

Appareil Reproducteur

Intitulé du cours : Histologie de la glande mammaire

Rédacteur : Alycia Giauffret

Ronéo n° : 3

Corporation des Carabins
Niçois

UFR Médecine

28, av. de Valombrese

06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>roneo.c2n@gmail.com*Partenaires*

Histologie de la glande mammaire

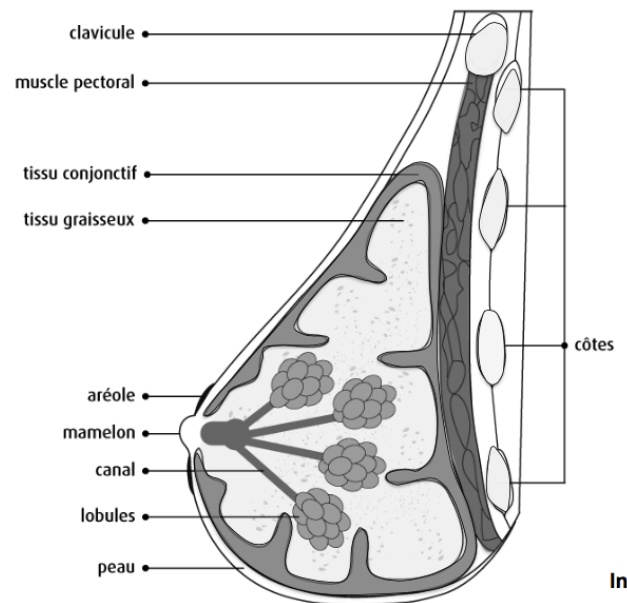
I. Introduction

a) Position anatomique

Le sein est en avant de la paroi costale, devant le muscle pectoral.

On a en avant une loge conjonctive qui va présenter de la face interne vers l'intérieur des cloisons conjonctives qui vont s'infiltrer entre des concentrations de glandes. Toutes les glandes vont être connectées à un canal et des canaux. Le réseau conjonctif va s'immiscer jusqu'au espaces inter-lobulaires. On va avoir au milieu de cette masse conjonctive ; la nature ayant horreur du vide ; du tissu adipeux qui va constituer une masse grasseuse qui va entourer ces lobules, lesquels vont être structurés par des cloisons conjonctives.

En avant de la loge conjonctive, on a le revêtement cutané.



Introduction

b) 3 grandes fonctions du sein

Fonctions du sein

- ➡ La fonction principale du sein est : a/ de produire, b/ d'emmagasiner et c/ de sécréter du lait pour alimenter un bébé.
- ➡ Le lait est produit dans des lobules répartis à travers le sein lorsqu'ils sont stimulés par certaines hormones du corps d'une femme après qu'elle ait accouché.
- ➡ Des canaux transportent le lait jusqu'au mamelon.
- ➡ Le lait est excrété par le mamelon pour nourrir le bébé lors de l'allaitement.

Introduction

Dans ce lait, on va trouver toute une série de composants qui sont **protéiques, lipidiques et glucidiques**.

c) Le contrôle hormonal

Cette activité de sécrétion est sous conditionnement hormonal : **FSH, LH, progestérone, œstrogène, prolactine, ocytocine**.

- **L'antéhypophyse** donne la **FSH** et la **LH** qui va permettre d'agir au niveau du cycle ovarien pour la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone avec des taux différents selon que vous êtes au cours du cycle / que le site est bloqué par la grossesse ou après l'accouchement.

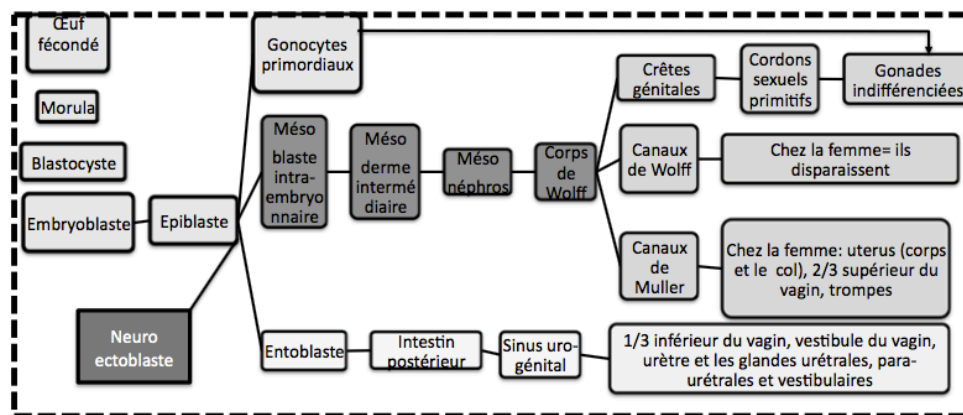
- La prolactine va agir sur la production de lait, sur la contraction des fibres pour l'éjection du lait qui est en collaboration avec l'ocytocine de la post **hypophyse**.

Les hormones et le sein

- ➔ L'oestrogène est la principale hormone femelle. Il agit sur les caractères sexuels féminins, comme le développement des seins, et est nécessaire à la reproduction. La plus grande partie de l'oestrogène dans le corps d'une femme est produit par les ovaires, bien qu'une petite quantité soit fabriquée par les glandes surrénales.
- ➔ La progestérone est l'autre hormone sexuelle femelle produite par les ovaires. Son rôle est de préparer l'utérus (matrice) à la grossesse et les seins à la production de lait pour l'allaitement (lactation).
- Les tissus mammaires sont exposés chaque mois aux cycles de l'oestrogène et de la progestérone tout au cours des années de procréation de la femme.
- ➔ Lors de la première phase du cycle menstruel, l'oestrogène incite les canaux galactophores à se développer.
- ➔ La progestérone prend le relais lors de la deuxième phase du cycle menstruel en stimulant les lobules.
- ➔ Après la ménopause, le cycle mensuel de l'oestrogène et de la progestérone prend fin. Cependant, les glandes surrénales continuent de fabriquer de l'oestrogène afin qu'une femme conserve ses caractères sexuels.

Introduction

d) L'aspect embryonnaire



EMBRYOLOGIE APPAREIL GENITAL FEMININ

Introduction

On part à l'origine des cellules épiblastiques qui vont donner les gonocytes qui vont ensuite aller coloniser les crêtes génitales pour donner les gonades indifférenciées.

Ces **crêtes génitales** dérivent du corps de Wolff lesquels dérivent du mésonephros, du mésoderme et du mésoblaste intra-embryonnaire. Les racines et l'arbre généalogique est le même en amont.

Le troisième feuillet est l'entoblaste qui donne l'intestin postérieur, le **sinus uro-génital**. On va se trouver avec l'origine du tiers inférieur du vagin.

Les deux tiers supérieurs du vagin avec les trompes, le corps et le col vont dériver des **canaux de Muller**.

Les canaux de **Wolf chez la femme vont disparaître**, et du sinus uro-génital va dériver l'urètre, les glandes urétrales, para-urétrales et vestibulaires qui sont d'origine **endodermique**.

Pour les glandes mammaires, elles ont la même origine que les glandes sudoripares et sébacées, **elles dérivent de l'ectoderme de surface**. Les glandes mammaires sont constituées par un épithélium glandulaire (=invagination de l'épithélium en profondeur par opposition aux vésicules séminales ou à la prostate ou c'était des évaginations).

Feuilles Embryonnaires	Epithélium		Tissu conjonctif	Tissu musculaire	Tissu nerveux
	Revêtement	Glandulaire			
Ectoderme surface	Épiderme Émail dents	Glandes Sudoripares, Sébacées, Mammaires		Certains muscles Lisses, cellules myoépithéliales	Certains neurones
Ectoderme	Epithélium Épendyme Rétine	Médullo-surrénales		Certains muscles Lisses	Tout SN
Neuro ectoderme					
Mésoderme	Epithélium Cavités Coelomiques	Cortico-Surrénales...	- Fibroblastes - Ostéocytes - Chondrocytes - Adipocytes - Vx, Cellules libres...	Muscles : - Striés - Cardiaques - Lisses	
Endoderme	-Épithélium digestif -Épithélium voies aériennes	- Glandes digestives - Foie - Pancréas - Glandes bronchiques - Cellules neuro endocrines			

Introduction

II. Formation de la glande mammaire

a) Bourgeonnement glandulaire

Les glandes mammaires vont avoir des fonctions différentes selon les composants qui vont être produits. Ce sont des glandes à **fonction principalement apocrine**.

