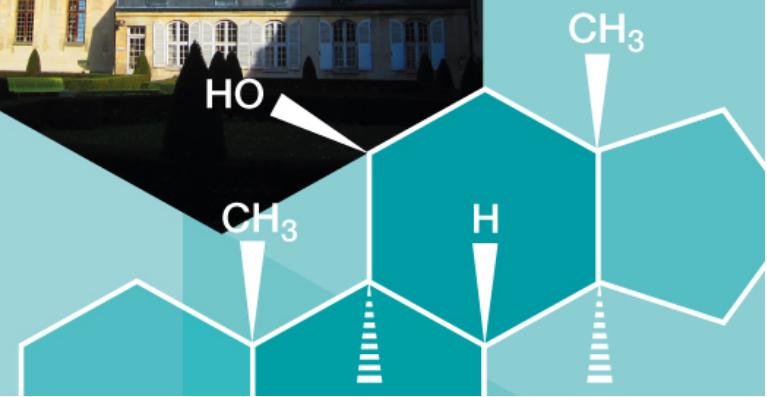


Nouvelles approches diagnostiques génétiques et thérapeutiques des polyadénomatoses mammaires

Philippe Touraine

Virginie Grouthier, Zeina Chakhtoura, Isabelle Tejedor, Vincent Goffin

Service d'endocrinologie et médecine de la Reproduction, Pitié Salpêtrière
Inserm U1151



JOURNÉE
ANNUELLE

4^{ème} ÉDITION



FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

Mercredi
13 décembre
2017

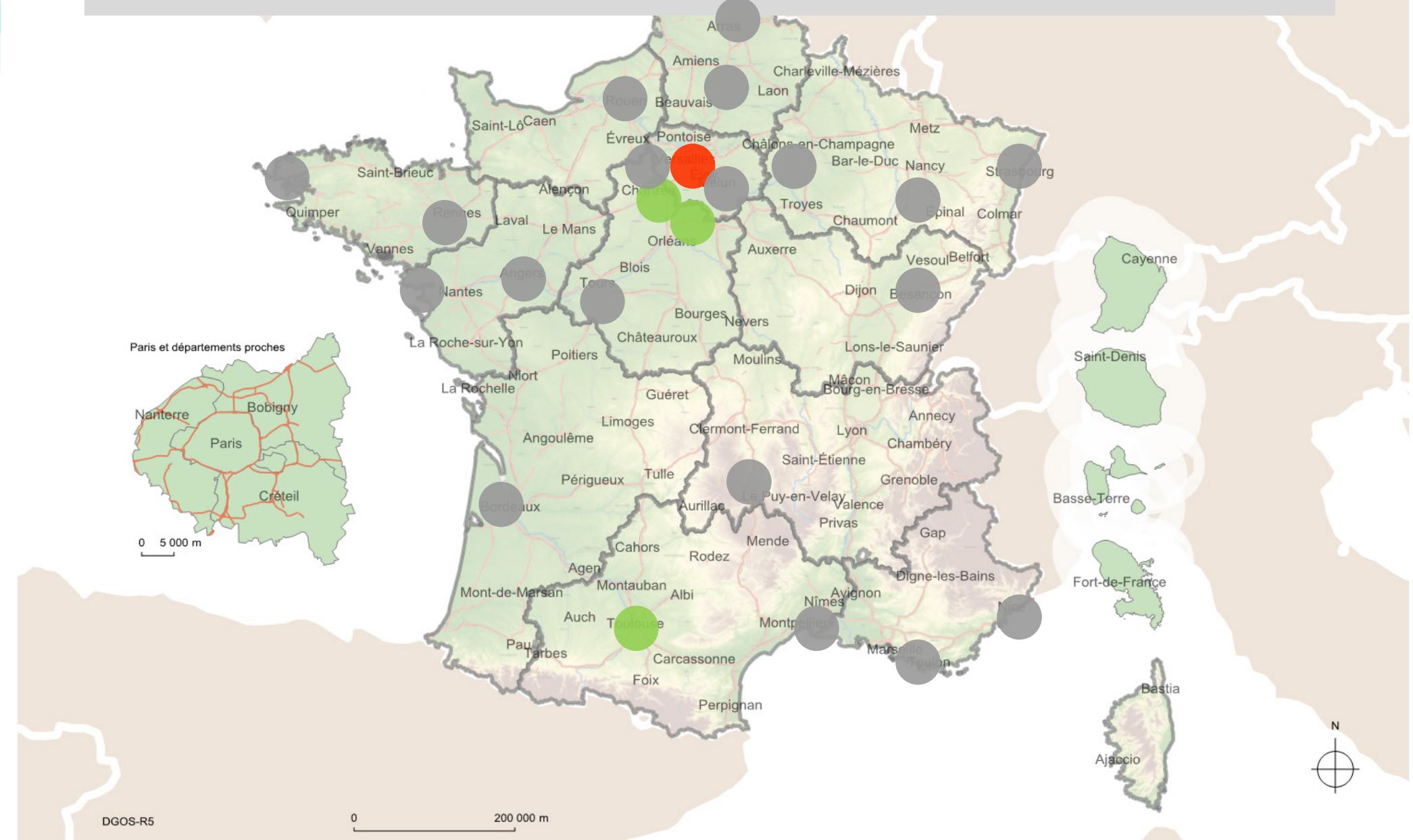


Centre des Pathologies Gynécologiques Rares

- Coordonnateur: Pr Michel Polak, NEM
- 2 centres constitutifs : Toulouse, Dr Catherine Pienkowski (2017)
- PSL: Zeina Chakhtoura, Virginie Grouthier, Isabelle Tejedor, PhT

