

# Impact mammaire des hormones sexuelles à l'adolescence

## *Breast impact of sex hormones at adolescence*

**Mots-clés :** Sein – Adolescence.

**Keywords:** Breast – Adolescence.

**G. Boutet\***

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit les adolescents comme les jeunes âgés de 10 à 19 ans (1). L'adolescence, période d'une double crise, celle psychologique identitaire du sujet lui-même et celle de son rapport aux autres, est un "voyage du monde de l'enfance vers celui de l'âge adulte". L'adolescence commence avec l'apparition d'une puberté physiologiquement normale et se termine lorsque l'identité et le comportement adulte sont acceptés (2). L'OMS a stratifié cette période de changement en trois séquences :

- L'adolescence précoce (10-13 ans) se caractérise par une explosion de croissance et les débuts de la maturité sexuelle. Les jeunes commencent à penser de manière abstraite.
- Au milieu de l'adolescence (14-15 ans), les principaux changements physiques sont terminés. La personne développe un sens plus aigu de l'identité et se relie plus fortement à son groupe pair, bien que les familles restent généralement importantes. La pensée devient plus réfléchie.
- Dans l'adolescence tardive (16-19 ans), le corps prend sa forme adulte tandis que la personne a désormais une identité distincte, avec des idées et des avis plus arrêtés (1).

---

\* Clinique gynécologique (Pr Hocké), hôpital Saint-André, CHU Bordeaux; service de gynécologie-obstétrique (Dr Bauer), hôpital Saint-Louis, La Rochelle; cabinet de gynécologie, La Rochelle.

Près d'un cinquième de la population mondiale est composé d'adolescents âgés de 10 à 19 ans. Selon les résultats officiels du dernier recensement, il y avait en 2007 en France 7 689 795 adolescents, dont 1 817 766 filles âgées de 10 à 14 ans et 1 935 482 filles âgées de 15 à 19 ans (<http://recensement.insee.fr>).

Cet exposé porte sur l'impact mammaire des hormones sexuelles thérapeutiques à l'adolescence. Les trois principales situations dans lesquelles l'impact mammaire de ces thérapeutiques peut être envisagé dans ce cadre nous paraissent être les traitements hormonaux de féminisation (THF), la contraception orale œstroprogestative et l'approche thérapeutique hormonale de quelques anomalies mammaires.

### **Traitements hormonaux de féminisation : l'exemple du syndrome de Turner**

Le syndrome de Turner (ST) est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X et affectant 1 nouveau-né de sexe féminin sur 2 500 (3, 4). Le tableau clinique associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne. C'est sur le résultat du caryotype, confronté à un phénotype variable selon l'âge, que repose l'affirmation du diagnostic. Le caryotype doit porter sur une analyse de 20 cellules (5) au minimum et mieux de 30 cellules (3). Le caryotype retrouve soit une monosomie X avec un caryotype 45,X0 dans environ 50 % des cas (3), soit un caryotype 46,XX avec des anomalies de structure d'un chromosome X (par exemple isochromosome X, délétion du bras court de l'X, délétion du bras long de l'X, chromosome en anneau), soit une mosaïque de formule variable, avec 2 ou plusieurs lignées cellulaires. Les patientes avec un caryotype 45,X0/46,XX ou 45,X0/47,XXX sont les plus susceptibles de présenter une puberté spontanée et peuvent même, exceptionnellement, être fertiles (5). Les patientes avec une délétion du bras court de l'X(Xp-), qui inclut le gène *SHOX*, présentent plus fréquemment une petite taille et d'autres anomalies squelettiques associées, mais un risque plus faible de défaillance ovarienne. Les patientes avec une délétion distale du bras long Xq24 présentent fréquemment une aménorrhée primaire ou secondaire (4). Toutefois, il n'est pas possible de prédire le phénotype à partir d'un caryotype donné chez les patientes présentant un syndrome de Turner (5). La présence de matériel chromosomique Y dans une mosaïque du type 45,X0/46,XY, qui représente environ 5 % des sujets, génère un surrisque de gonadoblastome évalué entre 7 et 30 % (5), soit en moyenne 12 % (4), et oblige à discuter une gonadectomie bilatérale prophylactique (5).

Dans le ST, la migration des cellules germinales dans les crêtes génitales se fait normalement et le développement ovarien est normal jusqu'au 3<sup>e</sup> mois intra-utérin. À partir du 5<sup>e</sup> mois, la régression des gonocytes est telle que le capital germinal est épuisé à la naissance ou très rapidement après (4). L'impact sur le développement mammaire est donc majeur.

### **Développement mammaire spontané**

Dans la majorité des cas de ST, il n'y a pas de développement mammaire du fait d'un impubérisme complet avec aménorrhée primaire. Toutefois, chez 10 à 15 % des patientes, une activité ovarienne peut permettre le début du développement des seins, le plus souvent jusqu'au stade S2, avant de s'arrêter rapidement. Cette puberté spontanée se rencontre habituellement avec une formule de mosaïque 45, X0/46, XX, avec toutes les modifications possibles de la structure de l'X (6, 7). Un développement des seins S2 ne peut toutefois pas être retenu comme le témoin d'une puberté qui se déroulera normalement.

