



HAL
open science

Suivi prospectif de 60 femmes présentant une polyadénomatoase mammaire : description radiologique et facteurs associés à son évolution

Virginie Grouthier

► **To cite this version:**

Virginie Grouthier. Suivi prospectif de 60 femmes présentant une polyadénomatoase mammaire : description radiologique et facteurs associés à son évolution. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223448

HAL Id: dumas-01223448

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223448>

Submitted on 2 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

Thèse N° : 3008

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité GYNECOLOGIE MEDICALE

Par **Virginie GROUTHIER**

Née le 1 novembre 1985 à Sainte-Foy-Lès-Lyon (69)

Présentée et soutenue publiquement le 08 avril 2015 à Bordeaux

**SUIVI PROSPECTIF DE 60 FEMMES PRESENTANT
UNE POLYADENOMATOSE MAMMAIRE :
Description radiologique et facteurs associés à son évolution.**

Directrice de thèse : Madame le Docteur Zeina CHAKHTOURA

Rapporteur : Madame le Professeur Anne GOMPEL

Membres du jury

Madame le Professeur Claudine MATHIEU Président

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES Juge

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN Juge

Monsieur le Professeur Philippe TOURAIN Juge

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier les membres du jury.

Professeur Mathieu, vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt personnel que vous portez à vos internes afin que chacune puisse réaliser au mieux leur formation professionnelle.

Professeur Gompel, c'est un grand honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être le rapporteur de ce travail. Veuillez trouver en ces lignes le témoignage de mon plus grand respect.

Professeur Bussières, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'apporter à ce travail votre jugement d'expert. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Professeur Tabarin, je vous remercie sincèrement de m'avoir fait l'honneur et l'immense plaisir de faire partie de ce jury. Vous qui m'avez guidé tout le long de mon internat, il me paraissait évident et important de vous savoir ici pour cette nouvelle étape de ma formation de médecin. Durant ces mois passés à vos côtés est née ma passion de l'endocrinologie des gonades qui ne m'a plus quittée depuis. Je vous suis profondément reconnaissante de votre soutien et de votre disponibilité durant toutes ces années car j'ai bien conscience que c'est grâce à vous que j'ai pu faire l'internat qui fut le mien.

Professeur Touraine, je suis fière de vous savoir parmi les membres du jury de cette thèse. Mon semestre passé dans votre service fut sans aucun doute l'un des plus passionnants de mon internat. J'ai pu profiter de votre rigueur, de votre expérience et de votre sens clinique qui m'ont donné envie d'approfondir ma formation et de ... revenir ! Vous m'avez confié ce travail qui m'a passionné et j'espère avoir été à la hauteur de vos espérances. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez donnée et de celle que vous m'offrez.

Je souhaite remercier de façon toute particulière ma directrice de thèse, le Docteur Chakhtoura, pour sa disponibilité et ses conseils avisés qui m'ont permis de profiter un maximum de ce travail. Zeina, tu as su trouver les mots pour que je ne baisse pas les bras

durant ces 2 ans, surtout lors de mes « sms-coups d'stress ». Merci pour ton soutien, ton écoute et ta rigueur, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir poussé à donner le maximum. Merci de m'avoir fait aimer faire ma thèse. Ta passion pour la gynécologie, ta conscience professionnelle et ta gentillesse font de toi un exemple pour toutes les gynécologues médicales. J'ai de la chance de te savoir à mes côtés pour la suite de ma formation.

Je tiens à remercier le Docteur Jean-Louis Golmard qui m'a éclairé à travers ce monde obscur que sont les bio-statistiques ainsi que le Docteur Yasmina Badashi pour ses relectures et son aide précieuse dans l'interprétation des imageries mammaires.

Je tiens également à remercier l'équipe d'endocrinologie de la Pitié qui m'a magnifiquement accueilli pendant 6 mois. Merci au Professeur Kuttenn d'avoir partagé son expérience de la prise en charge de la PAM. Anne Bachelot, Carine Courtillot, Cécile Ghander, Isabelle Tejedor et son aide précieuse dans la gestion des dossiers, et tous les autres : depuis mon retour à Bordeaux, je n'ai qu'une envie : revenir faire un tour à la Pitié!

A toutes ces rencontres scientifiques et médicales de mon internat qui m'ont permis de me construire en tant que médecin : le Professeur Horovitz et la mat B, le Docteur Creux, l'équipe de diabétologie qui m'a accueilli les bras ouverts, ainsi que les formidables équipes bayonnaise et libournaise, en particulier le Docteur Kathalyn Rouget, opposées géographiquement mais si proches humainement. Impossible d'oublier le Professeur Jimenez et le laboratoire du Dr Erwan Bézard, en particulier Benjamin Dehay et les thésards sur-testostéronémiés avec qui j'ai découvert le monde de la recherche fondamentale et passé une année M2 inoubliable.

A Marie et Laure que j'ai la chance d'avoir rencontrées. Quelle bonne idée j'ai eu de venir à Bordeaux ! De co-internes de gynéco vous êtes devenues bien plus que ça pour moi. Marie, ton rire communicateur, ton écoute, ta passion de la gynéco, nos thés/restos antidépresseurs et tous ces innombrables moments partagés depuis ce fameux semestre ; Laure, tes mms astuce/facebook qui tombent à pic pour me remonter le moral, ces semaines passées à découvrir votre (Ligne) Paradis. Que de bons souvenirs ! Mais au final, le plus important ne serait-il pas... d'arrêter de courir après son destin comme un cheval sauvage ?!

Merci à mes amis qui ont tous joué leur rôle durant ces années :

Clairon et Marion et nos discussions socio-philo-scientifico-amicales qui durent depuis si longtemps ; Marine, n'oublie pas que « tout est dans la tête » ; Ozgur pour ce qu'on a vécu qui ne pourra jamais nous séparer ; Thomas, Jérôme et Walid les années passent mais rien ne change ; Jeanjean pour toutes ces années folles de fac, partenaire parfait pour les meilleurs (et les pires) moments de l'externat ! ; Amandarine et Sérome et notre voyage au bout du monde ; Elisa et ta bonne humeur basque et tes « rares » coups de gueule ; Marionnette ma plus belle rencontre parisienne ; Blanblan ma meilleure binôme ; Lucie et nos fous rires sur ces situations cocasses de testicules transgéniques, courage futur grand chef ; Mathieu, pour son aide précieuse sur les statistiques et ses conseils sur les fameux tableaux tant appréciés par les médecins ; Marie D. et nos (6 mois)² pour plus de souvenirs ; Céline et son pot-au-feu de 23h qui me donnera toujours le sourire ; mais aussi Marie H., Magalie, Roselyne, Marie V., Chacha et toute la gynéco-team bordelaise... Sans oublier Antoine (qui s'excuse d'être absent... !) et le petit Maël !

A Jenny... tu as quitté la scène avec un infini courage qui m'a donné la force de continuer à croire que le plus beau reste à venir.

A mes parents, un exemple pour toute la vie, merci de nous avoir permis de devenir ce que nous sommes. A mes frères qui sont tout. Pierre-Etienne, ta passion pour ce que tu aimes nous surprendra toujours, on t'admire pour ça ; Clément ton calme légendaire et ta sérénité nous ont toujours aidé et apaisé ; Thibaut, futur grand médecin, ta confiance en moi m'a aidé à devenir ce que je suis. Tiens le coup, c'est long mais tu vas adorer ! A mes 2 sœurs, Tatiana et Anne et son soutien essentiel pendant mon séjour parisien, quelle chance j'ai qu'ils vous aient choisies. Bienvenue à Marie, tu connaîtras ce passage dans quelques années. A mes grands-parents et à Michel pour leur encouragement, leur foi en nous quoiqu'il arrive. Et surtout à Stéphane, Jocelyn et Fabien, les plus beaux (en toute objectivité), le bonheur de la famille.

Geoffroy, pour ta patience, pour ta présence, pour ta confiance. Pour tout. Maintenant, l'avenir est à nous !

Et enfin, à toutes ces heures passées dans le TGV Bordeaux-Paris ! A la cape de « Super T » !
A ce bon canapé de la rue Meslay !

*« Croire à la médecine serait la plus suprême folie
si n'y pas croire n'en était pas une plus grande encore. »*

Marcel Proust, A la recherche du temps perdu, 1918

TABLES DES MATIERES

ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	10
LE SEIN	12
1. Anatomie du sein.....	12
1.1. Localisation du sein.....	12
1.2. La glande mammaire.....	13
1.2.1. Anatomie macroscopique.....	13
1.2.2. Anatomie microscopique.....	15
1.3. Le tissu adipeux.....	16
1.4. Le plan cutané.....	16
1.5. La plaque aréolo-mamelonnaire.....	17
2. Développement du sein.....	18
2.1. Développement physiologique du sein.....	19
2.2. Principales hormones en physiologie mammaire.....	22
2.2.1. Rôle des Estrogènes au niveau mammaire.....	22
2.2.2. Rôle de la Progestérone au niveau mammaire.....	23
2.2.3. Rôle de la Prolactine au niveau mammaire.....	24
FIBROADENOME ET POLYADENOMATOSE MAMMAIRE	26
1. Classification des maladies bénignes mammaires.....	26
1.1. Classification histologique de Dupont et Page.....	26
1.2. Classification ANDI : Anomalie du Développement Normal et Involution.....	27
2. Définition et épidémiologie du FA et de la PAM.....	29
3. Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques du FA et de la PAM.....	31
4. Caractéristiques radiologiques du FA et de la PAM.....	34
4.1. Mammographie.....	34
4.2. Echographie mammaire.....	35
4.3. IRM mammaire.....	37
5. Rôles des hormones dans la survenue de FA et de la PAM.....	39
6. Attitudes thérapeutiques.....	41
MATERIELS ET METHODES.....	43
1. Schéma de l'étude.....	43
2. Population de l'étude.....	43
2.1. Critères d'inclusion.....	43
2.2. Critères d'exclusion.....	43

3. Recueil de données lors de l'évaluation initiale.....	44
4. Constitution de la population.....	45
5. Recueil de données lors de la seconde évaluation.....	46
6. Objectif principal.....	47
7. Objectifs secondaires.....	47
8. Analyses statistiques.....	48
RESULTATS	49
1. Flowchart.....	49
2. Description de la population.....	50
2.1. Anamnèse sénologique.....	50
2.2. Caractéristiques cliniques.....	51
2.3. Hormonologie.....	52
2.4. Radiologie.....	53
2.5. Description de l'évolution de la cohorte entre les 2 évaluations.....	55
2.5.1. Grossesse et allaitement.....	55
2.5.2. Traitements hormonaux et contraception.....	55
2.5.3. Chirurgie.....	56
2.5.4. Suivi sénologique.....	57
3. Facteurs associés à l'évolution de la PAM.....	58
3.1. Anamnèse sénologique.....	60
3.2. Clinique.....	62
3.3. Grossesse et allaitement.....	63
3.4. Traitements hormonaux.....	64
4. Facteurs indépendants associés à la PAM : analyses multivariées.....	71
4.1. Evaluation échographique de la PAM.....	71
4.2. Evaluation rémnologique de la PAM.....	72
DISCUSSION	73
1. Evolution radiologique de la PAM.....	73
2. Analyses anatomo-pathologiques des lésions opérées et risque de cancer du sein.....	74
3. Facteurs associés à l'évolution de la PAM.....	77
4. Limites de notre étude.....	84
CONCLUSION	85
ANNEXES	86
BIBLIOGRAPHIE	91

TABLES DES FIGURES

Figure 1: Schéma du sein droit divisé en 4 quadrants.	13
Figure 2: Coupe anatomique du sein.	14
Figure 3: Différentes phases de la croissance et du fonctionnement de la glande mammaire.	18
Figure 4: Classification de Tanner illustrant le développement pubertaire féminin.	20
Figure 5: Aspect macroscopique d'un FA mammaire.	31
Figure 6: Aspect anatomopathologique d'un FA.	32
Figure 7: Multiples FA après exérèse chirurgicale.	33
Figure 8: Mammographie avec multiples FA bilatéraux.	35
Figure 9: Aspect d'un FA en échographie.	36
Figure 10: Aspect d'une polyadénomatoze mammaire en IRM.	38
Figure 11: Flowchart de l'étude.	49
Figure 12: Evolution radiologique de la PAM.	54
Figure 13: Analyses anatomopathologiques des nodules opérés entre les deux évaluations.	56
Figure 14: Nombre moyen de consultations et d'imageries entre les deux évaluations selon le lieu de suivi.	57
Figure 15: Influence des antécédents familiaux mammaires et de la gestité sur la taille des FA à l'échographie entre les deux évaluations.	61
Figure 16: Nombre moyen et taille moyenne des FA à l'imagerie en fonction des traitements hormonaux, évalués entre les deux évaluations.	64
Figure 17: Influence des traitements hormonaux sur la taille des FA à l'échographie entre les deux évaluations.	69

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification histologique des maladies bénignes mammaires selon Dupont et Page et leur risque potentiel évolutif vers le cancer du sein.....	26
Tableau 2: Classification des Anomalies du Développement Normal mammaire et Involution selon Hughes.....	28
Tableau 3: Evolution possible de la taille des FA.....	29
Tableau 4: Antécédents familiaux mammaires en fonction du degré de parenté.....	50
Tableau 5: Traitements hormonaux et durée moyenne d'utilisation entre les deux évaluations.....	55
Tableau 6: Association entre différents paramètres d'anamnèse et de clinique, et l'évaluation radiologique de la PAM.....	59
Tableau 7: Association entre les traitements hormonaux, leur durée et l'évaluation radiologique de la PAM.....	66
Tableau 8: Facteurs indépendants associés au nombre moyen de FA à l'échographie entre les deux évaluations.....	71
Tableau 9: Facteur indépendant associé à la taille moyenne des FA à l'échographie entre les deux évaluations.....	71
Tableau 10: Facteurs indépendants associés au nombre moyen de FA à l'IRM entre les deux évaluations.....	72
Tableau 11: Facteurs indépendants associés à la taille moyenne des FA à l'IRM entre les deux évaluations.....	72

ABBREVIATIONS

ANDI : Anomalie du Développement Normal et Involution

ARN : Acide ribonucléique

COP : Contraception oestro-progestative

E2 : Estradiol

ER : Récepteur des estrogènes

Er α : Récepteur alpha des estrogènes

Er β : Récepteur bêta des estrogènes

FA : Fibroadénome

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

hCG : human Chorionic Gonadotropin

HDJ : Hospitalisation de jour

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JAK-2 : Janus Kinase-2

K : Cancer

LH : Luteinizing Hormone

ns : non significatif

P4 : Progestérone

PAM : Polyadénomatoze mammaire

PR : Récepteur de la progestérone

PRL : Prolactine

RPRL : Récepteur de la prolactine

SA : Semaine d'aménorrhée

SG : Semaine de gestation

TP : Tumeur phyllode

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

UTDL : Unité Terminale Ductulo-Lobulaire

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, les pathologies mammaires bénignes sont un sujet d'intérêt particulier du service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris. Dans le cadre du centre de référence de pathologies gynécologiques rares, notre département a acquis une expérience et une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies mammaires. Notre leitmotiv a toujours été la recherche d'une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de ces maladies, du rôle de diverses hormones dans leur survenue et de leur relation potentielle avec le cancer du sein.