Elles se développent sur le plan embryologique sur deux lignes -> **les crêtes mammaires qui s'étendent du creux axillaire au creux de l'aîne**. Chez l'Homme, normalement une seule glande se développe sur chaque ligne au niveau du thorax (certaines femmes ont 3 seins ou +).

Chez d'autres mammifères, on peut en trouver plus.

Le développement des glandes mammaires des deux sexes est identique.

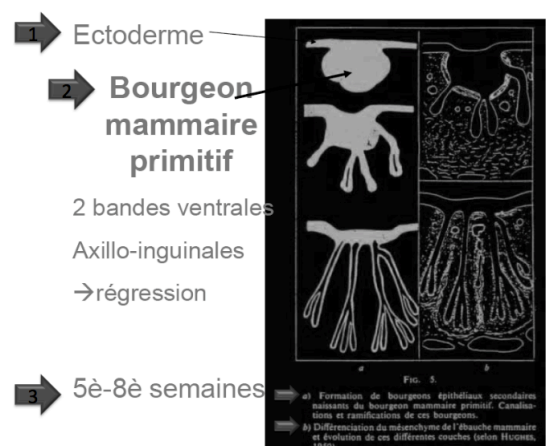
Chez la femme, les glandes vont se développer sous l'influence des **hormones** (hypophysaires et ovariennes) et une fois que les glandes sont développées, en fonction des composants lipidiques, glucidiques, protéiques, on va avoir des voies de sécrétion, d'excrétion entre les cellules des épithéliums et les canaux.

La glande mammaire sera un trait d'union entre la production du lait qui va être dans les canaux et le milieu intérieur. On va transférer les **anticorps** qu'on va retrouver dans le lait pour protéger l'enfant. Il peut aussi y avoir le passage de certaines **cellules** qui vont protéger l'enfant contre les infections.

Donc au départ on a l'**ectoderme**, on a une excroissance/bourgeon sur un axe axillo-inguinal, une **invagination** de cet épithélium qui va se continuer avec des ramifications en profondeur puis on va avoir une « structuration » qui va se faire en deux composantes.

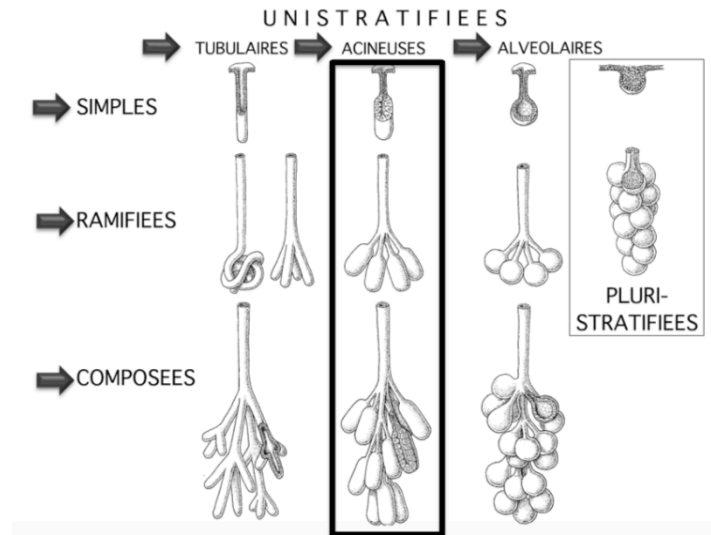
La composante la plus basale sera constituée d'un **épithélium de type glandulaire**. Entre cet épithélium glandulaire on va avoir un canal qui va relier la production glandulaire à l'extérieur qui va être un **épithélium de type canalaire**.

On se retrouve avec le muscle, la paroi osseuse, le corps conjonctif, le tissu adipeux, les expansions d'épithélium canalaire d'origine **mésodermique**.



b) Classification des glandes exocrines

- 1) Epithélium **tubulaire simple**, invagination. Cet épithélium peut se **ramifier**, ou peut être **composé**, associant différents types de ces épithéliums à fonctions différentes.
- 2) Epithélium **acineux** avec une petite lumière, pouvant être **unique** (canal simple rejoignant la lumière), **ramifié** avec plusieurs acinis + un petit canal collecteur, **composé** de glandes acineuses avec des fonctions différentes + un canal collecteur.
- 3) Glande **alvéolaire** à la lumière cylindrique (espace de stockage) unique, **simple, ramifiée, ou composée**.
- 4) Aspect **pluristratifié** quand on a une très forte stimulation, on a un bourgeonnement des cellules épithéliales.



c) Les glandes tubulo-acineuses

Ce qui va nous intéresser, c'est les **glandes tubulo-acineuses** qui vont être la base du développement mammaire, on peut parler de glande tubulaire, tubulo-acineuse, voire tubulo-alvéolaire, dépendant de la stimulation hormonale.

Chaque sein va être constitué par **15 à 25 unités glandulaires** qu'on appelle les lobes mammaires, chaque lobe va associer un canal qui va se distribuer au travers d'un certain nombre de **glandes tubulo-acineuses composées**. Vous avez un lobule et dans chaque lobule on va avoir des sous unités qui vont être les glandes qui vont aboutir à un canal d'évacuation.

→ *Donc 15 à 25 lobes mammaires et chacun composés par une glande tubulo-acineuse qui se subdivise en lobules séparés par des cloisons conjonctives.*

Toutes ces unités glandulaires sont comme dans un espace qui est soutenu par le tissu conjonctif, du tissu adipeux et la peau devant qui va aussi donner de l'élasticité.

- **Un lobule** = un canal + un certain nombre de glandes
- Une association de lobules = **une glande** (un lobe)
- J'associe les glandes entre elles = **le sein**

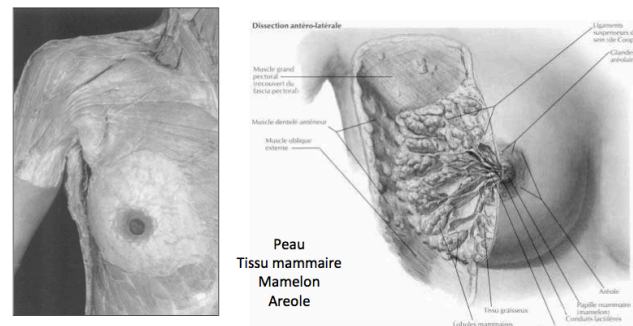
III. La fonction mammaire

a) Anatomie

On retrouve les cotes, le muscle, le tissu adipeux, le conjonctif qui va tout entourer et se ramifier à l'intérieur. On a un ensemble de **lobules** qui constituent une **glande (lobe)** qui se terminent par un **canal galactophore**.

Chaque canal galactophore va se distribuer dans les lobules et va drainer chaque lobe à la surface du mamelon. A l'extrémité vers l'extérieur, on a un **sinus lactifère** qui draine tous les produits de chaque lobe (petite zone de stockage).

On a un réseau de canaux en partant de l'extérieur qui vont diminuer en taille pour drainer chaque lobe et chaque lobule.



Chaque sein est constitué d'environ 15 à 25 unités glandulaires indépendantes : **les lobes mammaires**,

Chaque lobe est constitué par une glande tubuloacineuse composée.

Les lobes sont inclus dans une masse de tissu adipeux subdivisé par des cloisons de collagène. Des cloisons fibreuses plus robustes séparent le territoire de chaque lobe.

b) Le tissu musculaire

Pour évacuer les produits de sécrétion, il faut un système qui va pressuriser les glandes. C'est le rôle du tissu musculaire lisse qu'on va trouver autour des canaux galactophores.