- Malformations utéro-vaginales révélées à l'adolescence
- Pathologies mammaires bénignes rares
- Retentissement gynécologique des pathologies constitutionnelles de l'hémostase
- Retentissement gynécologique des pathologies chroniques rares: sur la puberté, la fonction ovarienne, l'entrée dans la sexualité, la prescription d'une contraception ou d'un traitement hormonal substitutif

CARTOGRAPHIE DU CRMR « Pathologies gynécologiques Rares »



Site coordonnateur

Sites constitutifs

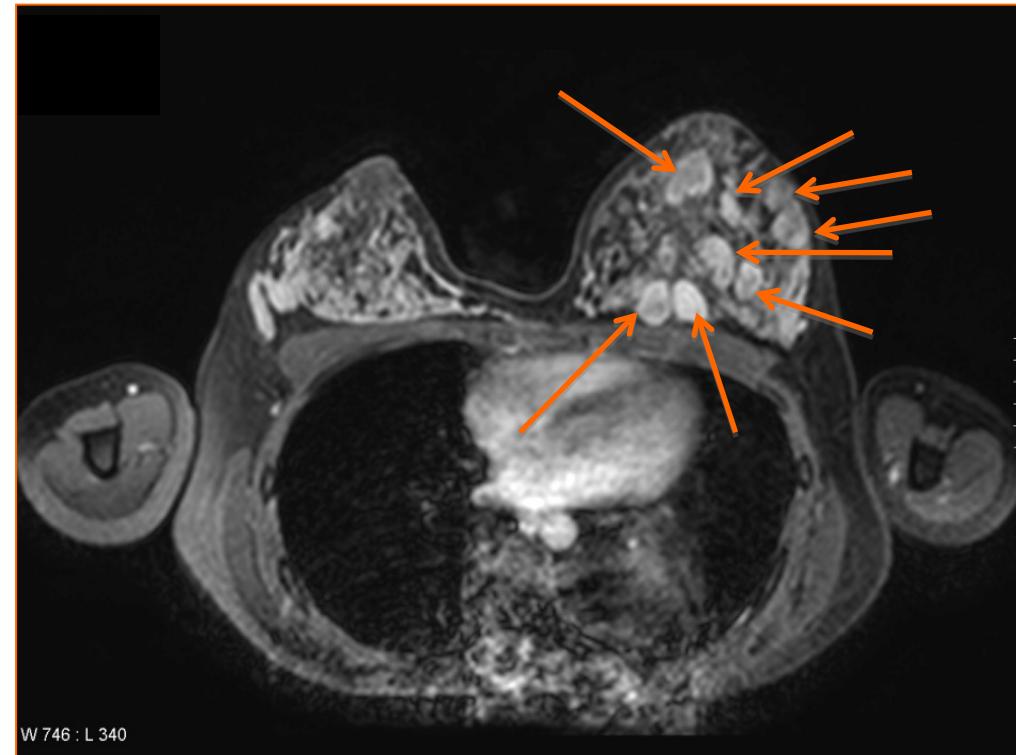
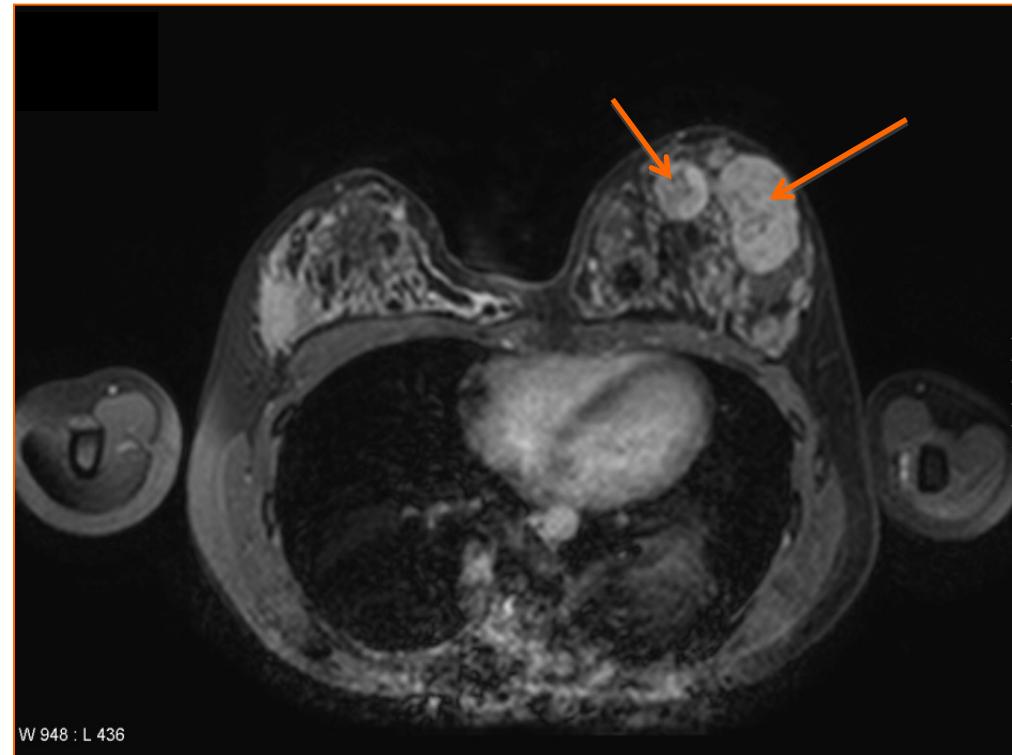
CCMR FIRENDO



