should we test adolescents ? J Pediatr Adolesc Gynecol 2004; 17 : 161-7



- Hunter DJ et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:2496-2502

« Current use of any oral contraceptive was related to a marginally significant higher risk ». « We confirmed that the modest increase in risk also applies to the formulations in contemporary use ». « Levonorgestrel used in triphasic preparations may account for much of this elevation in risk »

- Cibula D, Gompel A et al. Human Reprod Update online June 12, 2010

« None of large prospective cohort studies with prolonged follow-up has observed an increased overall risk of cancer incidence or mortality among ever users of OC, indeed several have suggested important long-term benefits. Specifically, protective effect of OC can be used as chemoprevention in young women who are BRCA mutation carriers.

Conclusions: Women wishing to use combined OC can be reassured that their decision is unlikely to place them at higher risk of developing cancer ».

- Iodice S et al. Eur J Cancer 2010;46:2275-84

« Conclusions: OC users carrying an ascertained BRCA1/2 mutation have a reduced risk of ovarian cancer, proportional to the duration of use. There is no evidence that recent OC formulations increase breast cancer risk in carriers ».



Approche thérapeutique hormonale de quelques anomalies mammaires à l'adolescence

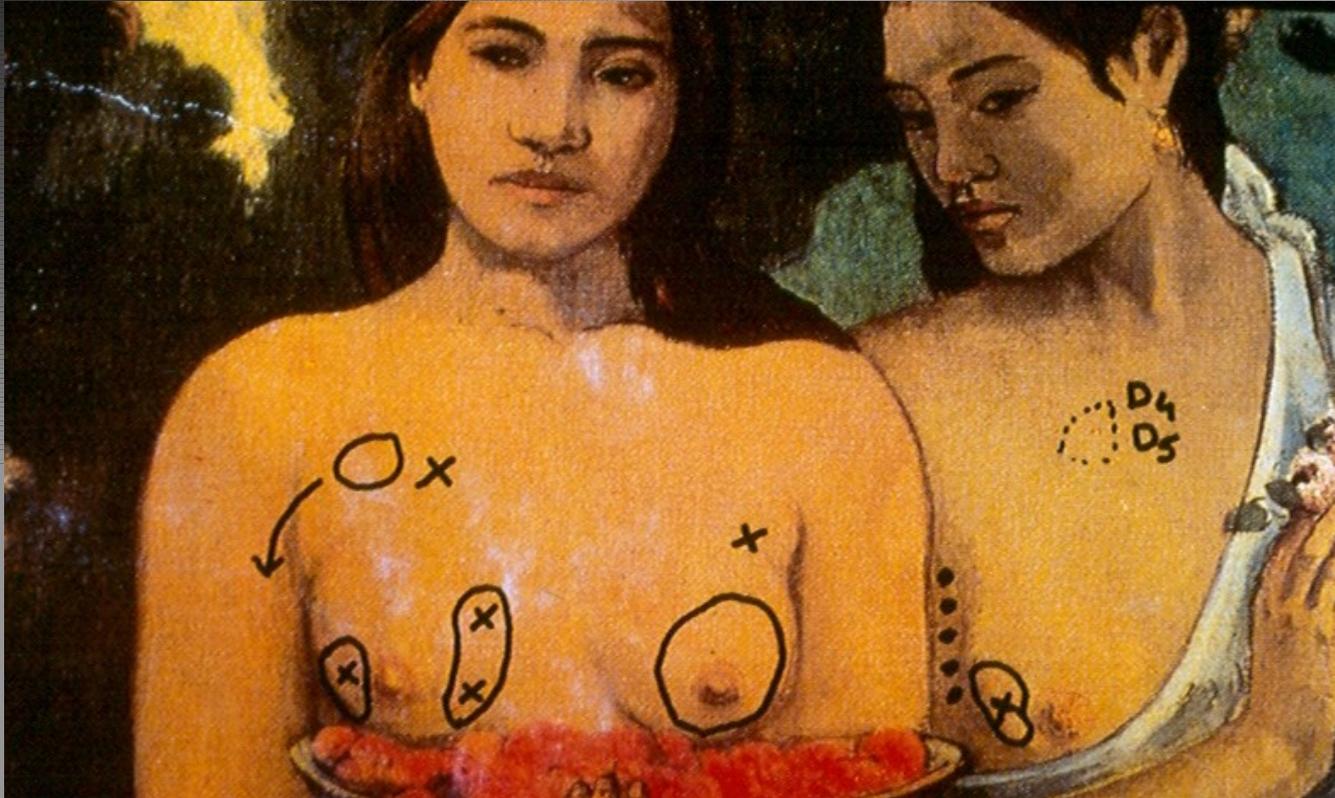
Avis d'experts

ou courtes études de faible niveau de preuve

Revue *in* Boisserie-Lacroix M, Boutet G.