### **Développement mammaire sous traitement**

#### **Traitement par hormone de croissance**

Sous traitement par hormone de croissance, une puberté spontanée peut apparaître et un développement spontané des seins peut se faire, comme dans 34,1 % des 818 cas ayant fait l'objet d'une analyse rétrospective internationale multicentrique (7).

#### **Traitement hormonal de féminisation**

L'absence de développement pubertaire lié à l'insuffisance ovarienne est, avec la petite taille, le signe clinique le plus fréquent de ST, bien que jusqu'à 30 % des patientes avec ST puissent présenter un début de développement pubertaire et 5 % une grossesse spontanée (4).

Le THF comporte deux étapes: la première est le traitement de féminisation proprement dit; la seconde est un traitement hormonal substitutif (THS) entretenant cette féminisation.

- Traitement de féminisation proprement dit

Le début du traitement de féminisation se fait actuellement lorsque l'âge chronologique a atteint 12-13 ans et/ou un âge osseux autour de 11 ans (3) et selon le concept que, administrés à faible dose, les œstrogènes permettent d'améliorer la vitesse de croissance pendant la première année de traitement sans compromettre la taille finale (4). L'induction de la puberté est réalisée par de faibles doses d'œstrogènes. De nombreuses formes thérapeutiques des œstrogènes sont disponibles, aussi bien par voie orale que par voie parentérale, et ont été utilisées dans cette indication. Les doses d'initiation se font habituellement en débutant avec le dixième de la dose de substitution chez l'adulte, progressivement augmenté pendant 2 à 4 ans. Les 2 µg/jour d'éthinyl-œstradiol per os, que l'on retrouve dans la littérature, sont désormais supplantés par l'œstradiol naturel, à doses équivalentes, par voie orale, per- ou transcutanée selon le choix de la jeune fille, de ses parents et de son médecin et selon les divers problèmes cardio-vasculaires et/ou métaboliques auxquels elle peut être confrontée.

La petite dose d'initiation est maintenue tant que l'on souhaite un développement des seins et de l'utérus sans accélération de la maturation osseuse, soit durant au moins 2 ans lorsque le problème statural est au premier plan (8). Le protocole national de diagnostic et de soins du ST (3) recommande le 17  $\beta$  œstradiol par voie orale à la dose de 0,2 mg/jour ou 0,4 mg un jour sur deux, ce qui représente 5  $\mu$ g/jour pour l'œstradiol en patch transdermique et 0,15 mg/jour pour l'œstradiol en gel percutané (8). Il est à noter que l'utilisation des œstrogènes par voie transcutanée/parentérale pourrait, à partir de considérations théoriques (9) et de résultats cliniques (10), apporter un bénéfice supplémentaire sur la taille définitive.

La reproduction des étapes de la puberté physiologique se fait en augmentant la dose par paliers successifs, en s'adaptant à la tolérance et à la réponse individuelle, pour arriver au THS de type adulte en 4 à 5 ans (8), par exemple à 0,4 mg/jour de 17  $\beta$  œstradiol après 12 à 24 mois, puis, lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm par an, 1 mg/jour puis 2 mg/jour. Pour permettre un développement utérin satisfaisant, il semble souhaitable de différer l'addition de la progestérone les deux premières années d'œstrogénothérapie ou jusqu'à ce qu'apparaissent les premières métrorragies. Compte tenu des effets connus de l'œstrogénothérapie sur le risque de cancer de l'endomètre, un progestatif aussi neutre que possible sur le plan métabolique sera prescrit pendant 12 à 14 jours consécutifs à partir de la deuxième année de traitement. L'adjonction d'un progestatif est cependant possible à partir d'une dose de 17  $\beta$  œstradiol de 0,8 mg par jour, ou en cas de survenue de métrorragies sous œstrogènes à faibles doses (3). Si une hémorragie de privation hormonale est induite, ce progestatif sera poursuivi de façon séquentielle du 14<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle, retrouvant les modalités d'un traitement hormonal de la ménopause, ici véritablement substitutif.

Le protocole national de diagnostic et de soins du ST de la Haute Autorité de santé précise que: "L'absence de développement des seins après 3 mois de traitement par œstrogènes ou une progression insuffisante du développement mammaire conduiront à proposer une augmentation des doses plus rapidement que dans le schéma thérapeutique proposé. Il est souhaitable de ne pas attendre plus de 3 ans d'œstrogénothérapie seule pour introduire les progestatifs, sauf si la dose d'œstradiol prescrite reste faible ( $\leq$  0,4 mg/j). L'introduction des progestatifs peut alors être retardée et pourra être débutée même si la dose d'œstradiol n'atteint pas encore 2 mg/jour. Si l'hypogonadisme est reconnu après l'âge pubertaire, la phase d'œstrogénisation initiale pourra être raccourcie à 6 mois." (3)