On en a des parallèles et des circulaires = latéralement et circonférentiellement. On va pouvoir les raccourcir en 3D en les raccourcissant et en diminuant leur épaisseur.

Toutes les fois où on a une contraction, on a une expulsion du produit de ces glandes.

Chaque lobule produit des lipides, des glucides et des protéines qui vont venir petit à petit dans les canaux de collection jusqu'au canal galactophore du lobe.

c) Le réseau vasculaire

On a un réseau vasculaire anatomique extrêmement intense qui va être doublé d'un réseau lymphatique.

De ce compartiment sanguin (des capillaires) sortent des lymphocytes et des monocytes qui vont être repris en permanence dans la naissance du système lymphatique.

Les lymphocytes vont regagner la première sous unité du tissu lymphatique (premier ganglion puis le long des chaînes ganglionnaires). Les **chaînes ganglionnaires** vont être impliquées dans des **réactions inflammatoires spécifiques** avec un ganglion qui va augmenter de taille. C'est ce qu'on va détecter au niveau du **creux axillaire** avec apparition d'une **adénopathie**.

Dans les **transformations néoplasiques**, on aura des cellules néoplasiques qui vont proliférer dans les ganglions, remonter les chaînes ganglionnaires et se mettre à proliférer dans les ganglions qui vont augmenter de taille.

➔ C'est le signe qui va pousser à consulter.

d) Conclusion

En résumé, La glande mammaire est composée d'une **vingtaine de lobes**. Au niveau de chaque lobe mammaire on a une distribution en **lobules**. Chaque lobule est formé par un groupe d'**acinis**. C'est une **glande composée**.

On a deux types d'épithéliums :

- **Glandulaire** au niveau du lobule de type acini, alvéolaire ou tubulaire.
- **Cellules cubiques sécrétoires** entourées de cellules myoépithéliales chargées de faire avancer le produit de sécrétion. Les épithéliums qu'on trouve autour des canaux et des cellules sécrétoires ont chacun une *stimulation hormonale différente*.

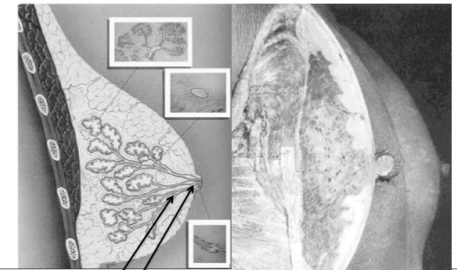
Autour, on a la **MEC** avec une **membrane basale** sur laquelle l'épithélium va reposer. C'est le **trait d'union conjonctif** avec le muscle pectoral.

Le deuxième **trait d'union est vasculaire et lymphatique**. On a une masse glandulaire autonome avec une communication lymphatique et vasculaire avec la paroi postérieure.

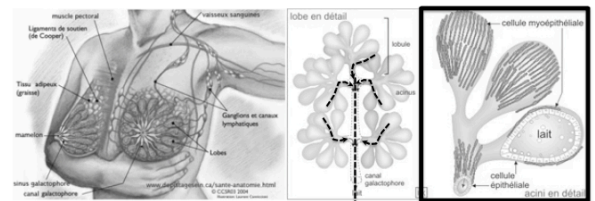
On va avoir de fortes tensions au niveau de ce tissu conjonctif qui vont se continuer au niveau de la MEC du muscle, et tout cela doit être dans un **équilibre parfait**.

La glande mammaire

Un système de **canaux** de calibre (dé)croissant



Les lobes sont disposés radialement à différentes profondeurs autour du mamelon. Un **canal unique large**, le canal galactophore, **draine chaque lobe** et s'ouvre à la surface du mamelon. Juste avant son extrémité mamelonnaire, le **galactophore forme une dilatation appelée le sinus lactifère**. Le mamelon contient des travées de muscle lisse orientées parallèlement aux canaux galactophores et circulairement près de la base.



Chez les mammifères les glandes mammaires sont responsables de la lactation (production du lait), fonction primordiale dans la nutrition (et donc la survie) du nouveau né. Dans le lait maternel, le nourrisson puise tous les éléments nécessaires pour son développement: minéraux, vitamines, glucides, lipides et protéines. **Parmi les protéines on trouve les anticorps (immunoglobulines), dont les IgA, très actifs dans la défense immunitaire du tube digestif du nouveau-né.**

Ce lait essentiel pour le nourrisson est fabriqué au niveau des lobes dans les glandes mammaires, un tissu complexe dont le développement et fonctionnement est sous l'influence d'hormones et de facteurs de croissance

➔ **La mécano transduction** : l'ensemble des fibres conjonctives présente des tensions qui sont en continuité avec le muscle et avec les glandes.

C'est important car on a un ensemble de matériaux diagnostics qui consiste à étudier les tensions des fibres conjonctives. Les anomalies tensionnelles peuvent être la base de l'ébauche de transformation des cellules pathologiques. On a un **équilibre permanent** et un déséquilibre qui naît est un signe prémonitoire de quelque chose qui est en train de se détériorer. Si on a un déséquilibre, on pourra le voir avant le plan cytologique.

➔ *La question est : est-ce le déséquilibre qui est en faveur du développement de la pathologie ou est-ce la pathologie qui entraîne le déséquilibre ?*

On ne sait pas actuellement mais on est en faveur d'une **participation du déséquilibre tensionnel avec les mutations**.

IV. Les 4 grands stades du développement de la glande mammaire

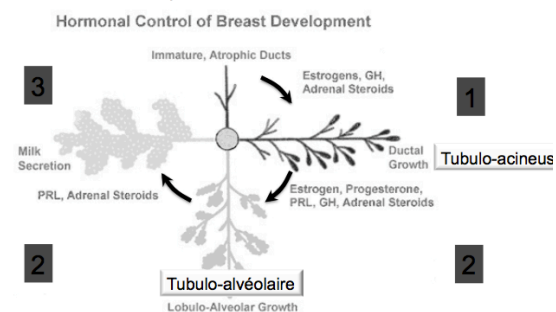
a) De la naissance à la puberté

Au tout début, on a uniquement un stade canalaire qui se termine juste par quelques **ébauches d'acinis**.

A ce stade, le développement est contrôlé par des **hormones stéroïdiennes et non stéroïdiennes**.

Le tissu conjonctif va produire ses **facteurs de croissance** in situ et c'est l'équilibre entre le microenvironnement et le tissu glandulaire/canalaire qui va progressivement permettre le développement de la glande.

Au stade embryonnaire, un motif de base de la glande mammaire, commun aux deux sexes, est mis en place. A la différence des autres organes, la glande mammaire reste très peu présente jusqu'à la puberté. **Son développement est étroitement contrôlé par des hormones stéroïdiennes (œstrogène, progestérone, corticoïdes) et non-stéroïdiennes (prolactine et ocytocine) agissant en synergie avec le microenvironnement conjonctif des acini (facteurs de croissance locaux)**. Les modifications s'enchaînent comme suit



Le développement des acinis va produire des **glandes tubulo-acineuses**, puis on va avoir le surdéveloppement des ces glandes (puberté), puis à la lactation ces glandes vont être multipliées puis on remet le système au repos.

➔ Phase tubulo-acineuse -> tubulo-alvéolaire -> phase de régression.

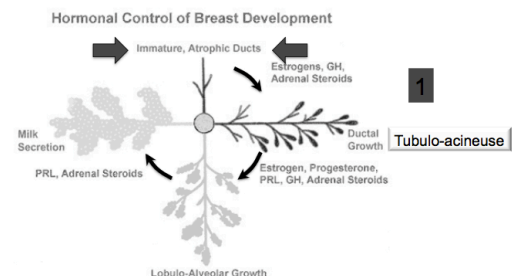
b) De la naissance à la puberté

On a des canaux qui vont se développer sous l'influence :

- De l'**œstrogène** (ovaire en développement)
- Des **corticoïdes** (développement de la cortico-surrénale)
- Du soutien par des **FC** produits par le tissu conjonctif

Cet équilibre va permettre de développer le **réseau canalaire** et de développer un **réseau tubulo-acineux**.