La polyadénomatoïse mammaire (PAM) fait partie de ces maladies bénignes mammaires. Il s'agit d'une pathologie rare définie par la présence uni ou bilatérale de multiples fibroadénomes (FA) mammaires. Il n'est pas clairement défini que la PAM soit un continuum naturel découlant initialement du fibroadénome simple ; elle pourrait être un phénomène *de novo* correspondant à une entité nosologique à part entière. Bien que l'étiologie soit encore mal comprise, l'implication de différentes hormones dans le développement d'une PAM serait envisagée. Pour finir, son évolution n'est pas connue et sa prise en charge thérapeutique, elle-même peu évaluée, n'est pas consensuelle.

Afin d'étoffer les connaissances sur cette pathologie, notre équipe a récemment décrit la plus grande cohorte publiée de 95 femmes ayant développées une PAM (1). Nos 95 patientes étaient âgées de $28,1 \pm 8,7$ ans en moyenne au moment de l'évaluation. Le 1^{er} FA était diagnostiqué à l'âge de $21,1 \pm 6,6$ ans en moyenne et la PAM à $25,5 \pm 8,8$ ans. Un antécédent familial de cancer du sein était retrouvé dans 34% des cas et de maladie bénigne mammaire dans 39% des cas. Bien qu'aucun dérèglement hormonal n'ait pu être mis en évidence, plus de 30% des patientes présentaient une réponse explosive de la prolactine (PRL) lors du test de stimulation par la TRH ou au métoclopramide. Une exérèse chirurgicale d'un ou plusieurs FA a été réalisée chez 74 patientes. L'anatomopathologie décrivait principalement des FA simples mais aussi, de façon surprenante, un taux élevé de tumeurs phyllodes (TP) bénignes de grade 1 (6,3% des patientes opérées). Un cancer intracanalair a également été diagnostiqué à l'analyse anatomopathologique.

D'après l'idée que certaines prédispositions génétiques pourraient être un facteur causal de pathologie mammaire bénigne, la recherche d'altérations codantes du gène de la PRL ou celui de son récepteur (RPRL) a été effectuée chez nos patientes et dans un groupe témoin, en partenariat avec l'équipe INSERM U845 dirigée par le Dr Vincent Goffin. Deux variants géniques du RPRL dotés d'une activité constitutive *in vitro* ont été caractérisés dans notre population. Il s'agissait du SNP A150C dans l'exon 6 codant pour une substitution I146L (4 patientes, aucun témoin ; $p < 0,01$) et du SNP A95C dans l'exon 5 codant également pour une substitution I76V (10 patientes et 8 témoins, non significatif, simple polymorphisme du gène présent chez 5% de la population générale et déjà publié dans la base de données NCBI) (2). L'analyse fonctionnelle *in vitro* de l'impact de la substitution Ile₁₄₆→Leu dans le domaine extracellulaire du RPRL a mis en évidence la capacité du récepteur à avoir une activité indépendante de la PRL par :

- une phosphorylation de tyrosine au niveau RPRL.
- une activation de sa voie de signalisation (RPRL/STAT5).
- une activité transcriptionnelle par le biais d'un gène rapporteur cible de PRL.
- une prolifération cellulaire et une protection contre l'apoptose.

Cependant, le phénotype clinique, le profil hormonal, l'imagerie mammaire ainsi que l'histologie des lésions des patientes portant ou non le variant I146L du gène de RPRL n'étaient pas différents. Il paraît donc difficile pour le moment d'impliquer ce variant dans la physiopathologie de la PAM ; s'il a un rôle dans sa genèse, il n'en est probablement pas un acteur principal.

Le suivi longitudinal des patientes présentant PAM nous semble donc fondamental afin d'enrichir les connaissances sur cette pathologie. C'est pourquoi, il nous a paru opportun de suivre l'évolution de la PAM dans notre cohorte, et d'évaluer l'impact de différents facteurs sur cette évolution afin de mieux appréhender cette pathologie et donc d'en améliorer la surveillance et la prise en charge.

LE SEIN

1. Anatomie du sein.

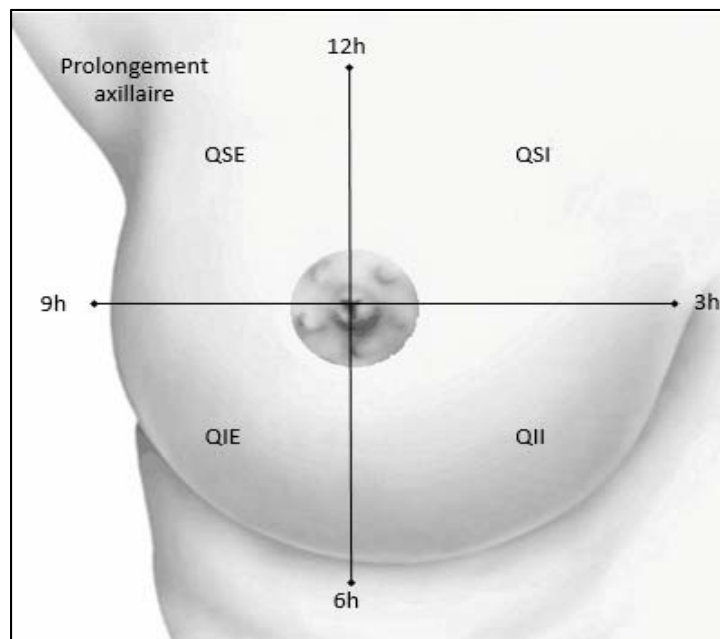
Le sein est un organe complexe présentant une grande variabilité anatomique ainsi qu'une structure architecturale pluritissulaire évolutive tout au long de la vie. Il est composé d'un ensemble de tissu glandulaire et conjonctif, adipeux et cutané.

1.1. Localisation du sein.

Bien que son anatomie varie en fonction de l'individu, le sein présente une base mammaire relativement constante. Situé face antérieure du thorax, il repose sur le muscle grand pectoral pour ses deux tiers supérieurs et sur le muscle dentelé antérieur au niveau inféro-externe. Le sein se projette verticalement du 2^{ème} espace intercostal au 6 ou 7^{ème} espace intercostal correspondant au sillon sous-mammaire. Il s'étend du bord latéral du sternum à une ligne virtuelle verticale axillaire antérieure. Une partie de la glande mammaire peut se prolonger vers le creux axillaire, le long du bord inféro-latéral du muscle grand pectoral. Cette languette de tissu glandulaire est appelé prolongement axillaire ou queue de Spence. Son volume peut varier au cours du cycle de la femme (3).

Cliniquement, le sein est divisé en 4 quadrants: supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne (4) (*Figure 1*). Cette découpe arbitraire ne correspond à aucune réalité anatomique, c'est un repérage conventionnel. Les quadrants externes sont environ trois fois plus épais que les quadrants internes. Ceci permet de maintenir une forme harmonieuse du sein qui est posé sur la cage thoracique convexe.

Figure 1: Schéma du sein droit divisé en 4 quadrants.



*Légende : QSE : quadrant supéro-externe
QSI : quadrant supéro-interne
QII : quadrant inféro-interne
QIE : quadrant inféro-externe*

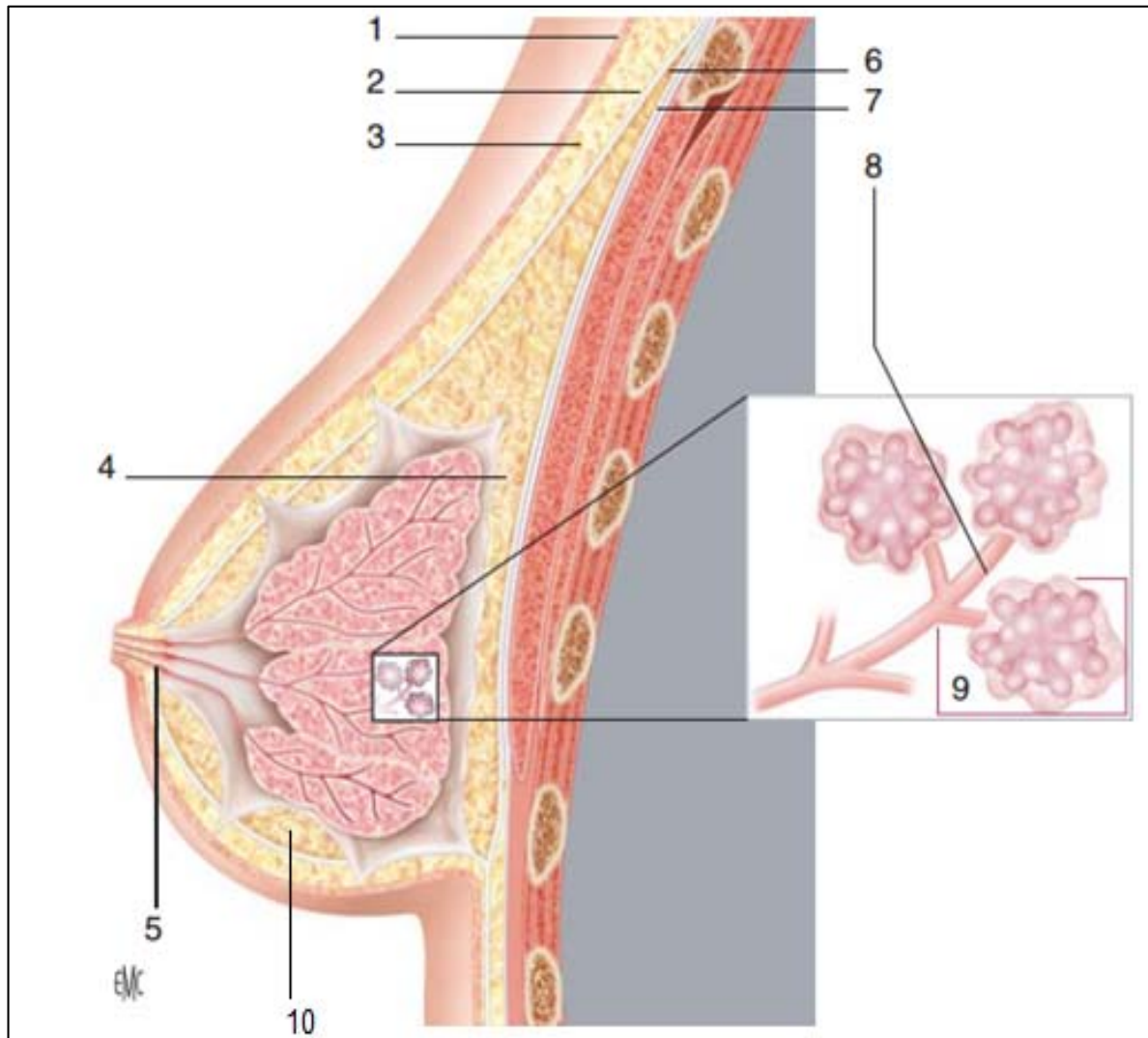
1.2. La glande mammaire.

1.2.1. Anatomie macroscopique.

L'unité fonctionnelle du sein est la glande mammaire (*Figure 2*). Elle présente une architecture complexe et arborescente, décrite classiquement en grappe.

La glande mammaire se compose en réalité de plusieurs glandes indépendantes les unes des autres mais sans individualisation anatomique possible. Chacune de ces glandes constitue un lobe. On en dénombre classiquement entre 15 et 20. Cependant des études récentes sur l'anatomie mammaire ont montré que ce nombre pouvait être très variable selon les patientes (4).

Figure 2: Coupe anatomique du sein.



- Légende :**
- 1 : Peau
 - 2 : Feuillet superficiel du fascia superficialis
 - 3 : Graisse sous-cutanée
 - 4 : Espace rétro-mammaire avec couche adipeuse postérieure
 - 5 : Sinus lactifère
 - 6 : Feuillet profond du fascia superficiel
 - 7 : Fascia pré-pectoral
 - 8 : Canal terminal extra-lobulaire
 - 9 : Unité terminale ductulo-lobulaire
 - 10 : Couche adipeuse pré-glandulaire

D'après Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques. J.Chopier, Elsevier Masson, 2011.

L'unité de base de la glande mammaire est l'*acinus* ou alvéole. L'acinus est une cavité arrondie qui constitue la partie sécrétoire de la glande. Les *acini* se drainent dans des canalicules ou canaux de 3^{ème} ordre. Un ensemble de 5 à 20 canalicules avec leurs acini correspondant forme un lobule. Les canalicules se drainent par la suite dans les canaux terminaux. Ces derniers possèdent une partie intra-lobulaire et une partie extra-lobulaire. L'ensemble « lobule, canal terminal extra et intra-lobulaire » détermine l'Unité Terminale Ductulo-Lobulaire : UTDL (5).

Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine d'abord dans un canal inter-lobulaire ou canal galactophore sous-segmentaire puis dans un canal galactophore segmentaire. Chaque lobe se termine par un conduit lactifère qui se dirige vers le mamelon. Avant de s'aboucher au sommet du mamelon au niveau de pores galactophores, ce conduit lactifère présente une dilatation appelé sinus lactifère ou ampoule galactophore (4).