- Traitement hormonal substitutif

Le THS est institué lorsque l'induction de la puberté est terminée et que la patiente est arrivée à la fin de sa croissance, en respectant les contre-indications, en particulier ici les antécédents thrombo-emboliques et en soulignant l'importance de le poursuivre jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (3). L'œstrogène, quelle que soit la voie d'administration, est habituellement donné du 1<sup>er</sup> au 25<sup>e</sup> jour du mois inclus, le progestatif du 14<sup>e</sup>

au 25<sup>e</sup> jour du mois inclus, l'hémorragie de privation hormonale survenant dans l'intervalle thérapeutique. Pour le THS, la dose d'œstradiol recommandée est de 2 mg/jour pour l'œstradiol oral, 50 µg/jour pour l'œstradiol par patch transdermique, et 1,5 mg/jour pour l'œstradiol en gel percutané du 1<sup>er</sup> au 25<sup>e</sup> jour du mois (8). Il est important de tenir compte des variations individuelles de la biodisponibilité de ces produits.

En France, les progestatifs les plus utilisés sont la dydrogestérone et l'acétate de chlormadinone. L'adhésion à la thérapeutique est souvent meilleure par la prescription d'une spécialité associant de façon fixe œstradiol et progestatif. Compte tenu des résultats des études épidémiologiques concernant la ménopause, il paraît prudent d'éviter l'acétate de médroxyprogestérone et les dérivés norstéroïdes chez ces patientes turnériennes. De même, il a été proposé de prendre le relais avec une contraception œstroprogestative minidosée, mais se pose alors la question de l'impact métabolique à long terme, le ST s'accompagnant fréquemment d'une intolérance au glucose et d'un risque majoré d'hypertension. La pilule œstroprogestative n'a pas d'indication comme traitement substitutif; cependant, en l'absence de contre-indication à l'éthinyl-œstradiol, elle peut être utilisée à l'adolescence si elle permet, par l'image de féminité ou de normalité qu'elle représente, une meilleure compliance au traitement, a fortiori si la jeune femme a présenté un développement pubertaire spontané, mais son utilisation sera limitée dans le temps (3, 8).

### **Effets mammaires du traitement hormonal de féminisation**

Lors du traitement de féminisation et selon la description de Thibaud (8), les faibles doses d'œstrogènes d'abord prescrites isolément font apparaître le bourgeon mammaire, puis le développement des seins sera progressif, atteignant le plus souvent le stade S2 de Tanner après 6 mois, le stade S3 à la fin de la première année, et le stade S4 à la fin de la deuxième année. Le développement mammaire s'achève au bout de la deuxième à troisième année du THS prescrit après la fin de l'induction pubertaire. Le développement des seins est satisfaisant chez la majorité des jeunes filles, comparable à celui de la population générale. Toutefois, celles qui présentent une malformation thoracique marquée avec thorax en bouclier, écartement et hypoplasie mamelonnaire auront souvent une hypotrophie mammaire.

Pendant la phase d'induction pubertaire, œstrogénique pure au début, la surveillance se fera principalement sur la courbe de croissance, la maturation osseuse, la mesure du poids et de la tension artérielle, le développement et la sensibilité mammaires, les dimensions de l'utérus et de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie, ainsi que la densité minérale osseuse (3, 8). La surveillance du THS sera ensuite instituée de façon classique, en gardant en mémoire que ces patientes peuvent présenter n'importe quelle pathologie mammaire, les éventuelles mastodynies étant corrigées par l'adaptation de l'équilibre œstroprogestatif. Concernant le risque de cancer du sein, les données sont rassurantes: chez les femmes avec une mosaïque 45,X0/46,XX, le risque n'est pas significativement différent de celui de la population générale; chez les patientes de caryotype 45,X0 et des

autres types de mosaïque 45, X0, le risque est même significativement diminué (RR = 0,3 [0,2-0,6]), avec un suivi moyen de 17 années par patiente (11). Malheureusement, dans cette étude, on ne dispose d'aucune information sur le traitement hormonal. Dans un travail spécialement dédié à cette question et rapportant le suivi de 62 patientes avec ST ayant reçu un traitement hormonal pendant plus de 25 ans, voire pendant plus de 30 ans pour certaines, aucun cancer du sein n'a été diagnostiqué chez les femmes régulièrement suivies, cliniquement et par mammographie, depuis l'âge de 35 à 40 ans (12).

## **Impact mammaire de la contraception orale œstroprogestative**

L'âge moyen au premier rapport sexuel en France est actuellement de 17,6 ans pour les filles et 17,2 ans pour les garçons (<http://www.ined.fr>), un quart des adolescentes ayant déjà eu un rapport à 16 ans, les trois quarts d'entre elles à 19 ans. Les adolescentes viennent au deuxième rang de l'utilisation de la pilule en France après les 20-25 ans, 50 % prenant la pilule (13).

Dès 15-19 ans, la contraception hormonale utilisable chez l'adolescente peut se présenter sous diverses formes bien connues, dont une revue récente vient d'être publiée en français (14). Selon l'enquête déjà citée (13), sur les 151 jeunes filles de la tranche d'âge 15-19 ans interrogées, les effets indésirables allégués associés à la prise de pilule sont une prise de poids (33 %), des troubles des règles (23 %) et des douleurs mammaires (19 %), 54 % étant cependant très satisfaites de leur pilule, 42 % assez satisfaites et 4 % peu ou pas satisfaites.