1. De la naissance à la puberté : croissance et ramification des canaux galactophores sous l'influence des hormones **œstrogènes** (ovaire en développement) et **corticoïdes** (stéroïdes de la glande corticosurrénale), soutenues par des **facteurs de croissance produits par le tissu conjonctif** de la glande elle-même, tels que HGF, IGF-1, activine et épimorphine.



c) Durant la première grossesse

On passe d'une glande tubulo-acineuse à une glande tubulo-alvéolaire.

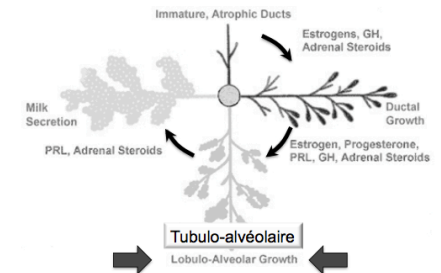
On va dupliquer tous les acinis pour donner des lobules et augmenter la surface de production des éléments spécifiques.

On est dans des glandes tubulo-alvéolaires.

Sous l'influence de la **prolactine et des corticoïdes surrénaliens**, je vais amplifier encore ma surface glandulaire et permettre la sécrétion des produits dans les canaux et leur évacuation.

2. Durant la première grossesse : les oestrogènes, la progestérone, la prolactine et les corticoïdes, encore soutenues par la production locale de **facteurs de croissance tels que neuréguline, activine, FGF et épimorphine**, induisent une forte activité proliférative des cellules épithéliales lobulaires (**développement lobulo-acineux**). Ces facteurs provoquent également l'accumulation de matériel sécrétoire dans ces mêmes cellules (entraînant ainsi l'augmentation transitoire du volume des glandes mammaires).

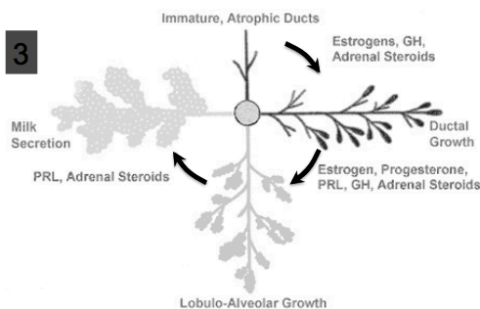
Hormonal Control of Breast Development



d) Durant la lactation

3. Durant la lactation : les cellules épithéliales lobulaires sont gorgées des composants du lait. La sécrétion vers la lumière de l'acinus est provoquée par l'action de la **prolactine et soutenue par les corticoïdes**. Dans ce processus la partie supérieure (apicale) de la cellule se détache pour former la sécrétion lactée (**phénomène d'apocytose**)

Hormonal Control of Breast Development



Sous l'influence des corticoïdes surrénaliens, je vais amplifier la production lactée.

d) À l'arrêt de la lactation et pendant la ménopause

Arrêt de la lactation : la glande mammaire va régresser et on a un arrêt d'expression des gènes codant les protéines du lait.

Ce qui amène à la perte d'une partie des cellules épithéliales, on a des composants glandulaires qui vont disparaître et laisser place à du tissu adipeux (un peu comme dans la métaplasie de la moelle osseuse).

Au moment de la **ménopause**, les cellules épithéliales vont s'atrophier encore puisqu'on a plus de soutien hormonal. Le tissu adipeux devient plus dense.

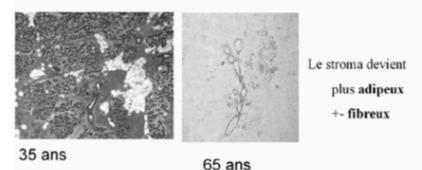
Le TC va perdre sa fonction initiale : soutenir et transmettre les forces. Du fait du vieillissement il perd son élasticité car les fibres de collagène et d'élastine vont être progressivement altérées. *L'activité résiduelle* sera soutenue par des hormones produites par les *surrénales*.

A l'arrêt de lactation, causé par le sevrage, **la glande mammaire régresse**. Le processus dit « d'involution » implique l'arrêt d'expression des gènes codant les protéines du lait (caséine et lactalbumine et lactoglobuline) et la disparition progressive des cellules épithéliales, remplacées par du tissu adipeux.

Durant la ménopause les cellules épithéliales s'atrophient davantage par manque de soutien hormonal. Le tissu adipeux devient dense et le tissu conjonctif perd sa fonction car les fibres de collagène et d'élastine sont altérées.

Modifications physiologiques:

Involution post ménopausique



V. L'hormono-dépendance mammaire

a) Lien hormones/récepteurs

Nos cellules vont présenter des récepteurs aux hormones. On va avoir des **variations de ces récepteurs** toutes les fois où on aura des **variations hormonales**.

Si on sait identifier ces récepteurs et les quantifier on pourra avoir une idée de l'état fonctionnel.

→ Surexpression des oestrogènes + modification de la structure du tissu (hyper-prolifération) = population de cellules glandulaires qui prolifèrent et qui peuvent être néoplasiques.

On crée donc des **inhibiteurs** en thérapie qui vont inhiber le récepteur pour bloquer la prolifération de la cellule.

Donc toute l'activité de ces cellules canalaire glandulaires est sous **imprégnation hormonale** en complémentarité des hormones **du micro-environnement** avec un **équilibre** entre les deux.

Si sous l'aspect cytologique il n'y a rien l'anomalie est uniquement fonctionnelle.

S'il y a une anomalie morphologique c'est que ça peut être la conséquence d'un dysfonctionnement de la cellule qui peut aboutir à une augmentation du nombre de récepteurs ou en l'absence de récepteurs, et on traitera ça avec des **outils extrêmement spécifiques**.

On a la possibilité d'utiliser des moyens pour révéler les récepteurs (exemple avec l'image de l'expression du récepteur aux oestrogènes ci-dessus).

→ On va coupler l'histologie à des marquages immuno-histochimiques et anatomo-pathologiques.

b) Cancer et thérapie hormonale

La glande mammaire est étroitement associée à l'imprégnation hormonale et c'est ce qui va amener le traitement anticancéreux.

Ex : le Tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase qui bloquent l'action des oestrogènes au niveau des récepteurs. C'est un traitement anticancéreux hormonal.

On peut aussi agir sur la **cellule du microenvironnement** et non plus la cellule fonctionnelle.

Ex : l'Herceptine qui va inhiber l'activation d'un récepteur d'un facteur de croissance du micro-environnement.

→ Toujours la même stratégie : une cellule prolifère car son noyau est stimulé par un facteur de croissance qui agit sur un récepteur (qu'il soit d'origine hormonale ou du M-E.

Si on sait identifier ce récepteur et qu'on trouve un leurre qui permet de bloquer ce récepteur et si la prolifération est liée à la rencontre du ligand au récepteur, je bloque la prolifération de la cellule
-> **action ciblée ne touchant pas les autres types de cellules.**

3 hormones principalement influencent la physiologie mammaire

- • oestrogènes
- • progestérone
- • prolactine



L'ensemble de ces processus illustre bien l'étroite **hormono-dépendance de la glande mammaire** aussi bien au niveau anatomique que fonctionnel.

Cette hormono-dépendance, facteur aggravant dans l'évolution de la maladie, est choisie comme cible dans le traitement anticancéreux.