1.2.2. Anatomie microscopique.

Deux compartiments cellulaires principaux composent la glande mammaire : un épithélium, dérivé de l'ectoderme et un mésenchyme, dérivé du mésoderme.

L'arbre canalaire, s'étendant du lobule au mamelon, est tapissé d'un épithélium composé d'une double assise cellulaire (6). Il se compose d'une couche interne constituée de cellules épithéliales cylindriques lumineuses impliquées dans la synthèse du lait et de cellules souches. Cette première assise cellulaire est elle-même entourée d'une couche discontinue de cellules myoépithéliales fusiformes (7). Les cellules épithéliales cylindriques sont disposées perpendiculairement aux cellules myoépithéliales allongées. Les cellules épithéliales possèdent des inclusions cytoplasmiques à type de gouttelettes graisseuses alors que les cellules myoépithéliales se distinguent par la présence de myofibrilles cytoplasmiques. L'ensemble de ces couches cellulaires repose sur une membrane basale séparant l'épithélium du mésenchyme sous-jacent. Une particularité existe au niveau du canal collecteur : ce court canal s'abouchant au mamelon est revêtu d'un épithélium malpighien classique (6).

L'ensemble de l'arbre galactophore est entouré d'un manchon fibroblastique plus ou moins développé en fonction du calibre canalaire. Au niveau intralobulaire, le tissu conjonctif appelé tissu palléal, est lâche, cellulaire et hormono-sensible. A l'inverse, le tissu conjonctif interlobulaire également appelé tissu de soutien, est dense, riche en collagène et en fibre élastique mais moins cellulaire. Enfin, au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, le tissu conjonctif est riche en fibres élastiques et musculaire lisses (8).

1.3. Le tissu adipeux.

Le tissu adipeux fait partie intégrante de l'architecture du sein (*Figure 2*). Il est étroitement lié au tissu glandulaire. Le volume des seins est principalement dû à la quantité de volume de tissu graisseux (9).

Deux couches de tissu adipeux peuvent être individualisées :

- Une couche antérieure ou pré-glandulaire qui s'amincit jusqu'à sa disparition à l'approche de la plaque aréolo-mamelonnaire.
- Une couche postérieure ou rétro-mammaire, limitée par le fascia superficialis et offrant au sein un degré de liberté de mouvement indispensable.

1.4. Le plan cutané.

La peau présente le seul moyen de fixation et de soutien du sein (*Figure 2*). Le tégument du sein n'est pas identique sur toute sa surface (10). Elle est plus épaisse en périphérie et s'amincie en direction de l'aréole pour fusionner au tissu glandulaire au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire. Cette union a un rôle fondamental pour la stabilité et le mouvement du sein.

1.5. La plaque aréolo-mamelonnaire.

Fréquemment située au niveau 4^{ème} espace intercostal chez la jeune femme nullipare, la plaque aréolo-mamelonnaire est constituée du mamelon, de l'aréole et d'une zone cutanée périphérique (9).

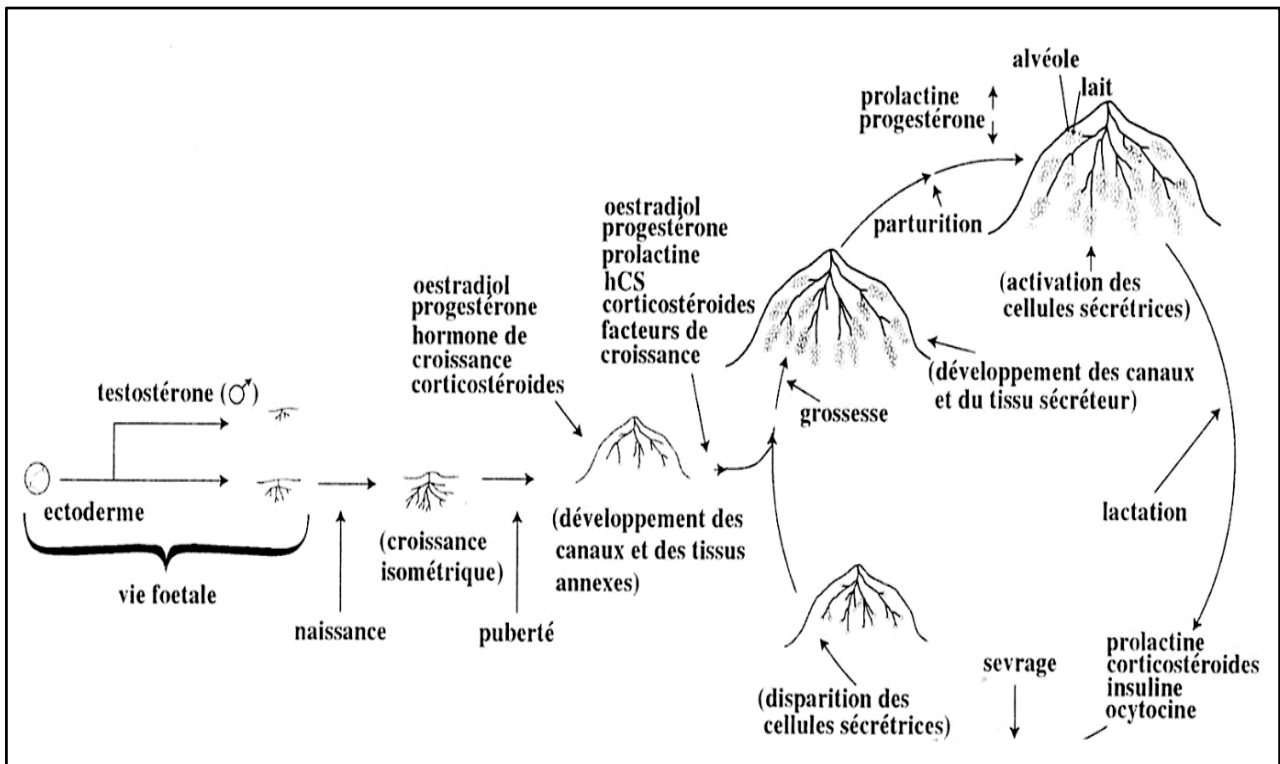
Le mamelon est cylindrique, pigmenté, mesure 3 à 5 mm de diamètre. Sa forme est variable (plat ou court, ombiliqué, rétractile mais érectile). Il présente des pores galactophoriques correspondant à l'abouchement des conduits lactifères (9).

L'aréole est un disque cutané de 15 à 30 mm de diamètre, irrégulier, plus ou moins pigmenté, centré par le mamelon. Dix à 20 glandes sébacées s'y abouchent formant de petites saillies légèrement surélevées correspond aux tubercules de Montgomery (8). Le muscle mamillaire sépare la plaque aréolo-mamelonnaire de la glande mammaire. Il est constitué de fibres musculaires lisses circulaires. Différentes stimulations (telles que, entre autre, la succion ou le froid...) permettent la contraction de ce muscle provoquant le thélotisme.

2. Développement du sein.

Contrairement aux autres organes qui se développent durant la vie embryonnaire, la glande mammaire atteint son stade mature et fonctionnel tardivement en post-partum, plus précisément durant l'allaitement. Son développement implique des processus de croissance, de différenciation, de sécrétion et de régression, tous sous influences hormonales (*Figure 3*).

Figure 3: Différentes phases de la croissance et du fonctionnement de la glande mammaire.



D'après Espié M. & Gorins A., *Le Sein*, 3^{ème} édition, 2007, p.70.

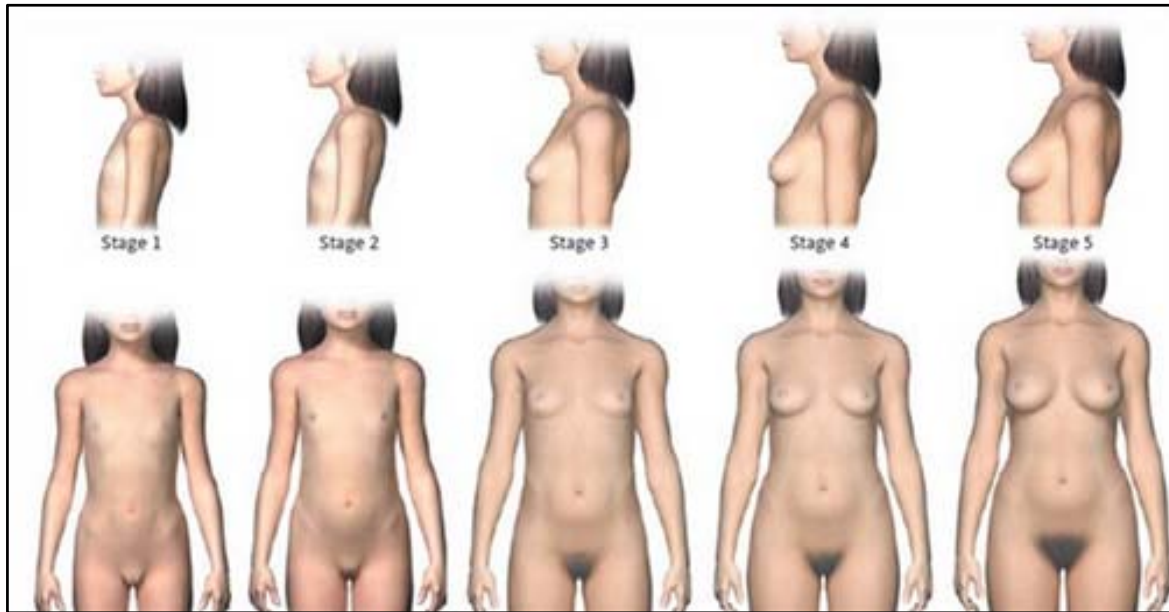
2.1. Développement physiologique du sein.

Dès la vie embryonnaire, les glandes mammaires sont visibles à partir de la 4^{ème} semaine de gestation (SG) sous la forme d'un épaissement longitudinal de l'ectoderme situé sur la face ventrale de l'embryon de chaque côté de la ligne médiane. Il s'agit de la crête mammaire ou ligne lactéale s'étendant de la région axillaire à la région inguinale. Vers la 6^{ème} SG, la crête disparaît et seulement deux bourgeons pectoraux persistent. Le parenchyme embryonnaire mammaire commence à envahir le stroma environnant à la 8^{ème} SG. Les cellules envahissantes ectodermiques restent séparées du mésoderme sous-jacent par une membrane basale. Ce mécanisme dynamique permet l'apparition du bourgeon mammaire et illustre le début de la différenciation distincte des tissus composants la glande mammaire (3). Chez le fœtus de sexe féminin, vingt-cinq ébauches de cordons épithéliaux apparaissent à la 15^{ème} SG. Progressivement, ils se transforment en canaux entourés d'un tissu fibro-conjonctif riche en collagène et s'allongent dans la profondeur du derme. Ces canaux s'abouchent finalement au mamelon à la 32^{ème} SG (11). Durant le dernier trimestre de grossesse, le nombre de branches de l'arbre galactophorique augmentent. A la fin de la gestation, les bourgeons des unités terminales ductulo-lobulaires apparaissent enfin sous une influence paracrine mésenchymateuse (12). Chez le fœtus de sexe masculin, les androgènes dont la testostérone s'opposent à la croissance et à la différenciation cellulaire mammaire et provoquent la destruction mésenchymateuse de l'ébauche mammaire.

La petite enfance et la période pré-pubertaire est une période de quiescence pour la glande mammaire. Sa croissance isométrique est identique chez la fille et le garçon (13).

La puberté est une période clé dans la formation des seins. En effet, l'apparition du bourgeon mammaire rétro-mamelonaire vers 10,5 – 11 ans signe le début de la puberté. Les différents stades du développement mammaire sont cotés de 1 (stade pré-pubère) à 5 (stade adulte) selon la classification de Tanner (*Figure 4*). Lors de l'initiation de la puberté, la reprise du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique induit une production d'estradiol (E2) par ovaire. Ce nouvel environnement hormonal conduit au développement mammaire en débutant par le stroma suivi par la mise en place de l'épithélium canalaire puis lobulaire.

Figure 4: Classification de Tanner illustrant le développement pubertaire féminin.



Légende : *Stade 1 : Stade pré-pubertaire d'aspect infantile*

Stade 2 : Apparition du bourgeon mammaire

Stade 3 : Saillie du mamelon

Stade 4 : Elargissement du sein et saillie de l'aréole

Stade 5 : Retour de l'aréole dans le plan de la surface du sein, apparition du sillon sous-mammaire

Les cycles menstruels vont ensuite progressivement se mettre en place. Durant la phase folliculaire, les seins sont de petit volume et souples. Les cellules épithéliales cylindriques se multiplient. Il se forme progressivement une stratification radiale des couches cellulaires orientées vers la lumière de l'acinus qui reste étroite. Le stroma quant à lui devient dense et cellulaire (14). Lors de la phase lutéale, on observe une augmentation de la taille du sein et de sa température. Ces variations sont surtout liées à une augmentation de la perméabilité capillaire. La prolifération épithéliale diminue au profit d'une augmentation de leur activité sécrétoire. En effet, la composante glandulaire développe une légère activité sécrétoire sans véritable prolifération lobulaire. La lumière des canalicules s'ouvre progressivement sous l'effet de la sécrétion apocrine des cellules cylindriques. Quant au stroma lobulaire adjacent, il devient plus lâche et œdémateux (14). Enfin, durant la période menstruelle, la glande reçoit un excès d'apport sanguin qui ajouté à la surcharge hydrique accroît son volume de 10 à 40ml. Pendant cette période, parallèlement à la chute de la progestérone (P4) et des estrogènes, la lumière des acini reste distendue mais la sécrétion apocrine est en cours de résorption. Il n'y a plus de mitoses visibles au niveau des cellules épithéliales. Le stroma redevient dense et cellulaire (15).