### **Contraception orale et risque de cancer du sein dans la population générale**

La fréquence du cancer du sein, la variation possible de la vulnérabilité mammaire selon l'âge, et la très large prescription de la contraception œstroprogestative – qui semble être la meilleure méthode de contraception pour les adolescentes par son efficacité, ses très rares contre-indications à cet âge, son respect de la spontanéité de la vie sexuelle et ses effets bénéfiques sur la correction de la dysménorrhée et des ménorragies, la régularisation du cycle menstruel et, pour certaines spécialités, la correction de l'acné et des signes d'hyperandrogénie – font que cette question a fait l'objet de très nombreuses études et qu'elle reste débattue, même après la publication de la méta-analyse du *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (CGHFBC) [15]. Les résultats de cette méta-analyse, qui a regroupé les données de 54 études épidémiologiques concernant l'utilisation de la contraception orale chez 53 297 femmes atteintes d'un cancer du sein comparées à 100 239 femmes indemnes, sont bien connus.

L'âge au début de la contraception orale semble être un facteur déterminant, le risque de cancer du sein paraissant d'autant plus marqué que l'âge à la première utilisation a été précoce, avec un  $RR \pm DS = 1,22 \pm 0,044$  en cas de prise avant l'âge de 20 ans et un  $RR \pm DS = 1,59 \pm 0,093$  pour les utilisatrices actuelles. De plus, les femmes utilisatrices actuelles ou récentes de la pilule qui ont commencé dans les 5 ans suivant leur ménarche

ont un  $RR \pm DS = 1,27 \pm 0,095$ . Pour les femmes qui ont stoppé l'usage de la pilule depuis 5 ans ou plus, la prise précoce de la contraception orale par rapport à la ménarche ne modifie pas le risque relatif:  $RR \pm DS = 0,88 \pm 0,105$ . Aucune modification de risque n'est mise en évidence en fonction de la composition de la contraception, mais il faut souligner que cette étude ne comporte pas d'informations sur les pilules actuellement utilisées. Le CGHFBC retrouve le même schéma de risque, que la contraception orale ait été prise par une nullipare ou qu'elle ait été prise avant ou après la naissance du premier enfant. Il n'y a pas d'augmentation du risque relatif associée à un antécédent familial de cancer du sein ou à un antécédent personnel de biopsie mammaire pour mastopathie bénigne non proliférante. Il est généralement admis que l'incidence des mastopathies bénignes est inversement proportionnelle à la dose du progestatif inclus dans une pilule (16). La méta-analyse du CGHFBC ne relève pas d'augmentation du risque relatif de cancer du sein chez les patientes ayant pris une contraception orale après le diagnostic d'une mastopathie bénigne, lorsque la pilule a été débutée après l'âge de 20 ans. Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer ce risque lorsque la pilule a été débutée avant l'âge de 20 ans. Après confirmation histologique de la bénignité et sous réserve d'une surveillance attentive, il est actuellement consensuel (16) qu'une mastopathie bénigne n'est pas une contre-indication à la prise d'œstroprogestatifs, à l'exception des lésions proliférantes, en particulier atypiques, fort heureusement exceptionnelles à cet âge et qui seront discutées au cas par cas.

Depuis la publication de la méta-analyse du CGHFBC, des travaux complémentaires ont été publiés. Il faut souligner que les modalités d'utilisation de la contraception orale chez les femmes jeunes ont beaucoup évolué et que le résultat des études épidémiologiques récentes suggère une susceptibilité particulière du tissu mammaire avant la différenciation réalisée par la première grossesse menée à terme.

De façon rassurante, Marchbanks et al. (17), analysant plus de 2 500 femmes qui avaient débuté l'utilisation de la contraception orale avant l'âge de 20 ans, retrouvent un risque relatif de cancer du sein dans cette situation similaire à celui des femmes qui ont débuté la pilule en étant plus âgées:  $RR = 1,0$  (0,6-1,5) pour les femmes de 35-44 ans ayant débuté la pilule avant l'âge de 15 ans;  $RR = 1,1$  (0,8-1,4) pour celles ayant débuté entre 15 et 19 ans;  $RR = 0,9$  (0,7-1,2) pour celles ayant débuté entre 20 à 24 ans. Cette étude confirme par ailleurs que l'utilisation de la contraception orale n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein, que la femme soit de race blanche ou de race noire et qu'il y ait un antécédent familial de cancer du sein ou non, les résultats étant ajustés sur l'âge, l'âge à la ménarche, l'âge à la première grossesse, la parité, l'indice de masse corporelle et le statut par rapport à la ménopause. Par ailleurs, Althuis et al. (18) ont montré que, comparées aux non-utilisatrices, les femmes de 20 à 40 ans qui ont utilisé une pilule contenant plus de 35 µg d'éthinyl-œstradiol ont un risque relatif plus important que celles qui ont utilisé une pilule plus faiblement dosée (1,99 versus 1,27;  $p < 0,01$ ). Portant sur très peu de cas dans chaque sous-groupe, les résultats de cette étude cas-contrôle demandent confirmation.