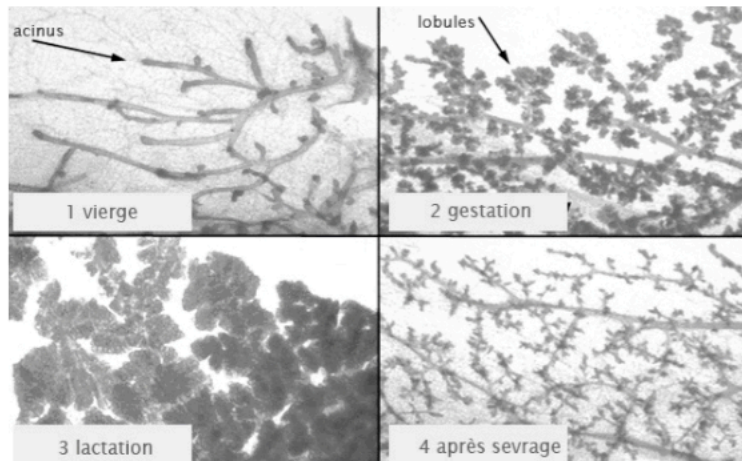
✓ L'exemple est le **blocage de l'action des oestrogènes** (tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase).

✓ La contribution du micro-environnement est également ciblée par **l'inhibition de l'action d'un récepteur de facteur de croissance (ERBB2) (Herceptine).**

Comme nous l'avons déjà dit, l'homme possède également des glandes mammaires mais qui restent très peu développées. On observe certains cas de discrète hypertrophie mammaire en période pubertaire, généralement très transitoires.

VI. La production lactée

a) Développement de la glande mammaire chez la souris (++) au concours)



Les différentes phases de développement de la glande mammaire chez le rat : Femelle vierge, femelle en gestation, femelle en lactation, glande en involution

Quatre stades du développement des lobules de la glande mammaire de Souris. Chez une femelle vierge les lobules se limitent aux structures tubulaires. Pendant la gestation, les cellules épithéliales se multiplient pour former des structures alvéolaires, puis des lobules. Durant la lactation, les formations lobulo-alvéolaires se densifient, formant ainsi une glande très active. Après sevrage, les structures involuent pour revenir au stade de départ. Image adaptée de Catherin Briskin, ISREC, Suisse

NB Les oestrogènes provoquent également la prolifération des cellules qui forment l'endomètre (ou muqueuse utérine), préparant ainsi la future implantation de l'embryon. En absence d'implantation, le taux d'oestrogènes s'effondre à la fin du cycle et l'endomètre desquame dans son ensemble (menstruation)

Développement en photo réelle chez la souris :

- 1) **Vierge** : un réseau canalaire et quelques acinis au bout, comme des bourgeons.
- 2) **Gestation** : on passe aux lobules, bourgeons de l'acini qui se mettent à se développer pour produire les sous-unités qui vont être les lobules qui peuvent être de structure alvéolaire.
- 3) **Lactation** : La souris est devenue maman, on a une amplification du nombre de cellules, de ses lobules, on a des structures lobulaires extrêmement développées et actives. On augmente la surface de production et le volume de la glande.
- 4) **Sevrage** : tout se dégonfle, on a plus besoin de production de lait, l'activité hormonale va chuter et on va se retrouver avec une activité lobulaire limitée, un certain nombre de cellules vont mourir et on va garder plus que les canaux. On a une **activité qui est fonction du nombre de cycles** et une activité qui est fonction de la **gestation**. C'est deux étapes qui sont différentes.

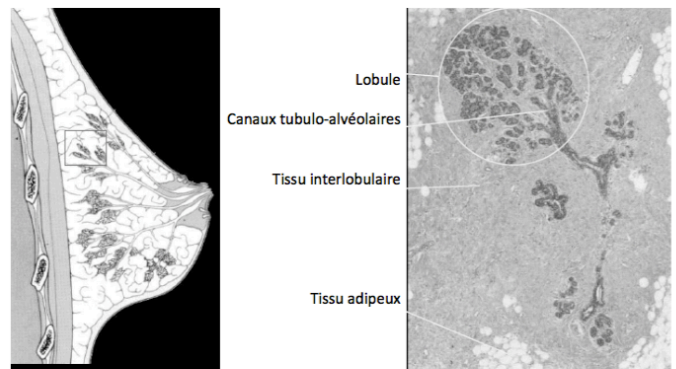
Synthèse : On a une glande divisée en lobes -> divisés en lobules. Chaque lobe se termine par un canal galactophore qui va jusqu'au sinus lactifère.

b) Lobes et lobules

➔ **Histologie** : on retrouve le TA, un canal et l'arbre s'étant divisé en sous-unités ou on retrouve une glande.

Entre les lobules on a un tissu inter lobulaire constitué essentiellement de tissu conjonctif qui va séparer les différents lobules d'un lobe en s'infiltrant entre les différentes sous-unités.

On a un système qui va être tubulo-alvéolaire qui va associer des lobules, des acinis ou des alvéoles et qui peut même associer des formes pluri-stratifiées durant la lactation.

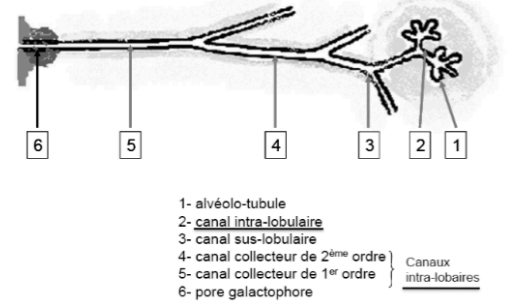


Chaque lobe mammaire est divisé en un nombre variable de lobules. Les lobules sont constitués par un ensemble de canaux, **les canaux tubulo-alvéolaires**, d'où naissent un grand nombre d'alvéoles ou acini glandulaires. Les lobules sont séparés par un tissu conjonctif dense, le tissu interlobulaire. La micrographie illustre la presque totalité d'un lobule mammaire à un faible grossissement. Le système de canaux ramifiés très développé est entouré par du tissu interlobulaire fibreux dense autour duquel on observe le tissu adipeux.

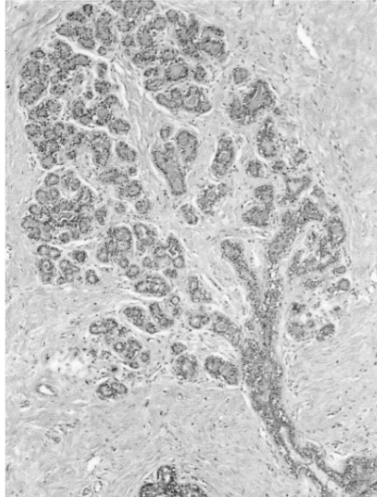
C'est comme un arbre : le tronc sera intra lobaire et les branches seront intra-lobulaires.

On a des canaux intra-lobulaires et des canaux intra-lobaires. Chaque lobe étant constitué par différents lobules.

Détail d'un lobule et des voies excrétrices

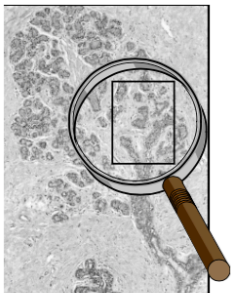


• La micrographie montre à un plus fort grossissement, l'agencement réticulaire du collagène du tissu interlobulaire ainsi que l'arborisation du système de canaux dans le lobule.

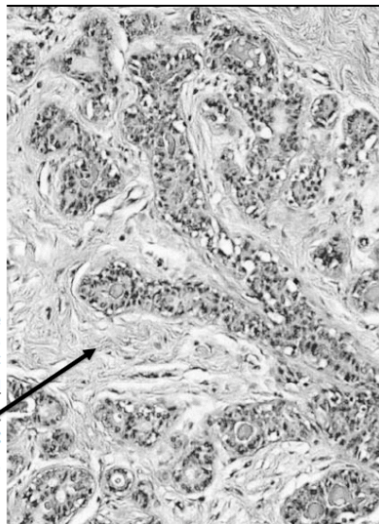


→ Au faible grossissement :

Le stroma conjonctif vient s'infiltrer à l'intérieur du lobule pour le tenir en suspension de manière homogène (collagène, élastique, réticulaire).