Au cours d'une grossesse, le sein subit un important remodelage en rapport avec un bouleversement hormonal. Chez la femme enceinte, le volume mammaire augmente et une tension mammaire voire des mastopathies sont fréquemment décrites (3). Dès le début de grossesse, une phase de prolifération cellulaire importante s'amorce permettant la prolifération de l'arbre galactophorique, l'accroissement du nombre de lobules et d'acini. Le tissu conjonctif intralobulaire s'œdématie. A partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, des gouttelettes lipidiques s'accumulent dans les cellules épithéliales lobulaires. La sécrétion et la résorption de gouttelettes lipidiques est un phénomène continu, régulé de façon équilibré permettant d'éviter l'accumulation de lait dans l'arbre canalaire. Le tissu conjonctif interlobulaire commence à s'amincir. Le 3^{ème} trimestre de grossesse est le témoin d'une hypertrophie lobulaire liée à une hyperplasie épithéliale (16). La composition mésenchymateuse est également modifiée avec une augmentation du nombre de capillaires élargis et engorgés (6). Ce n'est qu'à la fin de la grossesse que le sein termine son développement et sa différenciation finale aboutissant à la lactation. Les cellules épithéliales desquamées et le fluide accumulé dans les canalicules et contenant entre autre des protéines et des immunoglobulines constituent le colostrum qui sera sécrété en post-partum immédiat (17).

Durant l'allaitement, la proportion de tissu glandulaire double par rapport au tissu adipeux. Les cellules épithéliales sont remplies d'importantes vacuoles graisseuses, libérées lors des tétées (4). A l'arrêt de l'allaitement, un phénomène d'involution apparait associant un mécanisme inflammatoire à une apoptose des cellules alvéolaires (18)(26). Ce processus permet un retour à un état non fonctionnel de l'organe en 3 à 4 mois (17).

La ménopause finalement va induire une nouvelle phase d'involution à la glande mammaire. La baisse de sécrétion d'E2 conduit à une diminution du nombre absolu d'UTDL et à une atrophie du tissu glandulaire mammaire associées à une augmentation du volume graisseux (18). La cellularité du tissu conjonctif intralobulaire diminue, il est remplacé par du tissu conjonctif fibreux moins hormono-sensible (6).

2.2. Principales hormones en physiologie mammaire.

Le sein est un tissu hormono-sensible dont la structure, la taille et la fonction dépendent de la combinaison d'un ensemble de signaux hormonaux (19). Les principales hormones intervenant dans le développement mammaire sont les estrogènes, la progestérone (P4) et la prolactine (PRL) (20).

2.2.1. Rôle des Estrogènes au niveau mammaire.

Les estrogènes, principalement d'origine ovarienne, sont des *hormones stéroïdiennes*. Elles agissent au niveau cellulaire grâce à des récepteurs nucléaires qui une fois activés et dimérisés jouent le rôle de facteur de transcription modulant l'expression de certains gènes. Il existe deux types de récepteurs des estrogènes (ER) : ER α et ER β , issus de deux gènes différents. *Seul ER α est retrouvé au niveau de l'épithélium mammaire* (21). L'analyse des souris knock-out pour ER α montre une absence de croissance et de différenciation de l'arbre canalaire mammaire (22). Cependant, la présence de mécanismes paracrines au niveau du stroma permettant la stimulation de la croissance mammaire chez ces souris a récemment été mise en évidence (23).

Le rôle prolifératif de l'E2 sur l'épithélium canalaire est largement admis.

- *In vitro*, les estrogènes stimulent la prolifération des cellules épithéliales et cette action estrogénique semble liée à la présence dans le sérum d'un certain nombre de facteurs de croissance (TGF α , IGF1, PDGF, insuline)(24). Les estrogènes agiraient en modifiant la structure de la matrice extra-cellulaire et détruisant localement le stroma permettant aux bourgeons mammaires de proliférer.
- *In vivo*, l'administration prolongée de doses élevées d'estrogènes chez des rattees castrées altère l'architecture mammaire (prolifération et dilatation lobulaire, hyperplasie épithéliale, formation de kystes et de fibrose) (25). De plus, un aspect prolifératif des canaux galactophores est largement retrouvé sur des biopsies mammaires en phase folliculaire (26). Enfin, chez la femme, l'application percutanée d'estrogènes sur les seins 11 à 13 jours avant biopsie mammaire augmente l'activité mitotique de l'épithélium lobulaire (27).

Les estrogènes ont également un rôle inducteur de la synthèse des RP (28). L'augmentation de la synthèse des RP implique une transcription d'ARN et traduction en protéines, processus eux-mêmes sous l'action de voie de signalisation induite par l'action de ER. Les estrogènes préparent donc le tissu mammaire à l'action de la P4 par synthèse de PR.

2.2.2. Rôle de la Progestérone au niveau mammaire.

La P4 est une *hormone stéroïdienne* sécrétée par le corps jaune ou le placenta. Deux isoformes du récepteur de la progestérone (RP) ont été identifiées : PRA et PRB. Ils sont issus d'un même gène contenant deux promoteurs distincts. Ils diffèrent par leur taille et leur poids (29). Les RP sont présents dans le *compartiment épithélial mammaire*, lieu principal de l'action de la P4 mais également dans le *compartiment mésenchymateux*. La voie de signalisation intervenant dans le développement mammaire semble principalement liée à PRB. Chez la souris knock-out pour PRB, le développement de la glande mammaire ne présente ni ramification canaliculaire ni différenciation alvéolaire alors que la souris knock-out pour PRA présente un développement mammaire satisfaisant (30).

L'intérêt de la P4 dans le bon développement alvéolo-lobulaire est validé depuis longtemps (3)(13). Elle agit de façon synergique aux estrogènes en favorisant la différenciation de la partie distale des canalicules en acini et permet de mettre en place leur activité sécrétoire. De plus, grâce à une action paracrine, elle induit l'expansion de cellules souches générant les progéniteurs impliqués dans l'alvéologénèse (31).

Le rôle antiprolifératif de la P4 sur le tissu mammaire est également bien connu.

- *In vitro* sur cellules épithéliales mammaires, sous traitement progestatif, la P4 diminue le nombre total de RE dans le tissu mammaire. Elle stimule au niveau épithélial mammaire l'activité enzymatique de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β -HSD) transformant l'E2 en son métabolite moins actif : l'estrone (32).
- *In vivo*, l'administration percutanée mammaire de progestérone avant une biopsie induit une diminution de l'activité mitotique de l'épithélium mammaire (26).

Enfin, la P4 possède également un effet pro-apoptotique en jouant sur le niveau d'expression génique de protéines interagissant dans les mécanismes de mort cellulaire programmée (33).

2.2.3. Rôle de la Prolactine au niveau mammaire.

La PRL est une hormone peptidique de 199 acides aminés principalement sécrétée par les cellules lactotropes situées au niveau de la glande hypophysaire (34). De nombreux facteurs régulent sa production dont la dopamine (inhibiteur) et l'hormone thyroïdienne TRH (stimulateur). La PRL agit via un récepteur à un domaine transmembranaire (RPRL) appartenant à la superfamille des récepteurs de cytokines hématopoïétiques qui sont dépourvus d'activité enzymatique (20). La transmission du signal nécessite la formation d'un complexe trimérique (2 RPRL + PRL) provoquant un changement de conformation de la partie intracellulaire du récepteur, activant les cascades de signalisation intracellulaires et aboutissant à l'expression des multiples fonctions biologiques de la PRL (35).

La PRL possède de nombreuses actions biologiques notamment au niveau mammaire :

1) La PRL a un rôle dans la mammogénèse en contribuant à la fois au développement mammaire puis alvéolaire au cours de la grossesse (20). La maturation du tissu glandulaire est initiée puis soutenue principalement par la PRL qui présente un effet prolifératif sur la formation alvéolaire.

- *In vitro*, à partir de culture de cellules mammaires de rat, il a été montré que la PRL était le principal facteur mammogène. La PRL potentialise l'action de l'E2 sur les cellules épithéliales en augmentant le nombre de RE. L'E2, quant à lui, augmente la taille et le nombre de cellules lactotropes et régule la sécrétion de la PRL en augmentant la synthèse, le stockage et la libération de l'hormone hypophysaire (30). De plus, l'interaction entre PRL et P4 est nécessaire au développement mammaire. Il existe une régulation croisée et complexe de ces hormones, dépendante du contexte cellulaire et physiologique du tissu mammaire (30) (36). Quoiqu'il en soit, l'effet combiné de ces hormones permet la différenciation des structures alvéolaires fonctionnelles.
- *In vivo*, l'analyse phénotypique mammaire des souris invalidées pour le gène de la PRL ou celui du RPRL met en évidence l'absence de développement du compartiment alvéolaire fonctionnel normalement formé pendant la gestation. En cas d'inactivation d'un seul allèle, la prolifération et différenciation alvéolo-lobulaire semblent bloquées en 2^{ème} partie de gestation. Ce blocage est partiellement levé lors d'une 2^{ème} gestation

suggérant que la glande mammaire acquiert un nombre de canaux et d'alvéoles compatibles pour une lactation efficace après 1^{ère} imprégnation hormonale (37).

2) La PRL est l'hormone de la lactation par excellence. Elle est nécessaire à la mise en place et au maintien de la lactation. A l'accouchement, la chute du taux d'E2 et de P4 parallèlement à l'augmentation du taux de PRL provoque la levée de l'inhibition de la sécrétion lactée et la montée laiteuse (16). La PRL stimule la biosynthèse des protéines, lipides et glucides du lait ainsi que le transport d'ions en augmentant la transcription des gènes et en stabilisant les ARN messagers (34).

3) Un rôle prolifératif de la PRL est suspecté depuis plusieurs décennies.

- *In vitro*, il a été montré que le RPRL était surexprimé dans des échantillons de tissu mammaire humain tumoral versus tissu sain adjacent (36). L'expression du RPRL survient dans 30 à 60% des cancers du sein humains, généralement en association avec l'expression d'ER et PR (38). Bien que cet effet ne soit pas toujours d'une grande amplitude comparée à d'autres hormones, il n'en demeure pas moins reconnu.
- *In vivo*, les souris transgéniques pour la PRL développent des néoplasies mammaires dès l'âge de 11 mois contrairement aux souris sauvages (39). De récentes études telle que la Nurse Health Study ont permis de mettre en évidence une association entre le taux de PRL circulante et le risque cancer du sein chez la femme ménopausée (spécialement les cancers invasifs et ER+) (40). L'étude européenne EPIC (the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) décrit récemment la même augmentation du risque de cancer chez la femme ménopausée sous traitement hormonal de la ménopause (THM) (41). Cependant, il s'agit d'études épidémiologiques et cet effet prolifératif de la PRL reste encore très controversé.

Il est important de noter l'existence d'une sécrétion extra-pituitaire de PRL, prédominante chez l'homme par rapport aux rongeurs, qui échappe au contrôle négatif dopaminergique (42). La co-expression de l'hormone et de son récepteur au sein d'une même cellule a naturellement conduit à suspecter que la PRL puisse agir sur la prolifération tissulaire par un mécanisme autocrine-paracrine. La fonction de cette PRL locale semble être principalement mitogène. Il a été montré que des anticorps anti-PRL, qui empêchent la liaison de la PRL sur son récepteur, ont la capacité d'inhiber la prolifération de cellules tumorales mammaires humaines induite par la PRL autocrine (34).

FIBROADENOME ET POLYADENOMATOSE MAMMAIRE

1. Classification des maladies bénignes mammaires.

Le terme de maladies bénignes du sein regroupe un large éventail de lésions physiopathologiques des diverses composantes du sein. Leur grande fréquence (90% des consultations sénologique) impose de bien connaître ces pathologies (43).

1.1. Classification histologique de Dupont et Page.

En 1985, à partir d'une étude de cohorte rétrospective regroupant 10366 biopsies mammaires chez 3303 femmes, Dupont et Page imaginent le concept de maladie proliférative épithéliale bénigne (44). Ils définissent les caractéristiques histologiques des maladies bénignes mammaires ayant un potentiel évolutif vers le cancer du sein. Un consensus international de classification histologique est alors adopté et définit trois groupes de maladies bénignes (*Tableau 1*).

Tableau 1: Classification histologique des maladies bénignes mammaires selon Dupont et Page et leur risque potentiel évolutif vers le cancer du sein.

	Fibroadénomes	
Mastopathies non proliférantes	Adénose sclérosante modérée	Pas de sur-risque associé de cancer
	Métaplasies apocrines, Kystes	
	Ectasies galactophoriques	
	Hyperplasie épithéliale modérée	
	Papillomes solitaires	
	Mastite péricanalaire	
Mastopathies proliférantes sans atypies cellulaires	Hyperplasies canalaire florides	Risque relatif de cancer: 1,9
	Adénose sclérosante floride	
	Papillomatoses intracanales	
	Cicatrices radiaires	
Mastopathies proliférantes avec atypies cellulaires	Hyperplasies canalaire atypiques	Risque relatif de cancer: 5,3
	Hyperplasies lobulaires atypiques	

1.2. Classification ANDI : Anomalie du Développement Normal et Involution.

La classification histologique de Dupont et Page n'illustre pas la corrélation histologico-clinique et la pathogénèse des lésions reste souvent mal connue.

En 1987, Leslie E. Hughes *et al.* introduisent le concept d'aberration du développement normal et d'involution (ANDI) de la glande mammaire qui est basé sur deux principales notions (45). Premièrement, la plupart des maladies bénignes mammaires sont le résultat de modifications dynamiques de la structure mammaire au cours de la vie. Deuxièmement, ces lésions appartiennent à un spectre allant d'un processus normal jusqu'à la pathologie et peuvent être expliqués par des aberrations mineures des processus normaux du développement mammaire (*Tableau 2*).

La classification ANDI présente donc plusieurs avantages (46) :

- Fournir une terminologie claire abordant les aspects cliniques et histologiques des pathologies bénignes mammaires permettant de définir de façon précise la lésion en termes de pathogénèse, d'histologie et d'implications cliniques.
- Insister sur la frontière entre processus normal et anormal conduisant à une prise en charge appropriée.
- Mettre l'accent sur la normalité ou la quasi-normalité de la plupart des pathologies bénignes du sein justifiant l'usage du terme désordre plutôt que maladie.
- Présenter une vision bidimensionnelle du processus lésionnel : d'un côté, une lecture verticale illustrant l'évolution mammaire au cours de la vie de la femme et de ses différents statuts hormonaux ; de l'autre côté, une lecture horizontale décrivant la linéarité de l'évolution du sein normal jusqu'au sein pathologique.