Kahlenborn et al. (19), dans une méta-analyse consacrée à l'analyse du risque de cancer du sein avant la ménopause et lié à la contraception orale, retrouvent une augmentation globale du risque (OR = 1,19 [1,09-1,29]). Chez les femmes ayant accouché, il existe un surrisque pour l'utilisation d'œstroprogestatifs avant la première grossesse menée à terme (OR = 1,44 [1,28-1,62]) plutôt qu'après (OR = 1,15 [1,06-1,26]), en particulier pour une utilisation durant 4 ans ou plus (OR = 1,52 [1,26-1,82]).

La contraception orale pourrait donc avoir un effet promoteur et pourrait également laisser la glande mammaire plus longtemps indifférenciée et la rendre plus sensible à l'action de divers carcinogènes. Le fait que l'augmentation du risque de cancer du sein dans la population générale se fasse rapidement après le début de la contraception orale, qu'elle reste stable avec la durée de prise, et qu'elle tende à revenir à la normale 10 ans après l'arrêt des œstroprogestatifs est compatible avec le concept classique de promotion d'une tumeur préalablement déjà initiée. Selon un calcul théorique (15), le nombre estimé de cancers du sein attendus entre le début de l'utilisation de la pilule prise de l'âge de 16 ans à l'âge de 19 ans et les 10 ans qui suivent son arrêt serait de 4,5 pour 10 000. Chez les non-utilisatrices, le chiffre attendu serait de 4 pour 10 000. On voit donc qu'il s'agit d'un excès de risque limité, d'autant que les cancers mis en évidence sont cliniquement moins évolués. L'introduction de la notion du rapport bénéfice/risque amène à rappeler que si la relation entre contraception orale et risque de cancer du col demeure controversée, les effets protecteurs de la prise d'œstroprogestatifs sur le risque d'apparition d'un cancer de l'ovaire sont bien documentés en population générale. Il en est de même pour le risque de cancer de l'endomètre. Rappelons les conclusions de l'IARC-WHO (20): la contraception orale œstroprogestative a été classée dans le groupe 1, c'est-à-dire agent cancérigène chez l'homme, en même temps que conférant une protection efficace contre le cancer de l'endomètre et de l'ovaire.

### **Contraception orale et risque de cancer du sein en cas de mutation BRCA1/BRCA2**

Les risques cumulatifs de présenter un cancer du sein et/ou de l'ovaire pour une femme porteuse de mutation *BRCA1/BRCA2* ont été réévalués récemment. Pour une femme porteuse de mutation *BRCA1*, le risque cumulatif de présenter un cancer du sein à l'âge de 70 ans est de 65 % et le risque de cancer de l'ovaire est de 39 %; pour une mutation *BRCA2*, le risque est de 45 % et 11 % respectivement (21). Pour Chen et al. (22), ce risque de cancer du sein est de 57 % pour une femme porteuse de mutation *BRCA1* et de 49 % pour *BRCA2*; le risque de cancer ovarien est de 40 % et 19 % respectivement. Pour ces auteurs, une femme âgée de 20 ans a un risque de 1,8 % de présenter un cancer du sein à l'âge de 30 ans, de 12 % à l'âge de 40 ans si elle est porteuse de mutation *BRCA1*; en cas de mutation *BRCA2*, le risque est de 1 % à 30 ans et de 7,5 % à 40 ans (22). Les risques de cancer ovarien sont respectivement de 1 % à 30 ans et 3,2 % à 40 ans pour les porteuses de la mutation *BRCA1*, et de 0,19 % à 30 ans et 0,7 % à 40 ans pour les porteuses de mutation *BRCA2* (22).



Il est déjà bien difficile d'apprécier l'impact de la contraception orale sur le risque de cancer du sein dans la population générale, d'autant que de plus en plus de travaux s'intéressent aux facteurs in utéro et environnementaux du risque mammaire ultérieur. La question de savoir si l'utilisation de la contraception orale majore le risque spontané déjà très important de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutation *BRCA1/BRCA2* est encore plus complexe. Ursin et al. (23) avaient suggéré cette hypothèse dans un travail préliminaire, une base biologique pouvant être apportée par la constatation que chez les femmes porteuses de la mutation *BRCA1*, on retrouve un pourcentage très important de lobules de type 1, les moins différenciés, qu'elles aient été enceintes ou pas, alors que chez des femmes non porteuses, l'évolution se fait vers une augmentation progressive du nombre des lobules de type 3, bien différenciés, particulièrement après la première grossesse (24). Hilakivi-Clarke (24) fait donc l'hypothèse qu'une interaction entre un niveau élevé d'imprégnation aux œstrogènes et un gène *BRCA1* non fonctionnel pourrait être responsable de la présence persistante d'un grand nombre de lobules de type 1 chez les patientes porteuses de la mutation, une autre possibilité étant que la mutation d'un seul des gènes *BRCA1* soit suffisante pour empêcher la différenciation normale du sein au cours de la grossesse. Cette différenciation rend compte de la diminution du risque de cancer du sein dans la population générale pour une grossesse survenue précocement (24).