| Physiology | Abnormalities | Diseases |
|----------------------|---|---|
| Embryology Growth | Hypoplasia Minor Asymmetry Polythelia | Amastia +/- athelia Major Asymmetry Tuberous Breast Polymastia |
| Lobular Developmeent | Fibroadenoma | Giant Fibroadenoma Multiple Fibroadenomas |
| Stroma Development | Hypertrophy | Gigantomastia |
| Duct Development | Milk Duct ectasia | Abscess |
| Cyclic variations | Mastalgia Breast density | From Hughes et Manzel, 2005 |



Multiple Fibroadenomas





Breast diseases in the PGR cohort

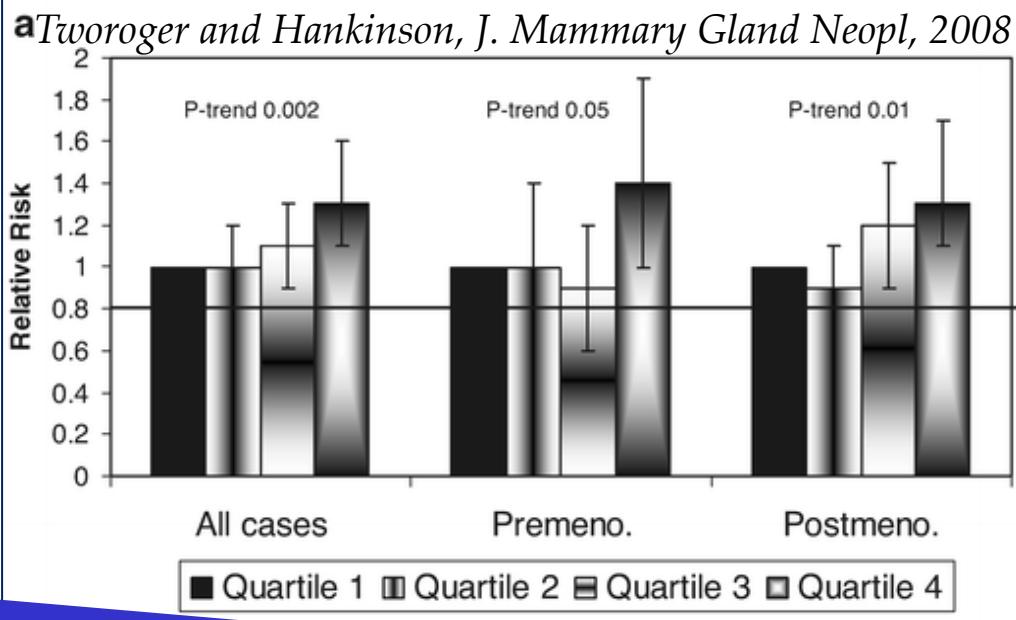
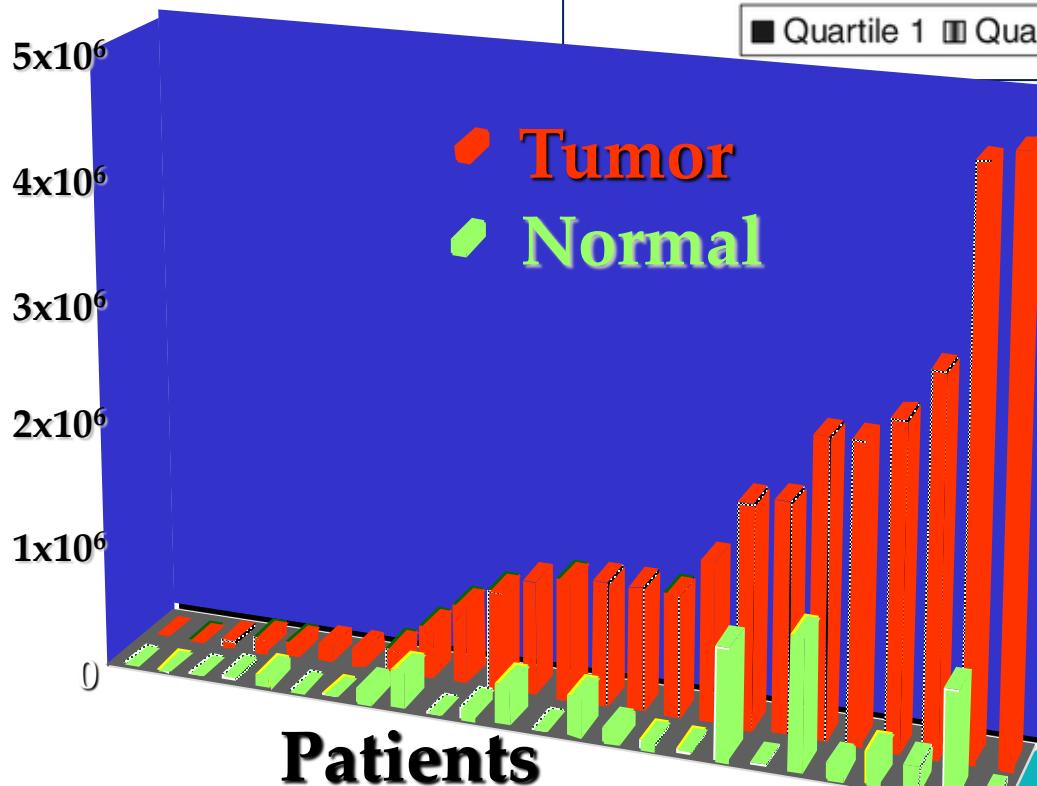
| | Number of Patients n=288 | Number of patients <20 yrs |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| Multiple breast FibroAdenomas (MFA) | 196 | 89 |
| Giant Fibroadenoma of the breast (GFA) Gigantomastias | 22 | 12 |