Cependant en pratique, la limite entre anomalie et pathologie peut être difficile à définir. Elle est largement déterminée par la fréquence et sévérité des symptômes cliniques.

Tableau 2: Classification des Anomalies du Développement Normal mammaire et Involution selon Hughes.

<i>Stade</i>	<i>Processus normal</i>	<i>Anomalies bénignes</i>	<i>Pathologies bénignes</i>
Instauration de la vie reproductive	Développement lobulaire Développement du stroma	Fibroadénome Hypertrophie juvénile Hypoplasie mammaire	Polyadénomatoses mammaire Fibroadénome géant Gigantomastie
Vie reproductive mature	Activité hormonale sur la glande mammaire Activité épithéliale	Mastodynies Nodularité focale/diffuse Papillome bénin	Mastodynie invalidante
Grossesse et Allaitement	Hyperplasie épithéliale de grossesse Galactorrhée	Écoulement mamelonnaire sanglant Galactocèle	
Involution	Involution lobulaire Involution canalaire - Fibreuse - Dilatée Turn-over épithélial	Kystes et adénose sclérosante Rétraction mamelonnaire Ectasie canalaire Hyperplasie épithéliale simple Micropapillomatose	Mastite péricanaulaire avec suppuration/abcès Hyperplasie lobulaire ou canalaire avec atypies

Adapté de Classification of benign breast disorders, L. E. Hughes et al., British Medical bulletin, 1991

2. Définition et épidémiologie du FA et de la PAM.

Le FA est la plus fréquente tumeur bénigne mammaire, il s'agit d'une prolifération fibro-épithéliale bénigne qui se développe dans le sein (47).

Estimer son incidence dans la population générale est difficile car les lésions sont souvent asymptomatiques. Cependant, des études réalisées à partir d'analyses post-mortem estimaient que 20% des femmes avait un FA (48). Des études épidémiologiques estimait une fréquence de FA de 2,2% dans la population générale (49). Chez les femmes présentant une maladie bénigne du sein, l'incidence des FA varie entre 7 à 13 % (50). Après analyse histologique, cette lésion est retrouvée dans 50 à 70% des biopsies réalisées pour maladies bénignes mammaires (51). Deux pics de fréquence sont observés: entre 15 et 25 ans après la période de croissance mammaire où elle représente près de 75% des lésions mammaires; et entre 35 et 50 ans où elle représente 15 % des masses palpables (52).

L'évolution naturelle d'un FA est variable et difficilement prévisible. Il se forme habituellement au moment de l'adolescence et va croître jusqu'à 2 à 3 cm environ pendant 12 mois classiquement. Les lésions peuvent ensuite rester stables en taille, continuer à croître ou encore diminuer de taille voire régresser spontanément. Plusieurs auteurs ont décrit l'évolution de FA surveillés cliniquement et radiologiquement (*Tableau 3*).

Tableau 3: Evolution possible de la taille des FA.

	Nombre de FA	Durée suivi (ans)	Amélioration		Stabilité	Progression
			Diminution	Régression		
Dent <i>et al.</i> (53)	201	< 2	12%	31%	25%	32%
Dixon <i>et al.</i> (54)	163	2	11,7%	25,7%	54,7%	7,9%
Carty <i>et al.</i> (55)	34	1,5 - 7	44%	8%	16%	32%
Wilkinson <i>et al.</i> (56)	92	1		21,1%	36,6%	42,3%
Cant <i>et al.</i> (57)	279	7 - 9		72%		28%

Au total, il semblerait qu'il y ait une diminution de la taille des FA dans environ 40% des cas, une stabilité dans 30% également et une progression pour environ 30% des FA. Une régression spontanée semble plus fréquente pour les FA de petites tailles (<12mm de diamètre au diagnostic) et chez les femmes de moins de 20 ans (57).

La PAM est définie par la présence uni ou bilatérale de multiples FA (*Figure 7*). Le nombre de FA nécessaire pour parler de PAM reste actuellement discuté : plus de 3 ou de 5 dans un sein selon les équipes (46)(58). Il s'agit d'une maladie mammaire rare dont l'étiologie et la physiopathologie restent peu comprises. A ce jour, il n'est toujours pas clairement défini si un continuum entre FA et PAM existe ou si la PAM est une entité physiopathologique à part entière.

Les FA mammaires sont multiples et/ou bilatéraux dans 15 à 20% des cas (59)(60) comme l'illustre la cohorte de Greenberg *et al.* regroupant 402 femmes avec FA où une PAM est retrouvée dans 16% des cas (50). Récemment, Guray *et al.* décrivaient un taux similaire avec des FA multiples uni ou bilatéraux dans 20% des cas (61).

Il y a très peu de littérature sur l'évolution des FA dans le cadre des PAM. Dans la cohorte de Cant *et al.*, 43 femmes présentaient des FA multiples. Aucune différence n'était retrouvée concernant le taux de résolution des FA simples versus multiples (57).

3. Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques du FA et de la PAM.

Chez la jeune femme, les particularités cliniques des FA sont très caractéristiques. Il s'agit d'un nodule bien limité, régulier, arrondi ou ovalaire, de consistance ferme, sans rétraction cutanée en regard ni d'adénopathies associées. Il est mobile, indolore et de taille variable (de quelques millimètres à plusieurs centimètres) (46). Un FA dépasse rarement 3 cm. S'il mesure plus de 5 cm, il est considéré comme pathologique et est appelée FA géant (62). Les FA sont fréquemment situés dans la moitié supérieure de la glande et plus précisément dans le quadrant supéro-externe dans près de 50% des cas (63). Chez la femme plus âgée, leurs caractéristiques sont moins typiques à cause de l'involution fibreuse de la glande (46).

Macroscopiquement, un FA est une tumeur individualisable, limitée, ferme, arrondie ou bosselé avec un scintillement blanc. C'est une tumeur pseudo-encapsulée facilement énucléé (61) (*Figure 5*).

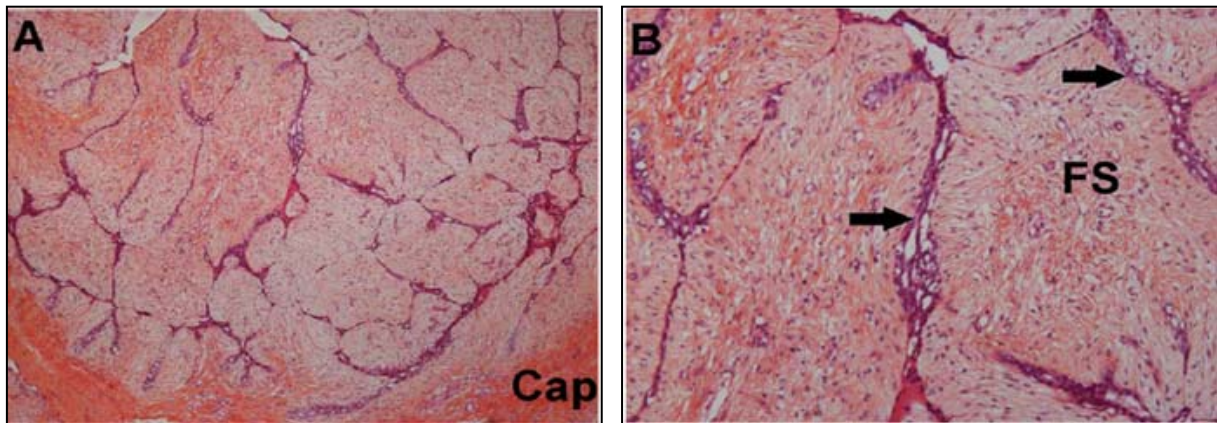
Figure 5: Aspect macroscopique d'un FA mammaire.



Adapté du site <http://www.anapatho.ulg.ac.be/>

Microscopiquement, un FA résulte d'une prolifération circonscrite d'origine lobulaire, développé aux dépens de l'unité terminale lobulaire, à double composante épithéliale et stromale (64) (*Figure 6*).

Figure 6: Aspect anatomopathologique d'un FA.



Contre-coloration hématosine-éosine

Légende : A : grossissement x10 ; B : grossissement x20 ; Cap : capsule ; FS : FA simple

Il s'agit donc d'une **prolifération fibro-épithéliale bénigne nodulaire**. La proportion de tissu épithélial ou conjonctif dépend de l'ancienneté de la lésion. Plus elle est récente, plus la composante épithéliale est importante.

Les caractéristiques histologiques du FA sont similaires à l'histologie du sein normal. Il n'y a pas d'altération des structures histologiques de la glande mammaire mais une différence dans la proportion de ces structures (65). La prolifération cellulaire stromale est la caractéristique prédominante de la plupart des FA. En effet, il est observé une augmentation du nombre de fibres de collagène, de capillaires et de vaisseaux lymphatiques ainsi qu'une élévation du nombre de fibroblastes et de fibrocytes par rapport au tissu mammaire normal. L'épithélium est quant à lui peu différent du tissu mammaire normal et la structure en ramification arborescente de l'épithélium canalaire est préservée.

Le FA présente une hyperplasie cellulaire polyclonale ce qui le différencie de la tumeur phyllode (TP) présentant un profil monoclonal (46). La TP est le principal diagnostic différentiel du FA. Cliniquement, la TP est difficilement différentiable du FA mais survient classiquement à un âge plus avancé (66). Son diagnostic anatomo-pathologique repose sur la prédominance cellulaire du contingent stromal avec hyperplasie stromale hétérogène et une répartition inégale des structures épithéliales sur la surface tumorale. Les TP sont classées en

3 grades selon leur cellularité stromale, les atypies nucléaires, l'activité mitotique, la prolifération stromale et le caractère infiltrant de ces limites. Le grade 1 définit une tumeur bénigne, le grade 2 une tumeur borderline et le grade 3 un sarcome phyllode qui représente 0,3 à 1% des tumeurs malignes mammaires (51).

Concernant **la PAM**, les tumeurs ont les mêmes caractéristiques cliniques que le FA unique. Leur taille dépassent rarement 2 à 3 cm (1). Les FA peuvent également se situer au niveau de la queue de Spence et former une tumeur dans le prolongement axillaire (60).

Macroscopiquement, les lésions de la PAM sont similaires à des FA simples (*Figure 7*).

Figure 7: Multiples FA après exérèse chirurgicale.



D'après Zhang et al.,2012 (60)

Microscopiquement, il n'y pas de différence entre le tissu d'un FA simple et multiples, ni entre le tissu mammaire adjacent un FA simple et celui adjacent des FA multiples (1).

4. Caractéristiques radiologiques du FA et de la PAM.

La difficulté de l'imagerie mammaire est de détecter une image anormale au sein d'une structure glandulaire complexe évoluant au cours du cycle et au cours de la vie. Chaque imagerie apporte ses propres informations plus ou moins pertinentes selon les différentes périodes de la vie. La mammographie et l'échographie sont les deux techniques d'imagerie habituellement utilisées pour le sein. Dans certains cas, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire complète les informations radiologiques en apportant des renseignements précieux sur la lésion observée.

4.1. Mammographie.

Le sein est une structure en 3 dimensions et déformable. La mammographie permet une projection de cet organe en 2 dimensions. En mammographie, il est indispensable de disposer des clichés antérieurs afin de comparer les examens et définir une cartographie de base de la glande mammaire de la patiente. En effet, l'apparition d'une nouvelle lésion ou l'augmentation importante de taille d'une lésion préexistante doit être notifiée et la malignité écartée (67).

La mammographie peut identifier **un FA** si le sein n'est pas trop dense et si la lésion est de taille suffisante. Classiquement, le FA est une opacité ovalaire parfois lobulée, bien limitée dont les contours peuvent être totalement visibles. Il est typiquement bien circonscrit et entouré par un liseré clair homogène appelé « halo graisseux de sécurité » correspondant à du tissu sain (68). Cette zone traduit une transition brutale entre deux éléments de densité différente. De plus, l'existence de macrocalcifications coralliformes ou en « pop-corn » est fortement évocatrice du diagnostic (69).

Dans le cadre de **la PAM**, l'intérêt de la mammographie est limité à cause de la densité mammaire élevée des jeunes femmes et du nombre des lésions (70) (*Figure 8*).

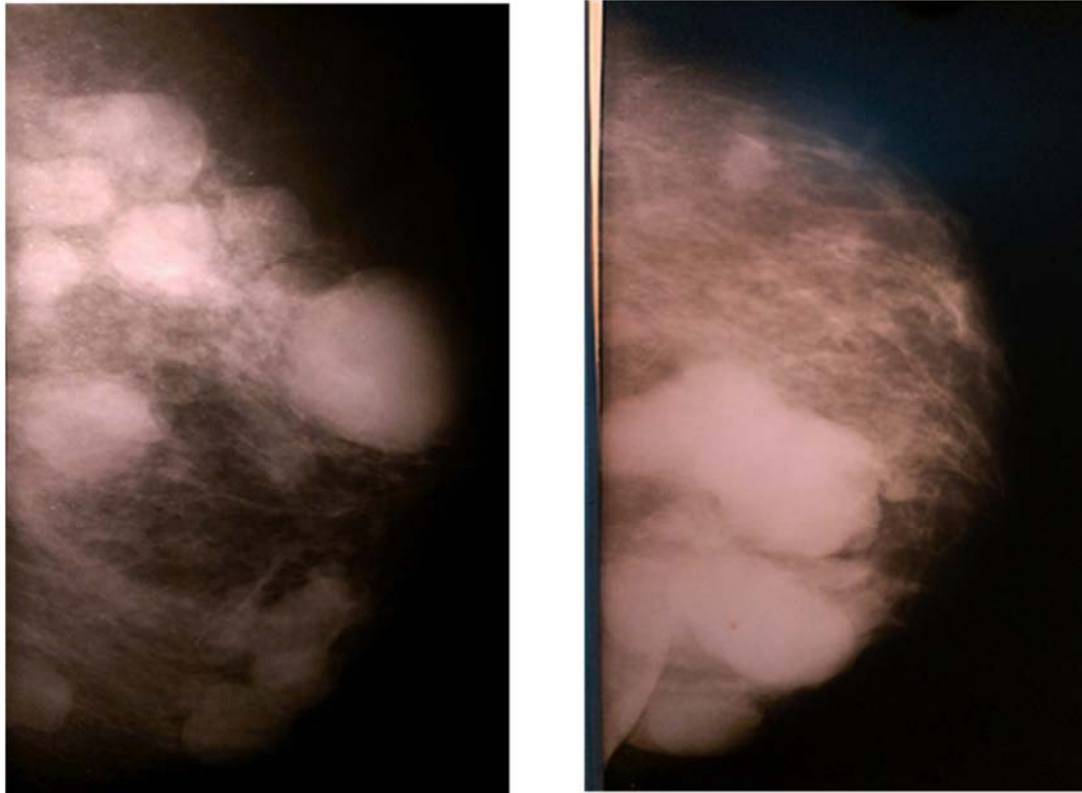


Figure 8: Mammographie avec multiples FA bilatéraux.