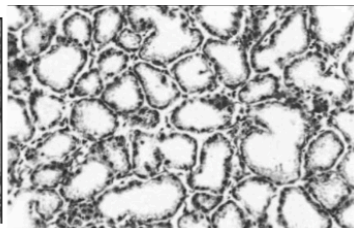
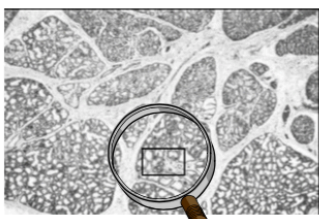
La micrographie est centrée sur une portion ramifiée périphérique du lobule, à un grossissement supérieur, qui met bien **en évidence le tissu conjonctif lâche intra-lobulaire appelé également tissu palléal**, très vascularisé, localisé entre les canaux.



→ Au fort grossissement :

Réseau conjonctif réticulaire + réseau tubulo-alvéolaire et tubulo-acineux et on commence à voir l'épithélium. Le tissu conjonctif à l'intérieur du lobe est un tissu plus lâche qu'on appelle le **tissu palléal**.

Pourquoi est-il plus lâche qu'entre les lobes ? Autour de ces glandes on peut avoir des variations qui sont fonction du cycle et de la lactation, il faut qu'elles puissent s'étaler pour permettre les phases de croissance et de décroissance, surtout au cours de la lactation, ce sont des « zones de no man's land ». C'est un tissu très vascularisé **entre lobules et canaux**. Il se nourrit directement à partir du réseau vasculaire qui est très dense.



Les **canaux**, eux, sont bordés par des **épithéliums cubiques ou prismatiques bas**, dépendant de l'imprégnation hormonale. Autour de cet épithélium, on va avoir des **cellules myo-épithéliales** et on va trouver les **cellules musculaires lisses**.

Elles vont favoriser lorsqu'elles vont se contracter l'élimination des produits dans la lumière des canaux.

Sous l'influence des oestrogènes et de la progestérone produits par le corps jaune et plus tard par le placenta, **l'épithélium du canal alvéolaire prolifère pour former de nombreuses alvéoles sécrétoires**. La prolifération de la glande mammaire est également sous la dépendance de la prolactine.

Au faible grossissement, on voit que les lobules mammaires se sont beaucoup développés aux dépens du tissu conjonctif intralobulaire et du tissu adipeux interlobulaire.

La grossesse se poursuivant, les glandes alvéolaires commencent à sécréter un liquide riche en protéines, le colostrum, qui s'accumule et dilate les lumières des glandes alvéolaires et des canaux.

c) Les produits du lait

On va trouver comme produit le colostrum :

- **Le colostrum** est la forme de sécrétion mammaire disponible pendant les premiers jours de la lactation ; il contient une substance laxative et des anticorps maternels.

On pense que ces anticorps confèrent au nouveau-né une immunité passive vis-à-vis de certaines infections. Contrairement au lait, le colostrum contient peu de lipides. La sécrétion est contrôlée par la prolactine, hormone de l'antéhypophyse. Durant la grossesse, la sécrétion de prolactine augmente progressivement, mais son activité est supprimée par les taux élevés d'oestrogènes et de progestérone.

- **Après l'accouchement, les taux de progestérone et d'oestrogène circulant tombent, provoquant l'activité de la prolactine.**

La prolactine stimule la production de lait (lactation) conjointement avec plusieurs autres hormones.

d) Les modes de transports

Différents modes de transport gérés par les canaux et les acinis constitués par les cellules épithéliales :

En fonction du mode d'extrusion du produit glandulaire, on distingue trois types :

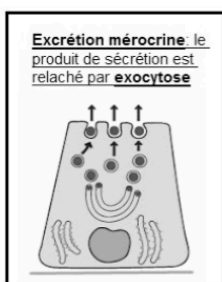
1. **Les glandes mérocrines** ou l'extrusion se fait par exocytose (cas le plus fréquent, glandes sous-maxillaires);
2. **Les glandes holocrines** ou l'ensemble de la cellule glandulaire est expulsée de la glande avec son produit de sécrétion (cas des glandes sébacées qui sécrètent le sébum);
3. **Les glandes apocrines** ou le produit de sécrétion est sécrété avec une portion de la membrane plasmique apicale. La fraction lipidique du lait est excrétée de cette façon par la glande mammaire en lactation alors que la fraction protéique est libérée par mérocrinie.

→ La même cellule aura des fonctions **apocrines** et **mérocrines**.

Notre cellule épithéliale a **5 à 6 modes de communication** entre le milieu intérieur et extérieur :

1) La voie mérocrine**La voie mérocrine (I)**

Les protéines sont synthétisées par ribosomes puis transférées dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux, où elles subissent des modifications.



Après cela les protéines du lait ainsi que le calcium, le phosphate, le citrate et le lactose sont transférées dans l'appareil de Golgi via des vésicules transitoires.

Dans l'appareil de Golgi la caséine, protéine spécifique, forme des micelles avec le calcium et les phosphates. La formation commence dans le cis-Golgi avec la condensation de molécules de caséine. L'ajout de calcium conduit à la maturation des micelles de caséine en particules suffisamment denses pour être vues au microscope électronique.

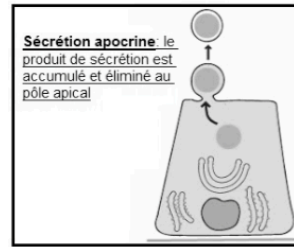
Au niveau de trans golgi les micelles sont mûres, elles sont alors mises dans des vésicules de sécrétions. Puis elles se déplacent vers la membrane plasmique où elles fusionnent et libèrent leur contenu dans la lumière de l'acinus par exocytose

La plupart des composants de la phase aqueuse du lait, notamment la caséine, sont sécrétés par la voie d'exocytose

2) La voie apocrine

On a besoin d'une membrane autour des lipides pour 2 raisons :

- Cette membrane est la **principale source de phospholipides et de cholestérol** pour l'enfant qui est nourri au sein : le tissu nerveux est le tissu qui a besoin de cholestérol, c'est aussi l'élément de base de toutes les hormones. On fournit directement des pièces de membranes.
- Elle **empêche les globules gras de fusionner les uns avec les autres**. Si on avait d'énormes globules, on créerait des bouchons et on aurait plus d'évacuation possible au niveau canalaire.

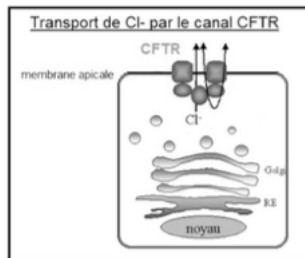
**La voie apocrine (II) :**

La seconde voie implique la synthèse et le transport des lipides. Ces lipides sont synthétisés dans le cytoplasme et le réticulum endoplasmique lisse de la cellule mammaire alvéolaire à partir d'acides gras et de glycérol. Les lipides s'agregent en gouttelettes lipidiques et plusieurs gouttelettes qui fusionnent forment un globule lipidique.

Les gouttelettes lipidiques deviennent progressivement enveloppées dans la membrane plasmique apicale, se séparant finalement de la cellule par sécrétion apocrine. Elles sont alors libérées dans la lumière de l'acinus. Ce sont ces globules lipidiques qui forment le gras du lait. La membrane entourant le globule lipidique du lait a deux fonctions : elle est la principale source de phospholipides et de cholestérol pour l'enfant nourri au sein et empêche les globules gras de fusionner en de grandes gouttes de graisse qui pourraient se révéler difficiles à sécréter par le mamelon.

3) La voie apicale

Deux gradients qui vont permettre des échanges du pôle basal au pôle apical en favorisant la migration d'autres éléments (comme les anticorps).

**Transport apical (III) :**

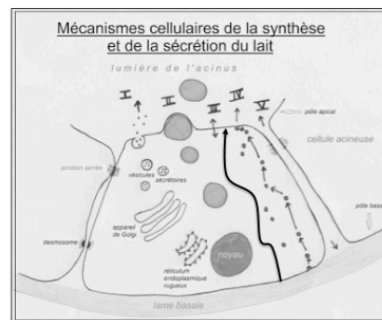
La troisième voie, voie de filtration, implique la sécrétion d'eau et de cations monovalents grâce à des canaux ioniques et transporteurs.