Prolactin and Breast Diseases

JOURNÉE ANNUELLE FIRENDO - 13 DECEMBRE 2017



Number of molecules
mRNA / μ total RNA





No known clinical phenotype linked to PRL-PRLR Gene abnormalities

>300 functions are documented for Prl



PrlR is widely expressed in organism

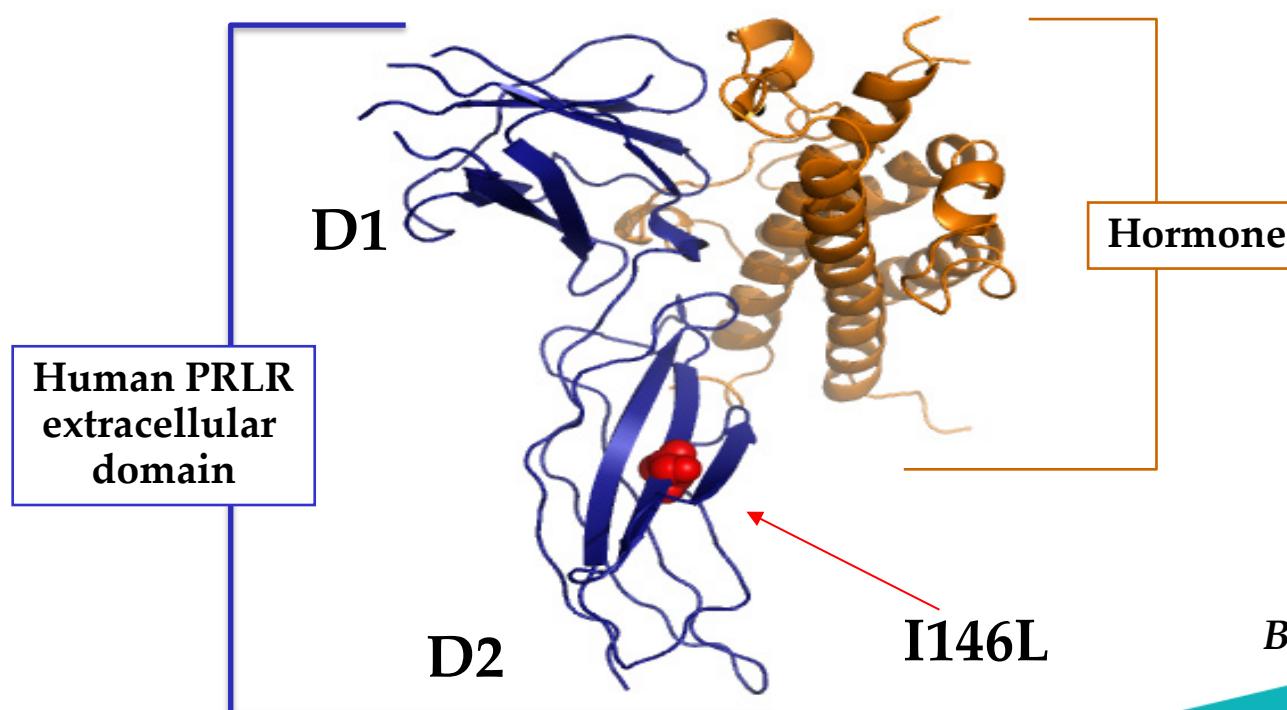
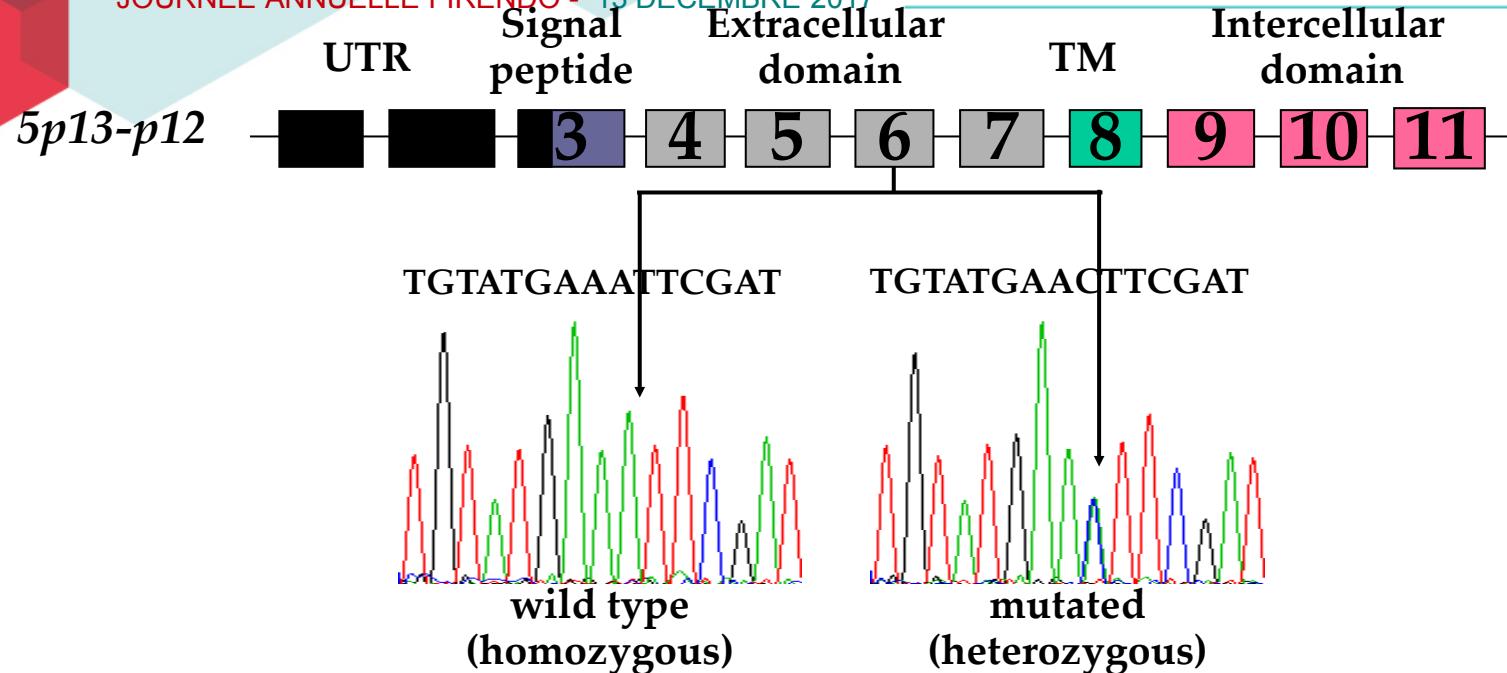
But no genetic disease

Unusual for pituitary hormones/receptors and cytokine receptors



PRLR Sequencing

| Caucasian MFA | |
|---------------|--------------|
| | 74 sequenced |
| Exon 5 | 5 |
| Exon 6 | 4 |
| Exon 10 | 1 |



Bogorad et al., PNAS, 2008



Constitutive activity of the I146L variant

HEK 293

MCF-7

Ba/F3

PrIR:

WT I146L

PrI:

- + - +

WT I146L

- + - +

WT I146L

- + - +

p-PrIR



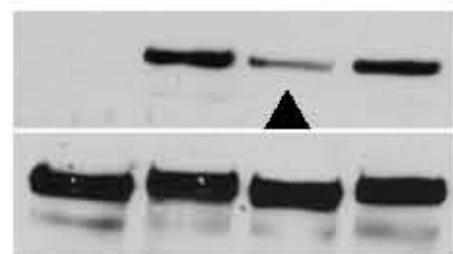
PrIR



p-STAT5



STAT5

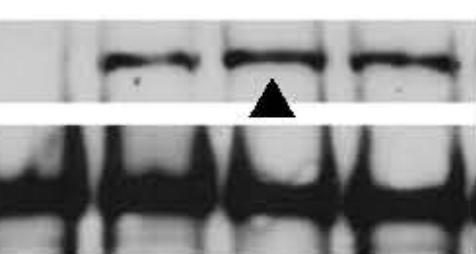
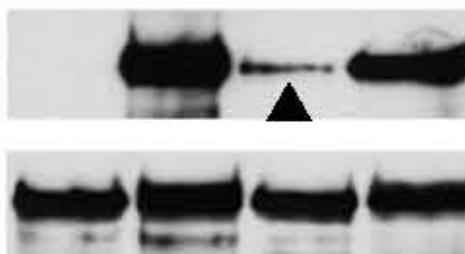
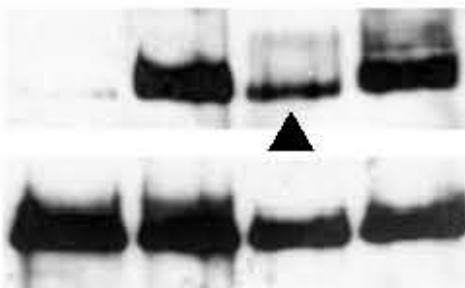