D'après Panda et al., 2014 (70)

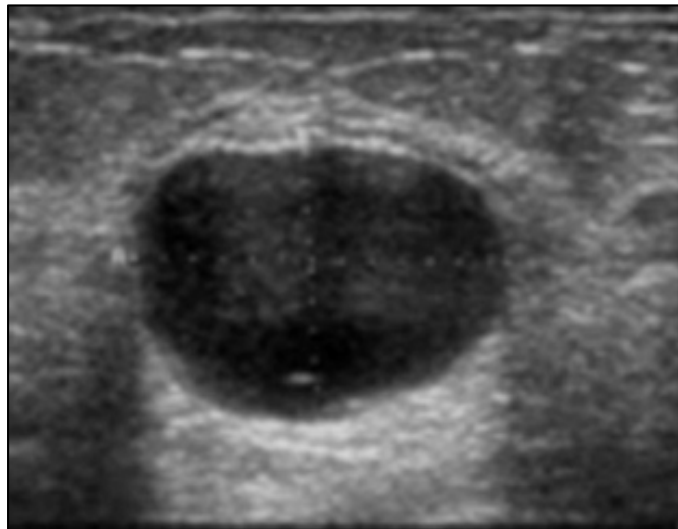
4.2. Echographie mammaire.

L'échographie est utilisée depuis plusieurs décennies pour l'exploration de maladie mammaire. La patiente est examinée en décubitus dorsal, avec la poitrine légèrement surélevée pour étaler le tissu mammaire uniformément sur le thorax (71). L'échostructure de la graisse normale sert de référence pour la description des autres structures. Toute image plus brillante est considérée comme hyperéchogène et toute image plus sombre comme hypoéchogène. La peau est représentée par une ligne échogène en haut de l'image. Le tissu adipeux est un tissu hypoéchogène présent directement sous la peau pour le tissu graisseux sous-cutané, dans la glande mammaire pour le tissu graisseux intra-glandulaire et enfin entre la face profonde de la glande mammaire et le tissu musculaire pour le tissu graisseux rétro-mammaire. L'échostructure mammaire normale est mixte, composée de zones hyperéchogènes fibreuses et isoéchogènes glandulaires (4).

L'échographie reste la meilleure technique d'imagerie mammaire chez la femme jeune. Etant donné le jeune âge des patientes développant des FA, il est évident que l'échographie est l'examen de première intention (50).

A l'échographie, un FA est une image ovale ou arrondie, hypoéchogène uniforme, aux contours réguliers avec une pseudocapsule fine et échogène, souvent superficielle avec un grand axe parallèle à la peau et des bords antérieurs et postérieurs bien définis. Il n'y a pas d'atténuation postérieure du faisceau ultrasonore mais un renforcement postérieur peut être plus ou moins accentué selon la cellularité de la lésion. Le FA n'entraîne pas de modifications structurales adjacentes (50). La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de FA ainsi que sa valeur prédictive positive sont élevées aux alentours de 98% et 94% respectivement (55). L'étude de la lésion en écho-Doppler n'est pas un élément discriminant, cependant, il existe dans 18 à 23% des cas, une couronne vasculaire périphérique. Une vascularisation centrale nécessite un contrôle histologique de la lésion (68).

Figure 9: Aspect d'un FA en échographie.



Adapté du site umvf.univ-nantes.fr

Les formes atypiques de fibroadénomes mammaires sont fréquentes. Il est important de vérifier l'absence de dissociation entre les critères mammographiques et échographiques. En cas de doute sur la bénignité de la lésion, une confirmation cytologique est conseillée. En cas de lésion de nature probablement bénigne classée ACR3 dans la classification de l'American

College of Radiology, une attitude de surveillance rapprochée doit être mise en place entre 4 à 6 mois (72).

Les critères échographiques des nodules d'**une PAM** sont similaires à ceux d'un FA unique. Les lésions multiples et bilatérales sont des critères de bénignité confortant le diagnostic de PAM. L'établissement d'une cartographie précise des FA, si possible par le même opérateur, est indispensable dans la surveillance d'une PAM.

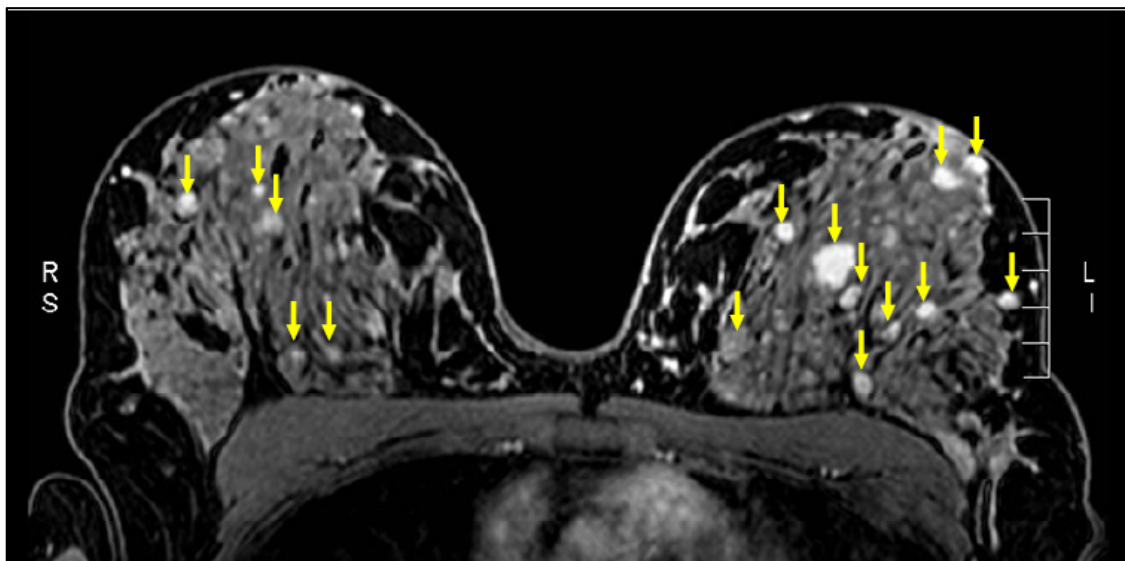
4.3. IRM mammaire.

L'IRM n'est pas l'examen d'imagerie indiqué en première intention pour un nodule mammaire d'aspect bénin. Cependant, elle sera réalisée en cas de doute sur la nature de la lésion, avant une biopsie ou encore face à un nombre important de lésions difficile à surveiller avec les examens habituels.

Le FA est un nodule iso ou hypo-intense en T1 et hyper-intense en T2. Après injection de gadolinium, un rehaussement est observé, d'intensité variable selon l'âge et la composition de la lésion (plus intense pour les FA récents, hypercellulaires, œdémateux). Ces caractéristiques évoquent fortement le caractère bénin de la lésion en indiquant la présence d'un tissu interstitiel dense avec une perméabilité vasculaire diminuée (73). Des septas internes en hyposignal non rehaussés après injection de gadolinium sont quant à eux pathognomoniques d'un FA (1).

Pour la PAM, l'IRM mammaire est souvent d'une aide précieuse. Face à un nombre important de FA, la surveillance échographique et la cartographie des lésions sont souvent difficiles. L'IRM mammaire trouve donc un intérêt certain pour le suivi de ces FA compte tenu de sa bonne reproductibilité.

Figure 10: Aspect d'une polyadénomatose mammaire en IRM.



IRM mammaire d'une des patientes de notre cohorte, examen réalisé à la Pitié Salpêtrière.

Quel que soit l'examen d'imagerie utilisé, la présence d'au moins une atypie, d'une discordance entre les tailles cliniques, mammographiques et échographiques ou encore l'existence d'une augmentation de taille ou changement de morphologique de la lésion, doit faire poser l'indication d'une vérification histologique de la bénignité du nodule.

5. Rôles des hormones dans la survenue de FA et de la PAM.

Le FA est une lésion hormono-dépendante. Développé aux dépens du lobule, il montre une sensibilité hormonale du même ordre que dans le reste du tissu mammaire normal suggérant une implication de certaines hormones dans sa formation (64).

Les taux d'E2, l'estrone et leurs sulfates sont plus élevés dans les FA que dans le reste du tissu mammaire, malgré un taux d'estradiolémie normal (74). De plus, ER β est exprimé principalement au niveau stromal du FA et agit probablement sur la croissance de cette lésion en jouant sur la différenciation des cellules stromales (75). Enfin, il a été montré que les taux de RE et de RP dans le FA étaient d'autant plus importants que le FA était récent (19). Le rôle suspecté des estrogènes dans la PAM a amené certaines équipes à prescrire un anti-estrogène, le tamoxifène, à certaines de leurs patientes. En effet, il a été montré que cette drogue, lorsqu'elle est utilisée pour le traitement des cancers du sein, est associée à une baisse de 28% de la prévalence de maladies bénignes mammaires (RR 0,72 ; IC95 : 0,65-0,79) (52). L'efficacité de l'utilisation du tamoxifène pour inhiber la croissance du résidu post-chirurgical de la lésion en réduisant la prolifération stromale, a effectivement été rapporté pour le cas de FA ER+ (76).

Il a été récemment montré que la progestéronémie chez des femmes opérées pour lésions bénignes mammaires était anormalement basse pendant la phase lutéale (26). Et plus particulièrement, une insuffisance lutéale est fréquemment retrouvée chez les femmes ayant des FA (77). Cependant, le taux de PR est plus élevé dans le FA que dans le tissu sain adjacent (respectivement $p=0,038$ et $p=0,031$) quel que soit la phase du cycle menstruel (78).

L'ensemble de ces résultats met en évidence le climat local déséquilibré de la balance estrogènes-progestérone probablement responsable, du moins en partie, du développement des FA. L'hypothèse physiopathologique de la survenue de FA repose donc sur ce déséquilibre local ainsi que sur un concept de paracrinie. L'augmentation du taux de récepteurs hormonaux dans le tissu mammaire induit une hypersensibilité hormonale en particulier aux estrogènes. L'hyperestrogénie relative provoquerait une vasodilatation avec extravasation et apparition d'un œdème interstitiel, associée à une prolifération cellulaire épithéliale et une hyperplasie du stroma aboutissant à long terme à de la fibrose.

Le rôle de la PRL est également suspecté dans la genèse des FA. Le RPRL, présent dans le tissu mammaire normal, est également retrouvé dans 50% des FA (47). L'analyse de notre cohorte de patientes ayant une PAM a mis en évidence une réponse explosive au test de stimulation de la PRL par la TRH pour 30,7% de cas. Cependant aucun déséquilibre hormonal avéré n'a pu être mis en évidence (1). L'analyse génétique du gène du RPRL a permis d'identifier deux variants dans notre population : un dans l'exon 6 et un dans l'exon 5 (2). Le variant de l'exon 6 (I146L) a été retrouvée uniquement chez 4 patientes présentant une PAM et a comme conséquence *in vitro* une activation constitutionnelle du RPRL (1). Le variant de l'exon 5 a été décrite dans la population générale et cette mutation, également gain-de-fonction *in vitro*, semble être un polymorphisme du gène du RPRL. Cependant, aucune différence phénotypique n'est retrouvée entre les femmes mutées ou non mutées.

6. Attitudes thérapeutiques.

Une attitude conservatrice est actuellement préconisée dans la prise en charge d'une PAM. La bénignité des lésions et la possible diminution voire régression spontanée des FA ont poussé le corps médical à adopter une attitude expectative face à ces nodules mammaires (56)(57). Cependant, compte-tenu de la nature anxiogène liée à la découverte d'un nodule mammaire, la prise en charge doit être adaptée à la patiente.

Le traitement médical du FA, quand il est entrepris, reste empirique. En effet, le faible taux de malignité retrouvé lors du suivi des FA motive peu la mise en place d'un traitement médical systématique de ces lésions. Devant l'action proliférative des estrogènes sur le tissu mammaire et bien que la littérature soit rassurante quant à leur rôle dans la survenue des FA (63), les traitements progestatifs semblent être les plus fréquemment utilisés. Cependant, cette pratique reste basée sur l'expérience clinique du prescripteur, sans réelle preuves scientifiques à l'appui. En ce qui concerne plus précisément la PAM, il n'y a pas de littérature sur les traitements hormonaux. Il est actuellement admis et recommandé de la traiter comme des FA simples (50).

La prise en charge chirurgicale d'un FA typique n'est plus recommandée en 1^{ère} intention (56) devant le faible de taux de cancer diagnostiqué devant ces lésions. En effet, dans la cohorte de Harvey, un seul cancer (0,3%) a été diagnostiqué sur 304 FA surveillés radiologiquement pendant 3 ans (79). Cent-neuf lésions ont été biopsiées devant des modifications radiologiques de la lésion, le souhait de la patiente ou du médecin ou la présence de cancer controlatéral et un seul cancer a été diagnostiqué (0,9% des cas). Face à ce taux faible de malignité, une simple surveillance radiologique des lésions étaient donc considéré comme raisonnable. Il est donc préconisé une prise en charge chirurgicale uniquement des patientes de plus de 35 ans, ou présentant un FA fixé et immobile ou de plus de 25mm, ou une lésion atypique cliniquement ou radiologiquement (évolution rapide ou ne présentant pas tous les critères de bénignité radiologique) (80). La prise en charge chirurgicale d'une PAM est moins rapide que celle d'un FA simple (57) (81). En effet, la régression spontanée, la multiplicité des lésions avec apparition de nouveaux nodules ainsi que le préjudice esthétique induite par une chirurgie souvent délabrante conduisent à ne pas proposer la chirurgie en 1^{ère} intention. Sont opérés les FA déformant le sein ou se modifiant radiologiquement afin de confirmer la

nature bénigne de la lésion, ce d'autant que l'on ne connaît ni l'évolution ni le risque de cancer associé.