Sein de l'enfant et de l'adolescente.
Encycl Med Chir (Elsevier Paris),
Radiodiagnostic - Urologie - Gynécologie 34-835-A-10, 2009



Mastodynies



- Spontanées, isolées ou intriquées
- Sous contraception orale

Adénofibrome(s)

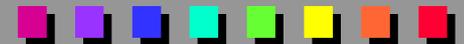
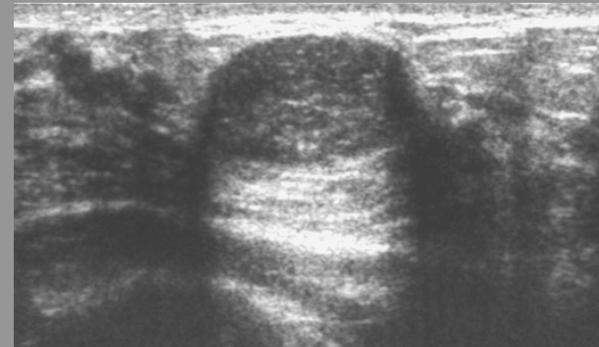
Trois options

- Abstention / surveillance

- Médical

Duflos-Cohade C et al. Mastopathies bénignes de l'adolescente : expectative ou traitement ?
In Sultan C. La puberté féminine et ses désordres. ESKA Paris, 2000 : 237-42

- Chirurgical



Adénofibromatose

- Eviter les interventions itératives
- Traitement médical ?

Cupceanu B. Combined tamoxifen-lynestrenol treatment in benign breast disease.
Endocrinologie 1985 ; 23 : 265-72

Duflos-Cohade C et al. Mastopathies bénignes de l'adolescente : expectative ou traitement ?
In Sultan C. La puberté féminine et ses désordres. ESKA Paris, 2000 : 237-42

Courtillot C et al. Characterisation of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast fibroadenomas.
J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 271-9

- Exérèse des nodules supérieurs à 4 cm ou d'évolution rapidement croissante

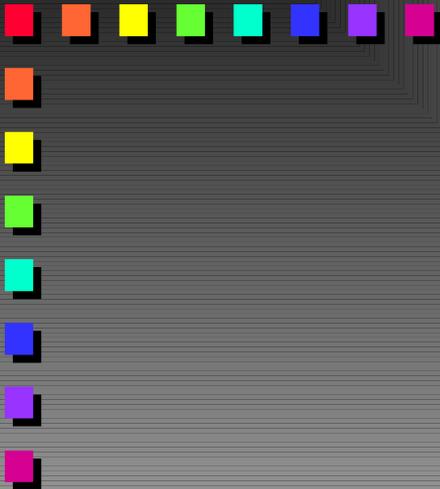


Cas particulier à l'adolescence

L'hypertrophie juvénile

- Hypertrophie majeure
Gigantomastie
- Croissance rapide voire explosive péripubertaire
- Altération cutanée, troubles de la statique
- Handicap psychologique et fonctionnel +++
- Contexte autoimmun possible
- Difficultés thérapeutiques +++





Merci