Bien que la majorité des cancers du sein associés à une mutation *BRCA1* n'exprime pas de récepteurs œstrogéniques, les facteurs qui influencent chez ces patientes le taux des hormones endogènes paraissent modifier le risque de cancer du sein. D'un côté, la castration diminue le risque; d'un autre côté, la grossesse semble l'augmenter (25). Narod et al. (25) ont tenté de répondre à la question du risque de cancer du sein chez ces patientes sous contraception orale, en recrutant à travers 52 centres répartis dans 11 pays 891 paires de femmes porteuses de la mutation *BRCA1* et 330 paires de femmes *BRCA2*. Parmi les porteuses de la mutation *BRCA2*, l'utilisation d'une contraception orale n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein (OR = 0,94 [0,72-1,24]). Pour les femmes porteuses de la mutation *BRCA1*, l'usage de la contraception orale est associé à une petite augmentation du risque relatif de cancer du sein (OR = 1,20 [1,02-1,04]). Quand les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* qui n'ont jamais utilisé de contraception orale sont comparées à celles qui l'ont utilisée pendant au moins 5 ans, ces dernières ont une augmentation du risque relatif de cancer du sein plus marquée (OR = 1,33 [1,11-1,60]). Cette augmentation se retrouve aussi chez celles qui ont utilisé la contraception orale avant l'âge de 30 ans (OR = 1,29 [1,09-1,52]), dont le cancer du sein a été diagnostiqué avant l'âge de 40 ans (OR = 1,38 [1,11-1,72]) ou qui ont commencé à utiliser la contraception orale avant 1975 (OR = 1,42 [1,17-1,75]). À l'inverse, Milne et al. (26) ont publié que l'utilisation de la contraception orale pendant au moins 12 mois était associée à une diminution du risque de cancer du sein pour les porteuses de mutation *BRCA1* (OR = 0,22 [0,10-0,49];  $p < 0,001$ ) mais pas pour celles porteuses d'une mutation *BRCA2* (OR = 1,02 [0,34-3,09]). Plus récemment encore,

en cas de mutation *BRCA1*, Haile et al. (27) ne retrouvent pas de modification significative du risque de cancer du sein avant 50 ans en cas d'utilisation de la contraception orale. Pour les porteuses de mutation *BRCA2* seulement, ils retrouvent une élévation du risque pour une utilisation durant au moins 5 ans (OR = 2,6 [1,08-3,94]), que la première prise date d'avant ou après 1975. Ces auteurs suggèrent donc d'importantes différences dans le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutation *BRCA1* ou *BRCA2*, tout en faisant appel à des travaux complémentaires. De précieuses informations viennent d'être publiées par l'analyse rétrospective d'une cohorte de 1 593 femmes porteuses de mutation *BRCA1/BRCA2* dans le cadre de l'*International BRCA1/2 Carrier Cohort Study* (IBCCS), qui inclut la cohorte française GENEPSO (28). Dans cette cohorte, 73 % des femmes avaient utilisé une contraception orale. Chez ces patientes, le risque relatif de cancer du sein est augmenté à la fois en cas de mutation *BRCA1* (HR = 1,47 [1,13-1,91]) et *BRCA2* (HR = 1,49 [0,82-2,70]). Ce risque relatif n'est pas modifié par le temps depuis l'arrêt de l'utilisation de la contraception, l'âge ou l'année de début. Par contre, une utilisation prolongée et tout particulièrement supérieure à 4 ans avant la première grossesse menée à terme est associée à une augmentation de risque à la fois pour les porteuses de mutation *BRCA1* (HR = 1,49 [1,05-2,11]) et *BRCA2* (HR = 2,58 [1,21-5,49]), alors que la diminution de risque après l'arrêt de la contraception orale telle qu'elle est retrouvée dans la population générale (15) ne peut pas être confirmée dans cette étude. Les auteurs concluent que les résultats actuellement disponibles doivent être considérés avec précaution et que l'information à donner aux patientes doit soigneusement peser l'éventuel bénéfice ovarien par rapport au risque mammaire. Ces résultats retrouvent les conclusions de l'expertise collective française qui avait considéré que la contraception orale, dans l'état actuel des connaissances, n'était pas contre-indiquée chez les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire, mais ne pouvait pas être considérée comme un outil de chimioprévention en soi (29), tout en soulignant que "dans ce domaine, plus encore qu'ailleurs, il est fondamental de respecter le choix des individus et de les faire participer aux décisions médicales".

## **Approche thérapeutique hormonale des principales anomalies mammaires à l'adolescence**

---

Cette approche repose sur des avis d'experts ou sur de courtes études de faible niveau de preuve, dans une "zone grise" de l'*evidence-based medicine*.

### **Mastodynie**

Devant une mastodynie préalable à toute thérapeutique hormonale, une fois le diagnostic confirmé et une fois son caractère isolé affirmé, si la jeune femme souhaite une contraception, une pilule combinée à climat progestatif pourra être proposée, éventuellement associée à du Progestogel® dont la fonction placebo est par ailleurs

précieuse chez ces jeunes filles souvent "stressées". Si les douleurs sont moins intenses et s'il n'y a pas désir de contraception, c'est cette option qui sera adoptée en premier. Signalons que la consommation d'alcool et de jus de pamplemousse peut majorer la biodisponibilité des œstrogènes et favoriser les mastodynies.