A ce jour, il est certain qu'il n'y a pas de traitement consensuel de la PAM. Pour mieux connaître l'histoire naturelle de cette maladie et donc tenter de proposer des attitudes thérapeutiques adaptées, nous avons décidé de suivre longitudinalement notre cohorte de femmes présentant une PAM. Notre but était d'analyser l'association de différents facteurs clinico-biologiques sur l'évolution de la PAM afin de proposer des recommandations quant à la surveillance et la prise en charge thérapeutique de cette pathologie rare.

MATERIELS ET METHODES

1. Schéma de l'étude.

Il s'agit d'une étude de cohorte longitudinale, descriptive et mono-centrique portant sur le suivi de femmes présentant une PAM ayant été prise en charge dans notre service d'Endocrinologie et Médecine De la Reproduction à l'hôpital Pitié-Salpêtrière.

2. Population de l'étude.

Une cohorte de patientes ayant une PAM a été constituée de façon prospective dans notre service depuis 2003 dans le cadre du centre de référence de pathologies gynécologiques rares. Au 1^{er} janvier 2013, 243 patientes étaient incluses dans cette cohorte.

En ce qui concerne plus spécifiquement notre étude, l'inclusion des patientes s'est fait sur une période de 15 mois entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 mars 2014 à la Pitié Salpêtrière.

2.1. Critères d'inclusion.

Ont été incluses dans notre étude les patientes présentant une PAM :

- suivies pour une PAM depuis au moins 5 ans dans le service ou par un des médecins attachés au service.
- qui avaient bénéficié lors de l'évaluation initiale d'un bilan radiologique de la PAM (comprenant une IRM mammaire et/ou une échographie mammaire).

2.2. Critères d'exclusion.

Ont été exclues dans notre étude les patientes :

- qui ont refusé de répondre au questionnaire ou réaliser les examens radiologiques dans le cadre du suivi.
- enceintes ou en cours d'allaitement.
- vivant à l'étranger.

3. Recueil de données lors de l'évaluation initiale.

Le premier bilan d'évaluation de la polyadénomatoase mammaire réalisé en général au cours d'une hospitalisation de jour, permettait le recueil d'un ensemble de données cliniques, biologiques hormonales et génétiques.

Données cliniques : recueillies à partir des dossiers médicaux de chaque patient:

- Renseignements de l'anamnèse :
 - o âge à l'apparition du 1^{er} FA.
 - o âge au diagnostic de la PAM.
 - o antécédents personnels et familiaux de FA ou PAM.
 - o antécédents personnels et familiaux de cancer du sein.
- Renseignements cliniques :
 - o poids, taille, IMC, intoxication tabagique.
 - o date des dernières règles et régularité des cycles.
 - o présence mastodynies, d'écoulement mamelonaire ou d'une galactorrhée.
 - o nombre, taille et localisation des FA.

Données hormonales : après arrêt d'1 mois de tous les traitements hormonaux.

Dosage :

- o de la PRL avec test de stimulation à la TRH ou au métoclopramide
- o des gonadotrophines FSH et LH.
- o de l'E2.
- o de la P4.

Données radiologiques :

L'évaluation radiologique initiale comprenait une échographie mammaire bilatérale et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire. Pour ces 2 techniques d'imagerie, étaient recueillis :

- le nombre de FA.
- la taille de chaque FA.
- la localisation de chaque FA.

Au décours du bilan initial, l'ensemble des patientes étaient suivies dans le service, ou auprès d'un praticien en ville (gynécologue ou médecin traitant).

Nous avons choisi de convoquer les patientes qui avaient été évaluées dans le service et de leur proposer une seconde évaluation au moins 5 ans après ce bilan initial, afin de connaître le devenir de leur pathologie mammaire.

4. Constitution de la population.

Pour la seconde évaluation, les patientes ont été contactées initialement par l'envoi postal ou informatique d'une lettre explicative (cf annexe). Les patientes reprenaient contact avec notre service par téléphone ou par internet via une adresse mail créée spécialement à cet effet (*maladies.du-sein@psl.aphp.fr*). En cas de non-réponse, elles étaient sollicitées directement par téléphone à partir des coordonnées récupérées dans leur dossier médical ou auprès de leur médecin traitant ou gynécologue.

Lors de ce contact, il était proposé aux patientes une évaluation de leur PAM afin de mieux appréhender son évolution. Il leur était préférentiellement proposé une hospitalisation de jour dans le service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction à la Pitié Salpêtrière. Cette journée se composait d'une évaluation clinique avec le remplissage d'un questionnaire spécialement développé pour le soin de l'étude (cf annexe), une évaluation radiologique de leur PAM et une évaluation hormonale dans le cas où elles ne prenaient pas de contraception ou de traitements influençant l'axe gonadotrope.

Les patientes non désireuses d'une hospitalisation ont pu répondre au questionnaire de l'étude par courrier postal, mail, au cours d'une consultation ou encore par téléphone. Le bilan hormonal et radiologique était réalisé en ville.

5. Recueil de données lors de la seconde évaluation.

L'étude des caractéristiques de notre population consistait à recueillir plusieurs paramètres cliniques, radiologiques et hormonaux.

Données cliniques :

Les patientes répondaient au questionnaire de l'étude portant sur la période entre les deux évaluations.

- Renseignements recueillis à l'interrogatoire :
 - o antécédents personnels et familiaux de maladies mammaires bénignes.
 - o antécédents personnels et familiaux de maladies mammaires malignes.
 - o traitements médicaux hormonaux pris (nom, durée des différents traitements).
 - o traitement chirurgical (année, nombre, taille, localisation des nodules enlevés), les comptes-rendus opératoires et anatomo-pathologiques étaient récupérés.
 - o grossesses (nombre et évolution).
 - o allaitement (durée en mois).
 - o régularité du suivi mammaire (nombre de consultation, nombre d'exams radiologiques), les comptes-rendus radiologiques étaient récupérés.

- Renseignements cliniques :
 - o poids, taille, IMC, intoxication tabagique.
 - o date des dernières règles et régularité des cycles.
 - o présence de mastodynies, d'écoulement mammaire ou d'une galactorrhée.
 - o nombre, taille et localisation des FA, reportés sur un schéma.

Données hormonales :

Les prélèvements sanguins hormonaux étaient réalisés à l'arrivée dans le service chez les patientes ne prenant pas de traitement hormonal. Le bilan hormonal était interprété en fonction du cycle de la patiente. Il s'agissait du dosage :

- o de la PRL
- o des gonadotrophines FSH et LH
- o de l'E2
- o de la P4

Données radiologiques :

Les patientes bénéficiaient d'une évaluation mammaire radiologique par échographie mammaire bilatérale et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire. Ces examens étaient réalisés et interprétés dans la mesure du possible par le Docteur Yasmina Badachi, praticien hospitalier dans le service de Radiologie de la Pitié Salpêtrière.

Les informations radiologiques recueillies étaient :

- le nombre de FA
- la taille de chaque FA
- la localisation de chaque FA

Chaque imagerie était comparée à celle de la 1^{ère} l'hospitalisation. Les tailles des FA retrouvés à la fois sur les examens de la 1^{ère} et de la 2^{ème} évaluation étaient comparées afin de pouvoir évaluer leur évolution. Pour chaque FA enlevé chirurgicalement entre les deux évaluations (donc observé sur les imageries de la 1^{ère} évaluation uniquement), la taille de ces lésions était recueillie à partir des comptes-rendus opératoires.

6. Objectif principal.

L'objectif principal de l'étude est de décrire radiologiquement (nombre et taille des FA) l'évolution à 5 ans ou plus d'une PAM dans notre cohorte de patientes.

7. Objectifs secondaires.

Les objectifs secondaires sont :

- d'identifier l'existence d'associations entre l'évolution de la PAM et certains des paramètres clinico-biologiques recueillis.
- de rechercher l'apparition de cancers mammaires.
- de proposer aux vues de l'ensemble des conclusions une conduite à tenir de surveillance et de prise en charge de la PAM.

8. Analyses statistiques.

Les distributions des variables quantitatives ont été décrites par les moyennes \pm écarts-types et celles des variables qualitatives par les effectifs (pourcentages).

Les comparaisons des variables entre les deux visites ont été effectuées par des tests de Student sur séries appariées pour les variables quantitatives et des tests de Mc Nemar pour les variables binaires.

Cette étude comprend quatre critères : la taille et le nombre de FA, évalués par l'échographie ou par l'IRM.

Pour étudier les déterminants de l'évolution des critères entre les deux visites, on a d'abord calculé les différences des critères entre les visites en les divisant par le délai entre les visites, exprimé en années. L'association entre ces différences standardisées et les variables qualitatives a été testée par des tests de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis pour les variables qualitatives, et par des régressions linéaires simples pour les variables quantitatives.

Pour chaque critère, l'analyse statistique des relations entre critère et variables explicatives a été effectuée par des modèles linéaires avec données répétées. Ces modèles avaient pour effet fixes l'indicateur de la visite (1 ou 2), le côté du sein (droit ou gauche), et la variable d'intérêt pour l'analyse univariée, que cette variable soit qualitative ou quantitative. L'effet individu était ajouté comme effet aléatoire, de manière à prendre en compte la corrélation intra-individuelle des données.

Pour chaque critère, un modèle multivarié a été estimé par un modèle linéaire avec une sélection descendante pas-à-pas. Les variables candidates étaient celles qui avaient un degré de signification inférieur à 0,10 dans l'analyse univariée, et la variable avec le plus grand degré de signification était éliminée à chaque étape jusqu'à ce que toutes les variables restantes dans le modèle aient un degré de signification inférieur à 0,05. Comme pour l'analyse univariée, les indicateurs du patient, de la visite et du côté étaient systématiquement inclus dans ces modèles.

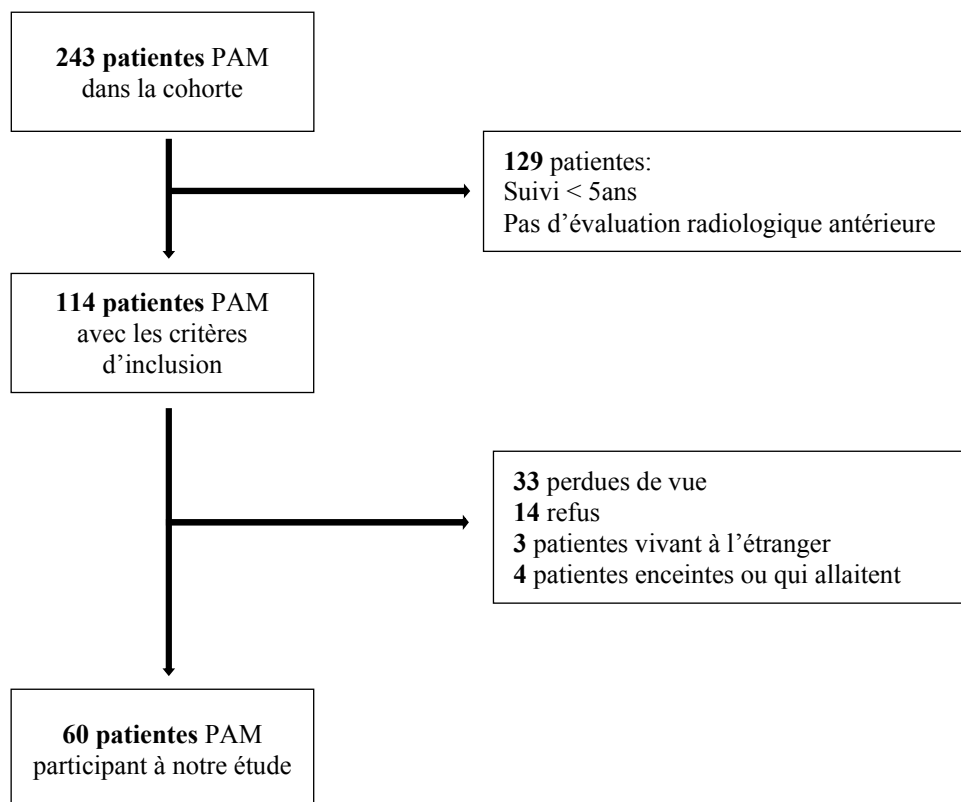
Les calculs ont été effectués avec le logiciel SAS V9.3.

RESULTATS

1. Flowchart.

Sur la cohorte de 243 patientes présentant une PAM du service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction de la Pitié Salpêtrière, 114 femmes répondaient aux critères d'inclusion de notre étude (*Figure 11*). Soixante patientes ont accepté de participer et ont bénéficié de la 2^{ème} évaluation de leur PAM, ce qui faisait un taux de participation de 52,6%.

Figure 11: Flowchart de l'étude.



Les patientes perdues de vue représentaient 29% et les refus 12,3% des femmes incluses dans l'étude. Les principaux motifs de refus étaient le souhait de ne plus penser à leur PAM et l'impossibilité de se libérer du temps pour raisons professionnelles.

2. Description de la population.

L'âge moyen des patientes à la première évaluation était de $28,1 \pm 9,3$ ans et celui de la 2^{ème} évaluation était de $35,7 \pm 9,4$ ans. La durée moyenne de suivi était de $7,4 \pm 1,7$ ans.

2.1. Anamnèse sénologique.

L'âge moyen de l'apparition du 1^{er} FA était de $20,6 \pm 6,3$ ans et celui au diagnostic de la PAM était de $23,8 \pm 9,1$ ans.

Concernant les antécédents familiaux mammaires (*Tableau 4*):

Vingt-cinq patientes (42,4%) rapportaient un antécédent familial de cancer du sein.

Le pourcentage d'antécédent familial de FA dans notre population était également de 42,4%

Tableau 4: Antécédents familiaux mammaires en fonction du degré de parenté.