L'eau traverse la cellule grâce au gradient de densité engendré par le lactose, tandis que les ions obéissent à un gradient électrochimique.

4) La voie trans-cellulaire

On a sur la face externe (pôle basal) des récepteurs qui pour un type d'anticorps qui est digérable.

Le **gradient chimique** favorise la progression des IgA vers le pôle apical. L'espace inter-lobulaire est richement vascularisé c'est ici que l'on retrouve ce type de transport. La cellule est accrochée à la MEC grâce à des intégrines et a des jonctions avec les autres.

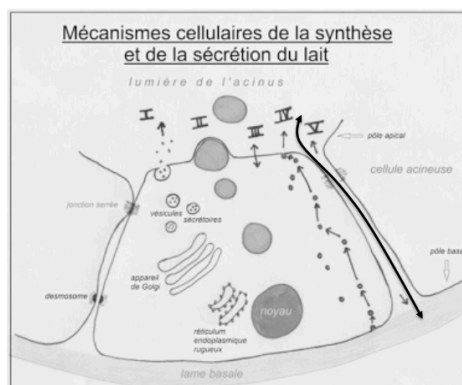
**Voie transcellulaire (IV) :**

La quatrième voie permet le transport des immunoglobulines (anticorps), elle est contrôlée par leurs récepteurs. L'immunoglobuline A (IgA) se lie donc à son récepteur, le récepteur d'immunoglobuline polymérique, qui se situe sur la membrane basale de la cellule alvéolaire mammaire ; l'ensemble IgA récepteur est endocyté et transféré au travers de la cellule.

A la membrane apicale, la partie extracellulaire du récepteur est clivée et sécrétée avec l'IgA. Le produit sécrété est appelé IgA sécrétoire (ou sIgA).

5) La voie para-cellulaire

Elle permet un **passage entre les cellules épithéliales directement dans les canaux**. L'ouverture entre deux cellules est un canal dans lequel peuvent passer des **IgA** (plus rapide), on a des cellules qui peuvent passer directement dans le lait, essentiellement des cellules de protection de l'enfant. On n'a pas de fonction sécrétoire si une cellule n'est pas adhérente.

**La voie para-cellulaire (V) :**

La cinquième voie, contrairement aux autres, est para-cellulaire : elle permet le passage de substances entre les cellules épithéliales.

Cette voie est seulement possible durant la phase de lactogénèse I et s'étend de la mi-grossesse jusqu'à deux ou trois jours après l'accouchement.

Les protéines plasmatiques, les immunoglobulines (en particulier IgA) et les leucocytes peuvent circuler au travers des cellules alvéolaires qui ont perdu leurs jonctions communicantes.

Sous chaque cellule et sur la membrane basale, on a des **cellules myo-épithéliales**.

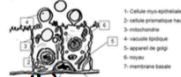
La cellule a besoin d'être accrochée à la membrane basale et aux autres cellules pour :

- **L'intégrité de l'épithélium**
- **Permettre une polarité.**

Si je n'ai plus cet accrochage sur la membrane basale, on a plus d'activité, plus de production (continuité des forces élastiques).

e) Transport des protéines et des lipides

➔ Mérocrinie et apocrine



La cellule tubulo-alvéolaire libère ses produits de synthèse par deux mécanismes de sécrétion différents :

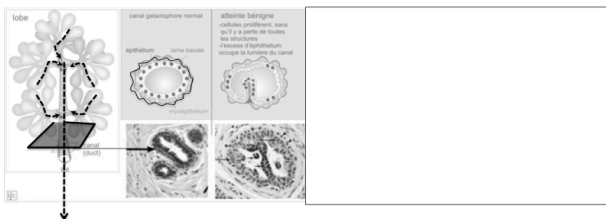
- ➔ **les protéines du lait** sont synthétisées dans le **réticulum endoplasmique granulaire**, particulièrement abondant, empaquetées dans l'appareil de Golgi, très volumineux, et libérées par **exocytose (sécrétion mérocrine)** ; le lactose, synthétisé grâce à la **lactosynthétase** à partir du glucose et de l'UDP-galactose, s'accumule dans les **vésicules golgiennes** et est sécrété en même temps que les protéines ;
- ➔ **les lipides du lait**, regroupés sous forme de petites gouttelettes dans le cytoplasme, fusionnent ensuite et se déplacent sous forme d'une gouttelette plus volumineuse dans la région apicale de la cellule. Elles se détachent du pôle apical enveloppées d'une partie de la membrane cellulaire et d'une mince couronne cytoplasmique (**sécrétion apocrine**)

VII. La pathologie mammaire

3 types de pathologies :

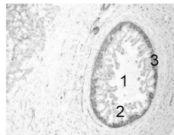
- La pathologie **inflammatoire**
- La pathologie **tumorale bénigne** (adénome ou adénofibrome)
- La pathologie **tumorale maligne** (adénocarcinomes canaux ou lobulaires)

a) Les tumeurs bénignes



Lésions fibro-épithéliales : fibro-adénomes

- Lumière (1)
- Cellules épithéliales (2)
- Cellules myo-épithéliales (3)



En coupe transversale, on retrouve la coupe du canal, l'épithélium et une membrane basale.

Si cet épithélium prolifère à l'intérieur du canal, on a des invaginations qui vont apparaître à l'intérieur seulement pour pouvoir trouver de la place.

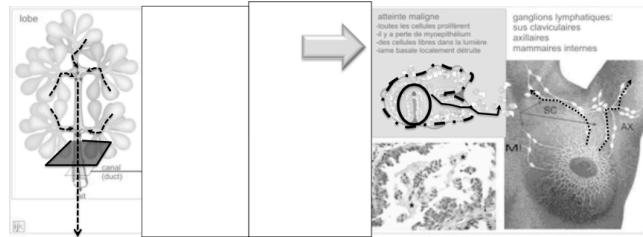
On dirait presque des villosités à l'intérieur, c'est des proliférations de type adénome, de cellules myo-épithéliales pour donner un **fibro-adénome**. Le tout appartient au tissu conjonctif.

b) Les tumeurs malignes

Deux régions peuvent être concernées : prolifération à partir de l'**épithélium des lobules** ou à **partir des canaux**.

Pour des raisons peu élucidées, les cellules peuvent augmenter leur sensibilité aux hormones ou la quantité de leurs récepteurs.

➔ **Adénocarcinome canalaire** ou **adénocarcinome lobulaire**.



Les ganglions lymphatiques et les métastases du cancer du sein

Un cancer est dit "infiltrant" lorsque ses cellules détruisent et franchissent la lame basale.

Le cancer canalaire infiltrant est la forme la plus fréquente. Le cancer lobulaire infiltrant étant beaucoup plus rare.

Dans le cas de métastases, les organes les plus susceptibles d'être atteints sont, mis à part de ganglions, les os, les poumons, le foie et le cerveau

En (ME), on peut avoir une excroissance à l'intérieur du canal qui peut être isolée normale ou tumorale bénigne/maligne.

Toute excroissance part de l'épithélium de l'alvéole ou du canal. **Elles ne prolifèrent jamais à l'extérieur.**

Au niveau de cet épithélium, à force de proliférer (pathologique malin prolifère non stop), la prolifération passe de partielle à totale et va boucher complètement (hyperplasie canalaire).

On passe d'une hyperplasie partielle à complète.

Soit les cellules restent à l'intérieur, soit la paroi de la MEC va finir par se rompre. Donc les cellules vont finir par dissoudre la membrane et vont migrer.

Le tissu épithélial à l'origine du développement du cancer du sein

Dans 95% des cas, le point de départ du cancer du sein se situe au niveau d'un épithélium local.

Deux régions sont concernées: les lobules d'une part et les canaux galactophores d'autre part. Pour des raisons pas encore totalement élucidées, ces cellules deviennent extrêmement sensibles aux hormones et facteurs de croissance. Elles échappent au contrôle inhibiteur dû aux interactions cellulaires ce qui explique leur comportement prolifératif aberrant et plus tard invasif.