## **Adénofibrome**

### **Traitement de la forme typique**

Dans 80 % des cas, l'adénofibrome est unique et le plus souvent d'une taille inférieure à 3 cm. À cet âge, devant un adénofibrome isolé, le praticien a trois solutions : surveiller, tenter un traitement médical, ou poser une indication chirurgicale. Quelle que soit la solution retenue, le choix des mots et le poids des informations tiendra le plus grand compte de l'inquiétude toujours sous-jacente chez une adolescente, en proie à l'angoisse d'être anormale. Un essai de traitement médical est envisageable lorsque l'examen clinique et l'examen échographique mammaire (+/- cytoponction) sont compatibles avec le diagnostic d'adénofibrome de moins de 3 cm, d'apparition récente et dans un tableau clinique évoquant une hyperœstrogénie relative. On pourra tenter un traitement progestatif antigonadotrope à forte dose du 5<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle ou 21 jours sur 28, norprégnane ou norstéroïdien, seul ce dernier étant efficace pour certains (30), mais en cours de retrait du marché. En cas d'évolution favorable, le traitement sera poursuivi durant 6 à 12 mois, puis relayé par une complémentation progestative en deuxième phase de cycle ou, en cas de souhait de contraception, par la prescription d'une pilule fortement antigonadotrope à climat progestatif. On se souviendra que les effets secondaires dermatologiques et métaboliques sous norstéroïdes (acné, prise de poids...) et les troubles du cycle sous norprégnanes (aménorrhée, métrorragies...) sont toujours très mal tolérés à l'adolescence et qu'à cet âge, l'effet contraceptif réel de ces molécules n'a jamais été évalué de façon valide. Un antécédent d'adénofibrome opéré n'est pas une contre-indication à la contraception œstroprogestative. Quand un adénofibrome est en place, c'est-à-dire qu'il ne répond pas aux critères de la nécessité d'une exérèse chirurgicale, les œstroprogestatifs ne sont pas contre-indiqués. La surveillance régulière se fera à l'occasion de la surveillance gynécologique habituelle de la patiente sous contraception orale. Si un adénofibrome survient chez une femme sous œstroprogestatif combiné minidosé, on pourra soit tenter un traitement médical progestatif selon les modalités déjà décrites, soit recourir à une spécialité à climat plus progestatif et s'adapter en fonction de l'évolution.

Les micropilules progestatives pures sont déconseillées car elles créent le plus souvent un état d'hyperœstrogénie iatrogène. Quand il existe une contre-indication à la prescription d'une contraception orale œstroprogestative, on peut tenter de prescrire une micropilule en complétant la prescription par un progestatif du 14<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle. La contraception d'urgence, qu'il faudra toujours expliquer à la jeune fille, n'est bien sûr pas contre-indiquée par l'existence d'un adénofibrome.

### **Traitement des formes cliniques**

Si l'adénofibrome géant et l'adénofibrome de type juvénile relèvent d'une chirurgie d'exérèse, l'adénofibromatose, qui se définit comme la présence d'adénofibromes multiples, unis ou bilatéraux, synchrones ou successifs, et qui s'observe dans 10 à 20 % des cas d'adénofibromes, plus volontiers chez les jeunes filles de race noire, avec une possible prédisposition familiale, peut faire l'objet d'une proposition de traitement médical. L'enjeu est d'être le moins agressif possible, en se souvenant que tout adénofibrome de taille supérieure à 4 cm ou d'évolution rapide sera enlevé : pour la patiente parce qu'il est gênant, pour le médecin par crainte d'une tumeur phyllode, d'autant que des tumeurs phylloides de plus ou moins haut grade ont été observées au cours de l'évolution des adénofibromatoses de la femme jeune avec, dans ce cas, un temps de doublement souvent inférieur à 3 mois. L'association d'un progestatif norstéroïde (lynestrérol), ajusté pour maintenir le taux d'œstradiol à un niveau inférieur ou égal à 60 pg/ml, et du tamoxifène en continu a été proposée (30), hors AMM, dans les cas sévères, après avis médical collégial et information exhaustive de la patiente et de sa famille, pour permettre d'éviter une chirurgie délabrante par tumorectomies multiples, les résultats s'observant généralement en quelques semaines à quelques mois. Le retrait probable des progestatifs norstéroïdes rend cette proposition potentiellement caduque, tout autant que l'extension du principe de précaution à l'utilisation du tamoxifène dans cette indication, compte tenu des incertitudes, notamment endométriales, à long terme.

### **Hypermastie**

À côté de l'hypertrophie constitutionnelle, volontiers associée à une surcharge pondérale, qui ne relève pas d'un traitement hormonal, l'hypertrophie juvénile ou virginale, typique de cet âge où elle apparaît dans la période pubertaire et évolue de façon rapide voire explosive, peut faire l'objet d'un essai de traitement hormonal préalable à une plastie chirurgicale (31).