WT I146L

- + - +

WT I146L

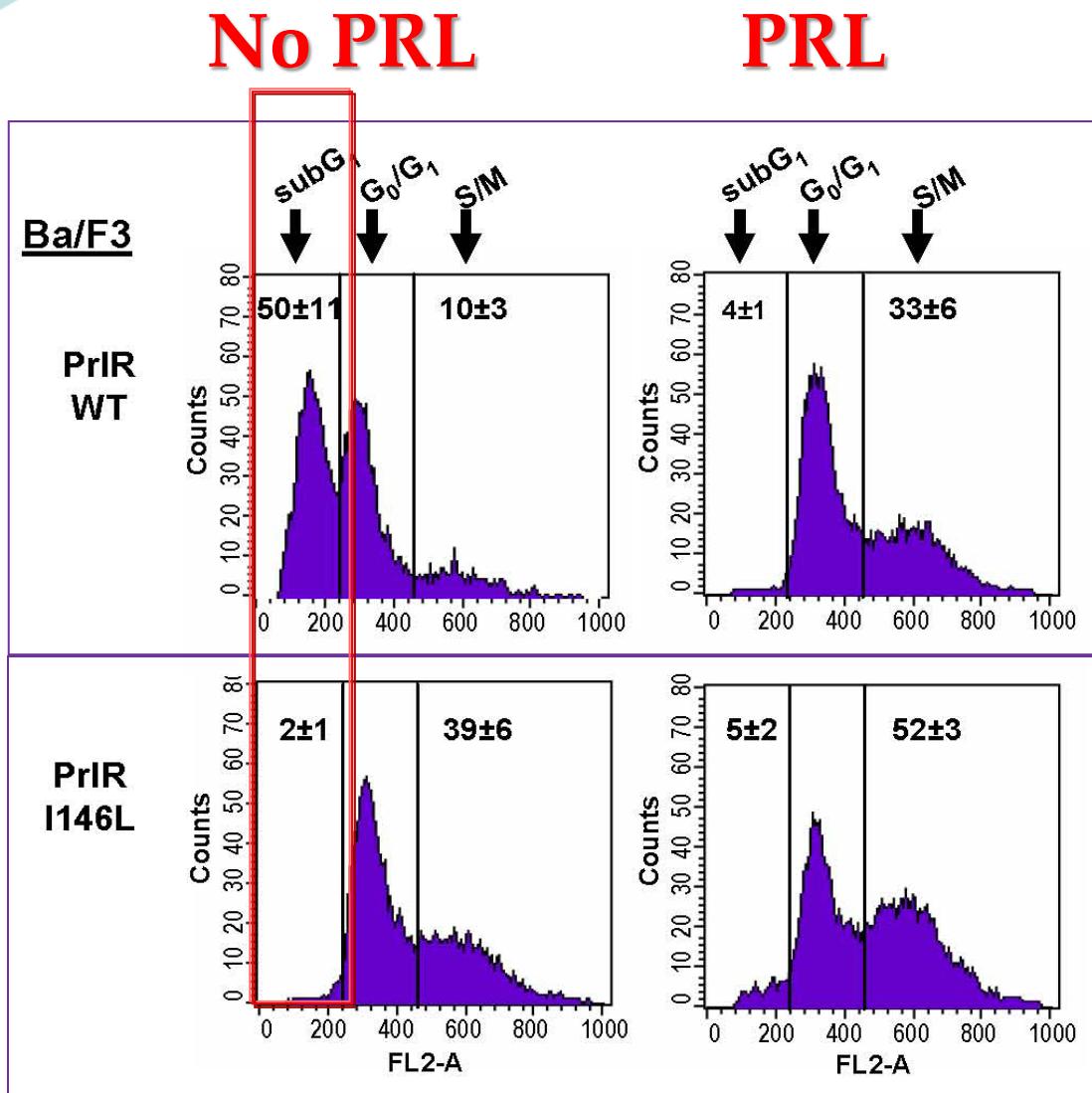
- + - +



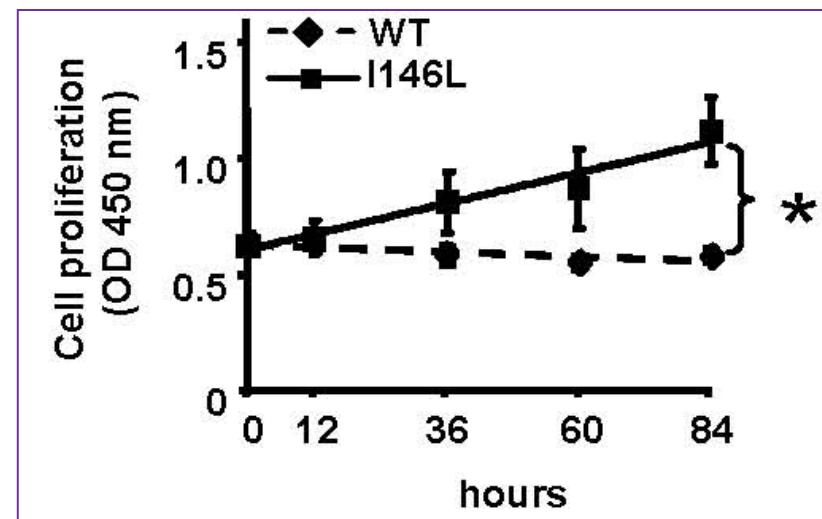
PrIR
undetectable

Cell-Cycle Distribution and Proliferation

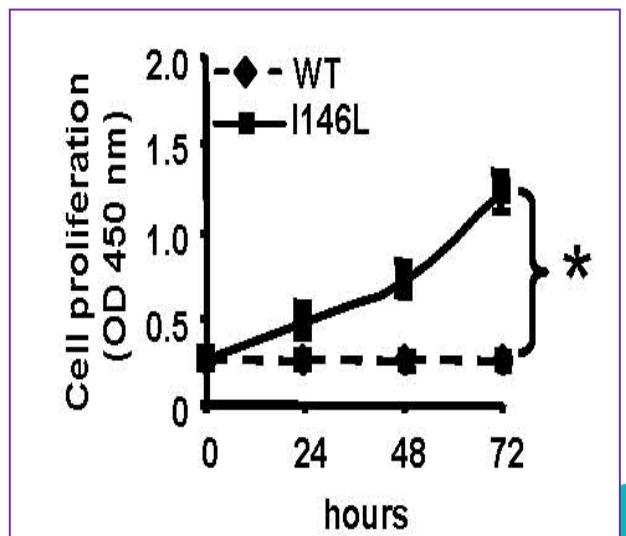
JOURNÉE ANNUELLE FIRENDO - 13 DECEMBER 2017



MCF-7 - No PRL



Ba/F3 - No PRL



Identification of a gain-of-function mutation of the prolactin receptor in women with benign breast tumors

PNAS 2008; 105:14533-14538

Roman L. Bogorad^{*†}, Carine Courtillot^{*‡}, Chidi Mestayer^{*†}, Sophie Bernichetein^{*†}, Lilya Harutyunyan[‡], Jean-Baptiste Jomain^{*†}, Anne Bachelot[‡], Frédérique Kuttenn^{*‡}, Paul A. Kelly^{*†}, Vincent Goffin^{*‡§}, Philippe Touraine^{*‡§¶}, and the Benign Breast Diseases Study Group^{‡||}

Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast fibroadenomas

Carine Courtillot^{1,2*}, Zeina Chakhtoura^{1,2*}, Roman Bogorad^{2,3}, Catherine Genestie⁴, Sophie Bernichetein^{2,3}, Yasmina Badachi⁵, Gilbert Janaud⁵, Jean-Pierre Akakpo⁵, Anne Bachelot^{1,2,6}, Frédérique Kuttenn^{1,2,3}, Vincent Goffin^{2,3}, Philippe Touraine^{1,2,6} on behalf of the Benign Breast Diseases Study Group

JCE&M, 2010, 95, 271-9

Gain-of-function prolactin receptor variants are not associated with breast cancer and multiple fibroadenoma risk.

Chakhtoura Z, Laki F, Bernadet M, Cherifi I, Chiche A, Pigat N, Bernichetein S, Courtillot C, Boutillon F, Bièche I, Vacher S, Tanguy ML, Bissery A, Grouthier V, Campano P, Foretz M, Do Cruzeiro M, Pierre R, Rakotozafy F, Tichet J, Tejedor I, Guidotti JE, Sigal-Zafrani B, Goffin V, Touraine P.