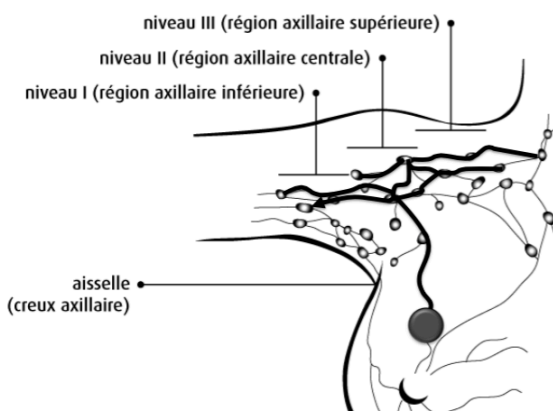
Le Cancer du Sein, une maladie évolutive

Les cancers (tumeurs malignes) qui se développent à partir du tissu épithélial sont appelés « adénocarcinomes ».

Selon la localisation des cellules à l'origine du cancer, lobule ou canal, on parle de cancer lobulaire ou de cancer canalaire. Le cancer se produit localement, formant une masse cellulaire primitive (néoplasme), parfois appelée « tumeur maligne primaire », qui, avec le temps, envahit les structures avoisinantes saines (infiltration ou invasion). En empruntant le réseau lymphatique les cellules malignes peuvent atteindre des organes très éloignés. C'est le processus de métastase. La survenue de ce processus est attestée par la présence de cellules malignes dans les ganglions lymphatiques voisins du sein ; ganglions axillaires et sus-claviculaires (dont l'examen histopathologique est un élément capital du pronostic et du traitement). La dissémination des cellules peut également s'effectuer par voie sanguine. De façon importante, les métastases aggravent la pathologie en perturbant profondément le fonctionnement des organes contaminés

Si le cancer est de **type lobulaire**, le risque est moindre, on a des chances que ce soit uniquement in-situ.

c) Dissémination lymphatique

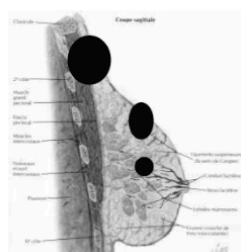


Les cellules vont progressivement remonter les chaînes ganglionnaires pour se disséminer.

Toute détection d'un ganglion axillaire chez une femme doit emmener à faire des investigations complémentaires.

Si les cellules partent par **voie lymphatique** et elles peuvent repartir dans le **compartiment sanguin**, elles vont aller s'installer dans des **tissus préférentiels pour des raisons embryonnaires**.

On a des risques pendant l'intervention de contamination.



Extension locale des cancers:

- .glande
- .peau
- .paroi : muscle

Selon le moment où on pose le diagnostic, on sera à des étapes de dissémination différentes. L'anapath au bloc analyse les premiers ganglions. On enlève les ganglions pour enlever un maximum de risques. On est dans la gestion de risques.

On a une expansion in situ puis on passe à une dissémination systémique.

Le **poumon** est une zone très fréquente.

Un des moyens de faire un **bilan métastatique** est de passer par un **PET-scan**. Il permet de savoir avant une thérapeutique quel est le niveau de diffusion. Les **métastases osseuses** sont très douloureuses et sont à limiter très vite.

d) Traitement

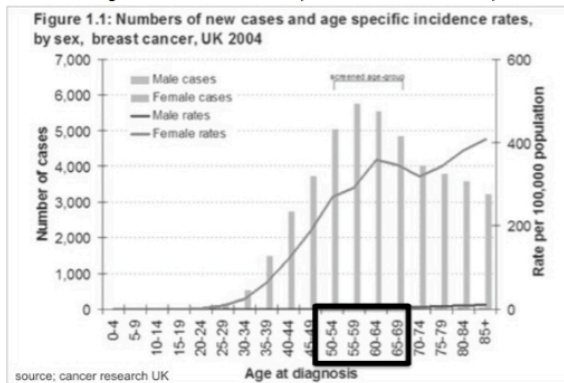
On se retrouve dans des thérapeutiques combinées dépendant de la prolifération, de l'extension, des risques. Les stratégies thérapeutiques doivent être bien posées selon la notion de bénéfice/risque.

- ➔ Cancer infiltrant : traitement local (chirurgie, radiothérapie) + systémique (chimio, hormonothérapie)
- ➔ Cancer in-situ : un traitement local suffit.

e) Facteurs de risque

Les facteurs de risques

Le facteur de risque le plus apparent semble être les antécédents familiaux, surtout pour le cancer du sein avant la cinquantaine (**cancer héréditaire ou familial**). Cela ne veut pas dire que la maladie est transmise d'une génération à l'autre, mais seulement que le risque de développer un cancer est augmenté. En effet, des études ont montrées des **anomalies génétiques dans certaines familles** frappées par de nombreux cas de cancer du sein. Tel est l'exemple des femmes porteuses de la mutation dans le gène « BRCA1 » (sur le chromosome 17) ou le gène « BRCA2 » (sur le chromosome 13), qui ont plus de risques de développer un cancer du sein. Cependant, 90% des cancer n'ont pu être relié avec ces mutations. D'autres facteurs de risque ont été identifiés, tels que pas de grossesse ou grossesse tardive (>35 ans), le fait de ne pas avoir allaité semble aussi augmenter légèrement l'incidence. Enfin, l'âge est un facteur de risque comme c'est le cas pour toutes les pathologies tumorales



- ➔ On a un pic entre 50 et 70 ans.

f) La prévention

Palpation et échographie sont les plus simples. Le **diagnostic** sera posé par une **ponction biopsique** (toujours, sous écho).

Les **micro-calcifications** sont des modifications de l'élasticité tensionnelle capable de créer des troubles tensionnels. Plus on détecte tôt une anomalie régionale associée à une souffrance cellulaire, moins on aura à rentrer dans des stratégies qui seront lourdes. C'est tout l'objectif du dépistage.

La Prévention

Elle permet de dépister un cancer du sein tôt et ainsi d'augmenter les chances de guérison. Elle peut se faire de manière autonome via l'autopalpation ou bien par l'intermédiaire d'un médecin, ou encore en suivant le programme mammographie conduit par le Ministère de la Santé. Ce programme concerne les femmes de 50 à 69 ans.

a) **L'autopalpation** Elle s'effectue debout devant un miroir ou sous la douche, juste après les menstruations. Il existe un feuillet plastifié expliquant dans les détails l'autopalpation, n'hésitez pas à vous adresser au Programme Mammographie

b) **La mammographie** En dehors du programme on recommande de passer régulièrement (tous les ans) une mammographie dès l'âge de 40 ans. C'est la technique la plus efficace pour détecter des tumeurs de moins de 1,27 cm de diamètre. Il s'agit d'un examen radiologique durant lequel le sein est placé entre une plaque photographique horizontale et un tube émetteur de rayons X. La mammographie détecte les augmentations de densité cellulaire ainsi que les microcalcifications (petits dépôts de calcium), témoins du développement d'une tumeur.

c) **L'échographie** C'est un examen qui se pratique lorsque la patiente est allongée sur le ventre, les seins immergés dans de l'eau. Cette technique produit des images par ultra-sons mais ne permet pas de détecter les microcalcifications. L'échographie est plus un examen complémentaire de la mammographie et permet de définir si une masse est bénigne ou maligne. Elle présente toute fois l'avantage d'être indolore et sans irradiation mais nécessite une biopsie en cas de doute.

- ➔ Peinture de la femme de Rembrandt : il a peint sans le savoir une rétraction du mamelon due à un cancer du sein avec des ganglions.

Terminé pour ma première ronéo, y'avait beaucoupuuuuu de répétitions et le prof lisait beaucoup ses diapos du coup je vous les ai presque tous mis. Lisez les et apprenez les !!

Bon courage à tous et tout particulièrement à mes fillots <3

La bisee ☺