### **Hypomastie**

Aucun traitement hormonal des hypomasties n'est licite.

## **Conclusion**

---

Quel que soit le motif de consultation mammaire d'une adolescente, le praticien doit s'adapter à la situation de façon souple et rassurante, la pathologie maligne étant rarissime à cet âge (32). Associé au traitement par l'hormone de croissance et au soutien psychologique grâce à une bonne relation jeune fille/parents/médecin, le THF permet de transformer la vie des jeunes patientes turnériennes. Associée à une information sur la prévention des maladies transmises par voie sexuelle et sur les risques liés au tabac et à l'alcool, la demande contraceptive d'une adolescente trouvera le plus souvent une solution adaptée à son souhait et aux nécessités médicales. Les résultats des études

épidémiologiques concernant la prise précoce de la pilule et le risque de cancer du sein sont bien sûr à garder en mémoire, mais ils ne justifient pas de modifier des habitudes de prescription dont les bénéfices sont solidement établis actuellement. Dans ce domaine comme dans l'approche thérapeutique hormonale des problèmes sénologiques à cet âge, des travaux complémentaires sont nécessaires, d'autant que l'évolution constante des spécialités proposées rend précaires les résultats sur lesquels nous sommes obligés de nous appuyer pour remplir à chaque prescription nos obligations éthiques, déontologiques et légales.

## Références bibliographiques

- [1] Organisation mondiale de la santé (OMS). *Services de santé adaptés aux adolescents : un programme pour le changement*. Organisation mondiale de la santé, oct. 2002, <http://dosei.who.in>
- [2] Canadian Paediatric Society. *Age limits and adolescents*. *Paediat Child Health* 2003;8:577.
- [3] Haute Autorité de santé (HAS). *Protocole national de diagnostic et de soins : syndrome de Turner*. *Guide Affection de longue durée*, janv. 2008, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- [4] Bondy CA, for the Turner Syndrome Consensus Study Group. *Clinical practice guideline; care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
- [5] Sybert VP, McCauley E. *Turner's syndrome*. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38.
- [6] Neely EK. *Estrogen for feminization: a review*. In Albertsson-Wikland K, Ranke M; *Turner syndrome in a life-span perspective: research and clinical aspects*. Amsterdam, Elsevier 1995:219-26.
- [7] Price DA, Albertsson-Wikland K. *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* 1993;82(suppl.391):69-74.
- [8] Thibaud E. *Les estrogènes en pédiatrie : indications et résultats*. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition* 2003;5:236-40.
- [9] Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KKY. *Estrogen regulation of growth hormone action*. *Endocr Rev* 2004;25:693-721.
- [10] Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E et al. *Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5197-204.
- [11] Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright A, Jacobs PA, for the UK clinical cytogenetics group. *Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study*. *Lancet Oncol* 2008;9:239-46.
- [12] Bösze P, Toth A, Török M. *Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome*. *N Engl J Med* 2006;355:2599-600.
- [13] Laveissière MN, Pélissier C, Lê MG. *La contraception orale en France en 2001 : résultats d'une enquête par sondage portant sur 3 609 femmes âgées de 15 à 45 ans*. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;3:220-9.
- [14] Robin G, Massart P, Letombe B. *La contraception des adolescentes en France en 2007*. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:951-67.
- [15] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*. *Lancet* 1996;347:1713-27. / Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. *Breast cancer and hormonal contraceptives: further results*. *Contraception* 1996;54(suppl):1S-106S.
- [16] Serfaty D. *Contraception des cas particuliers : mastopathies bénignes et contraception*. In D. Serfaty éd., *Contraception*, Paris, Masson 2007 (3<sup>e</sup> éd.):420-34.

- [17] Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 2002;346:2025-32.
- [18] Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003;88:50-7.
- [19] Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Servers WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-1302.
- [20] WHO-IARC. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol 91, Lyon, 2007.
- [21] Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
- [22] Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-33.
- [23] Ursin G, Henderson BE, Haile RW et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997;57:3678-81.
- [24] Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1 and breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:4993-5001.
- [25] Narod SA, Dubé MP, Klijn J et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
- [26] Milne RL, Knight JA, John EM et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and non-carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:350-6.
- [27] Haile RW, Thomas DC, McGuire V et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-70.
- [28] Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON and the IBCCS collaborating group. *J Clin Oncol* 2007;25:3831-6.
- [29] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D 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.
- [30] Duflos-Cohade C, Kuttann F. Mastopathies bénignes de l'adolescente : expectative ou traitement ? In Sultan C, La puberté féminine et ses désordres, Paris, ed. Eska 2000:237-42.
- [31] Dancey A, Khan M, Dawson J, Peart F. Gigantomastia: a classification and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:493-502.
- [32] Boisserie-Lacroix M, Bokobsa J, Boutet G, Colle M, Hocké C, Le Treut A. *Sénologie de l'enfant et de l'adolescente*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1998.
- [33] Boisserie-Lacroix M, Boutet G. *Sein de l'enfant et de l'adolescente*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic – Urologie – Gynécologie, 34-835-A-10, 2009.