JCE&M, 2016, 101, : 4449-4460

Traitements médicaux

Empirique, sur expérience clinique du prescripteur sans réelle preuve scientifique

Action proliférative des estrogènes sur tissu mammaire -> Traitement progestatif

Suivi longitudinal de 72 patientes avec PAM :

➤ Influence positive du traitement progestatif ($p<0,001$) en particulier Lynestrenol ($p<0,0001$) sur l'évolution de la PAM

Grouthier et al., soumission

Littérature rassurante COP et FA :

Cohorte "Oxford-Family Planning Association Study" regroupant 17032 femmes: Aucun effet néfaste de la COP sur FA quelque soit la dose d'EE

Ory et al., 1976 NEJM

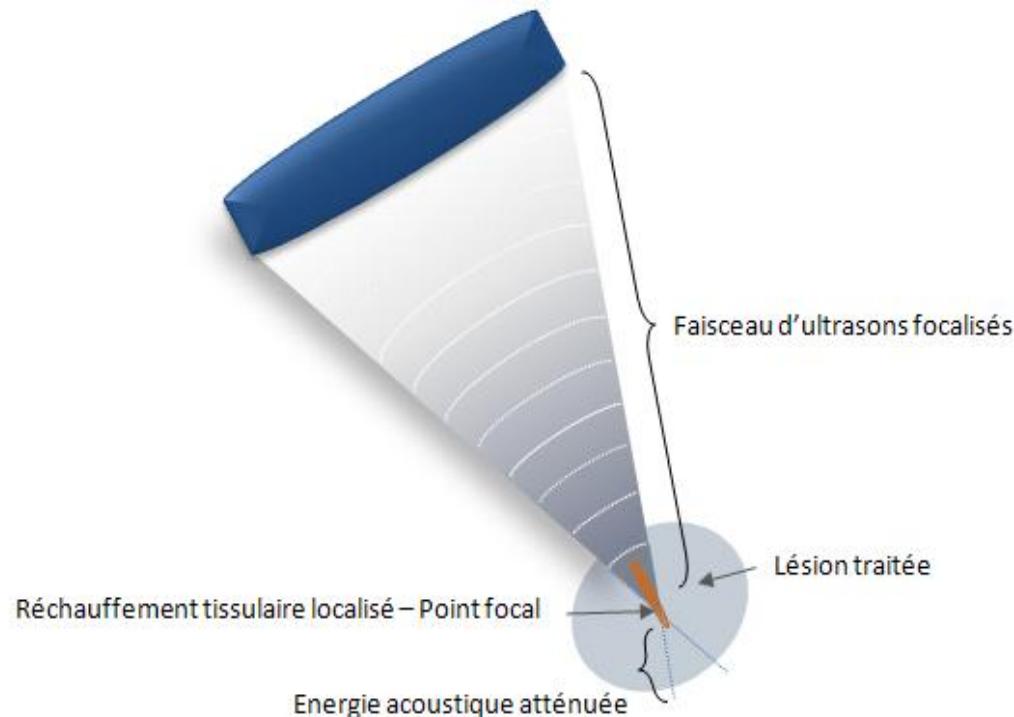
Rohan et al., 1995 Int J Cancer

Vessey et al., 2007 Contraception

FIRENDO



Echothérapie : ultrasons focalisés de haute intensité



Echothérapie

Avantages

- Traitemennt non invasif
- En ambulatoire, sous AL
- 1 seule séance (20-60min)
- Récupération immédiate
- Bonne tolérance, peu d'effet II
- Pas de cicatrice
- Pas de risque opératoire
- Pas d'irradiation
- Faible cout

Inconvénients

- Pas d'histologie
- Cicatrice peut rendre difficile la surveillance mammaire
- Pas possible si prothèse mammaire
- Localisation du FA (pas trop profond ni trop superficiel)
- Brûlure de la peau

Marinova et al., Ultrasch Med 2015



Echothérapie

| | Nombre de FA | Durée de suivi | Efficacité |
|--------------------------------|--------------|----------------|--|
| <i>Cavallo et al, 2014</i> | 12 FA | 3 mois | 50% réduction taille |
| <i>Peek et al., 2016</i> | 19 FA | 6 mois | 45% réduction taille 75% diminution douleur |
| <i>Kovatcheva et al., 2015</i> | 51 FA | 12 mois | 72% réduction taille 100% disparition douleur |
| <i>Kovatcheva et al., 2017</i> | 26 FA | 24 mois | 77 à 90% réduction taille |

Theraclion....Forfait Innovation....



Perspectives

- Se reposer sans cesse la question...
- Evaluation phénotypique des cohortes : PAM, FA géants, Mastites auto-immunes
- Transcriptomique
- Evaluation thérapeutique



**Pandora was
very curious ; when she opened
the box
she received as a gift
before her wedding,
all the humanity's ills
flew away....except one**

**Hope
Espérance**