	<i>Antécédents familiaux mammaires</i>	
	<i>Cancer</i>	<i>FA</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Degré de parenté		
1 ^{er} degré	7 (11,9%)	14 (23,7%)
2 ^{ème} degré	14 (23,7%)	4 (6,8%)
1 ^{er} et 2 ^{ème} degré	4 (6,8%)	7 (11,9%)

Douze patientes (soit 20,4% des patientes incluses) présentaient à la fois des antécédents familiaux mammaires de cancer et de FA.

2.2. Caractéristiques cliniques.

Quatorze pourcents des patientes de notre cohorte étaient fumeuses.

L'indice de masse corporel (IMC) des patientes était de $22,4 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$ lors de la 1^{ère} évaluation et de $24,1 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ lors de la 2^{ème} évaluation. Cette augmentation était statistiquement significative ($p=0,005$).

Les mastodynies présentes chez 17 patientes (28,3%) lors de l'évaluation initiale persistaient chez seulement 4 (6,7%) d'entre elles. Par ailleurs, dix autres patientes (16,7%) présentaient des nouvelles douleurs mammaires à la 2^{ème} évaluation. Il n'y avait pas de différence entre les 2 évaluations concernant les mastodynies ($p=0,6$)

Deux femmes présentaient une galactorrhée initiale qui a disparue. Une galactorrhée est diagnostiquée chez 2 autres patientes lors de la 2^{ème} évaluation. Aucune ne prenait de traitement pouvant expliquer cette galactorrhée ou n'avait d'hyperprolactinémie biologique.

Les patientes avaient moins de FA palpés cliniquement à la 2^{ème} évaluation ($2,0 \pm 0,3\text{FA}$) qu'à la 1^{ère} évaluation ($3,1 \pm 0,3 \text{ FA}$) ($p=0,008$).

2.3. Hormonologie.

Lors de la 2^{ème} évaluation, 31 femmes (67,4%) ne prenaient pas de traitement hormonal. Treize étaient sous macroprogestatifs (28,2%), une sous microprogestatifs et une sous tamoxifène (2,2%). L'information sur les traitements hormonaux manquait pour 14 patientes.

L'évaluation hormonale a été réalisée chez 28 patientes (46,7%) dont 17 (28,3%) étaient en phase folliculaire, 1 (1,7%) en phase pré-ovulatoire et 7 (11,7%) en phase lutéale. Trois femmes (5,0%) étaient ménopausées (*Tableau 5*).

L'ensemble des résultats des dosages hormonaux était dans les limites de la normale.

Tableau 5: Résultats des dosages hormonaux.

	Phase folliculaire	Phase pré-ovulatoire	Phase lutéale	Ménopause
<i>FSH (U/l)</i>				
<i>HDJ 1</i>	7,0 ± 3,4	9,0 ± 4,1	3,2 ± 2,0	92,5 ± 20,5
<i>HDJ 2</i>	6,4 ± 2,5	5,4 ± 0,0	4,1 ± 3,3	102,0 ± 9,9
<i>LH (U/l)</i>				
<i>HDJ 1</i>	7,1 ± 8,8	21,8 ± 14,1	3,7 ± 2,8	38,0 ± 1,4
<i>HDJ 2</i>	6,0 ± 3,5	13,6 ± 0,0	4,1 ± 3,2	46,0 ± 4,2
<i>E2 (pg/ml)</i>				
<i>HDJ 1</i>	45,5 ± 23,4	243,2 ± 153,9	134,3 ± 30,0	14,0 ± 5,7
<i>HDJ 2</i>	92,6 ± 87,1	132,0 ± 0,0	128,0 ± 43,7	10,0 ± 0,0
<i>P4 (ng/ml)</i>				
<i>HDJ 1</i>	0,5 ± 0,7	0,9 ± 0,2	13,3 ± 3,4	0,1 ± 0,0
<i>HDJ 2</i>	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,0	7,3 ± 6,1	0,1 ± 0,0

HDJ 1 et HDJ 2 : hospitalisation de jour n°1 et n°2

Aucune différence significative n'a été retrouvée au niveau hormonal entre les 2 évaluations.

Le dosage de PRL a été réalisé chez 40 patientes (66,7%). Le taux moyen de PRL était dans les limites de la normale lors des 2 évaluations (10,9 ± 7,0 ng/ml lors de l'HDJ1 et 14,3 ± 7,9 ng/ml lors de l'HDJ2, p=0,85).

2.4. Radiologie.

La 2^{ème} évaluation échographique a été réalisée chez 58 patientes (96,7%). Le nombre moyen de FA par patiente, détecté à l'échographie, était de $3,4 \pm 0,3$. La taille moyenne des FA était de $5,4 \pm 0,6$ mm (*Tableau 6*).

L'IRM mammaire a été réalisée chez 46 patientes (76,7%) lors de la 2^{ème} évaluation. Il y avait en moyenne $4,3 \pm 0,4$ FA par femme et ils mesuraient en moyenne $6,6 \pm 1,5$ mm (*Tableau 6*).

Lors de la 2^{ème} évaluation, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre l'échographie et l'IRM mammaire concernant le nombre ($p = 0,7$) et la taille des FA ($p=0,9$).

De la même façon, aucune différence significative n'était retrouvée concernant le nombre des FA entre les deux évaluations radiologiques que ce soit à l'échographie ou à l'IRM. Cependant, une tendance à la diminution de la taille de FA était objectivée à l'IRM ($p=0,07$). A l'échographie, bien que la taille moyenne des FA à la 2^{ème} évaluation ait diminuée de moitié comparée à celle de la 1^{ère} évaluation, il n'y avait pas de différence significative ($p=0,4$) (*Tableau 6*).

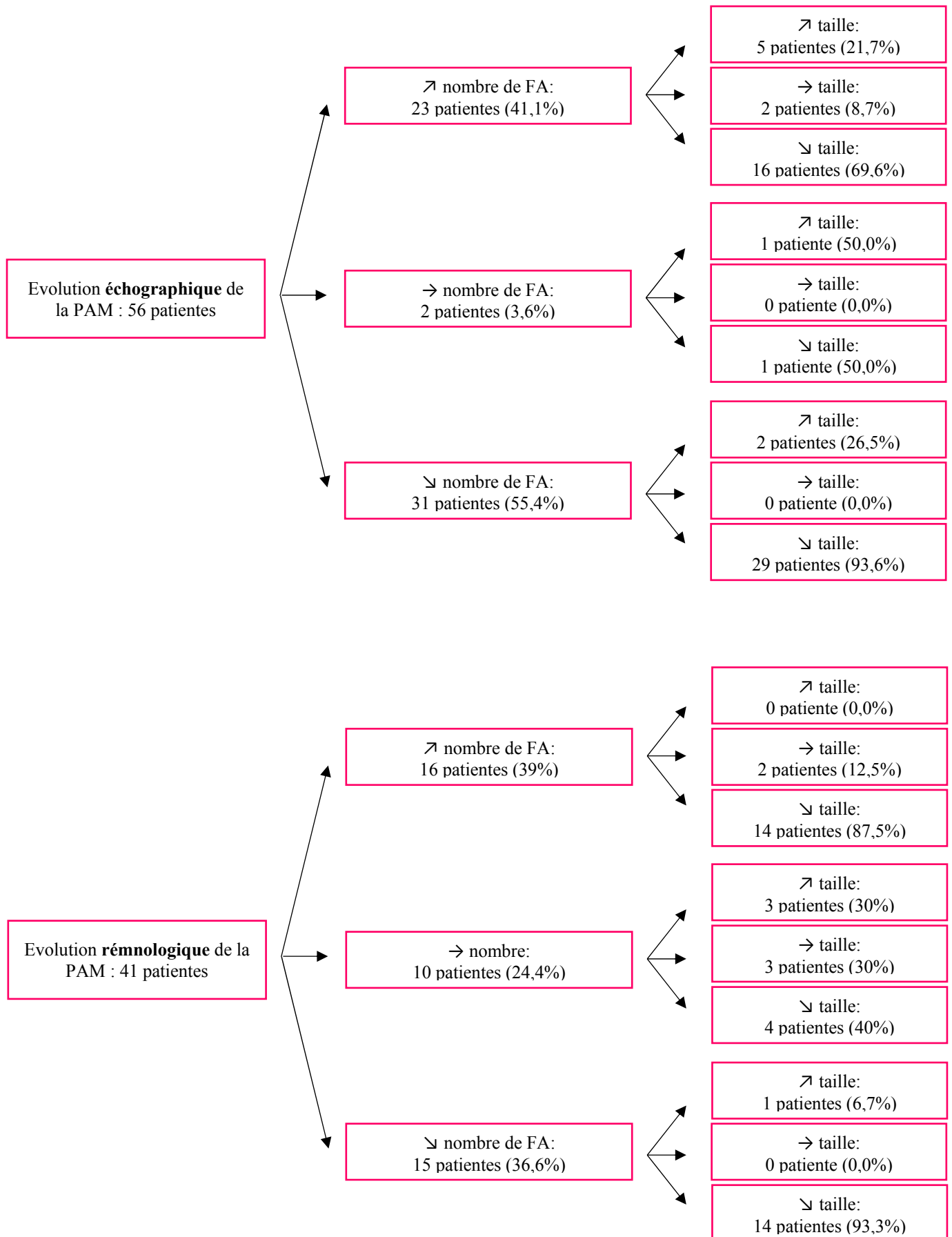
Tableau 6: Comparaison du nombre et de la taille des FA à l'imagerie entre les deux évaluations..

	<i>1^{ère} évaluation</i> (moyenne \pm DS)	<i>2^{ème} évaluation</i> (moyenne \pm DS)	<i>p</i>
Echographie mammaire	(n=59)	(n=58)	
Nombre FA	$3,5 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,3$	<i>ns</i>
Taille FA (mm)	$10,5 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,6$	<i>ns</i>
IRM mammaire	(n=54)	(n=46)	
Nombre FA	$3,2 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,4$	<i>ns</i>
Taille FA (mm)	$10,5 \pm 1,5$	$6,6 \pm 1,5$	<i>p = 0,07</i>

ns : non significatif

L'évolution radiologique de la PAM a montré que le nombre de FA observé à l'échographie et à l'IRM mammaire augmentait dans environ 40% des cas mais que la taille de ces FA diminuait pour une majorité de ces patientes (69,6% à l'échographie et 87% à l'IRM). Cinquante-cinq pourcents des patientes à l'échographie et 36,6% à l'IRM avaient un nombre de FA diminué et pour 93% d'entre elles, la taille des FA diminuait également (*Figure 12*).

Figure 12: Evolution radiologique de la PAM. (en haut : Echographie, en bas: IRM)



2.5. Description de l'évolution de la cohorte entre les 2 évaluations.

2.5.1. Grossesse et allaitement.

Soixante-huit pourcent des patientes soit 47 femmes vivaient en couple.

Entre les deux HDJ, il y a eu 47 grossesses chez 23 femmes de la cohorte, ce qui signifie que 38,3% des patientes ont été enceintes. Ces grossesses ont abouti à un total de 29 naissances vivantes.

Quinze femmes ont allaité avec une durée moyenne cumulée d'allaitement de $12,4 \pm 11,0$ mois.

2.5.2. Traitements hormonaux et contraception.

Cinquante-quatre patientes (90%) ont bénéficié d'un traitement médical hormonal pour leur PAM entre la 1^{ère} et la 2^{ème} évaluation (*Tableau 7*). Chaque patiente a pu prendre plusieurs traitements dans l'intervalle des 2 évaluations.

Tableau 5: Traitements hormonaux et durée moyenne d'utilisation entre les deux évaluations.

	<i>n (%)</i>	<i>Durée moyenne d'utilisation (en mois \pm DS)</i>
Oestro-progestatifs	10 (18,5%)	8,6 \pm 8,0
Macroprogestatifs	53 (98,2%)	53,4 \pm 36,0
Acétate de chlormadinone	28 (51,9%)	32,4 \pm 28,0
Acétate de nomegestrol	19 (35,2%)	40,1 \pm 34,5
Lynestrenol	31 (57,4%)	35,8 \pm 32,8
Promegestone	4 (7,4%)	16,0 \pm 13,9
Acétate de cyprotérone	3 (5,6%)	18,3 \pm 25,7
Microprogestatifs	10 (18,5%)	33,3 \pm 64,9
Tamoxifène	9 (16,7%)	29,0 \pm 29,4
Cabergoline	4 (7,4%)	31,0 \pm 35,5

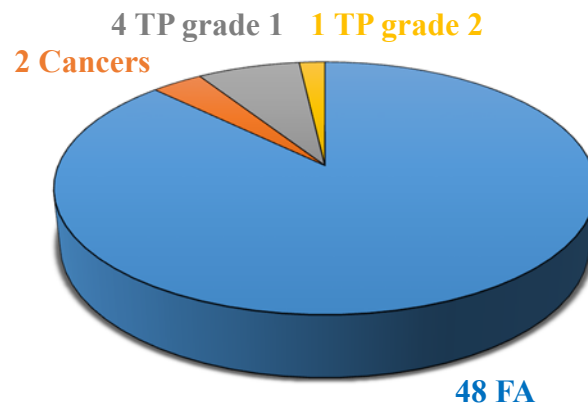
Neuf patientes (16,7%) ont pris du tamoxifène dont 8 (13,3%) de façon concomitante à la prise de lynestrenol. Cette association macroprogestatif - anti-estrogène leur avait été prescrite dans le cadre du traitement de la PAM. La dernière patiente était sous tamoxifène seul dans le cadre d'un traitement complémentaire d'un cancer du sein.

Quatre patientes (6,7%) ont bénéficié d'un traitement par cabergoline parmi lesquelles, 3 présentaient une hyperprolactinémie lors de la 1^{ère} évaluation et 1 était sous neuroleptique.

2.5.3. Chirurgie.

Vingt-huit patientes (soit 46,7%) ont été opérées de leur pathologie mammaire entre la 1^{ère} et la 2^{ème} évaluation. Trente-six opérations chirurgicales ont été réalisées et 55 nodules ont été enlevés, soit un nombre moyen de nodules enlevés par chirurgie de $1,7 \pm 1,3$. Le nombre moyen de nodules enlevés par femme opérée était quant à lui de $2,0 \pm 1,3$. La taille des FA opérés a pu être récupérée pour 23 patientes, elle était de $22,5 \pm 6,3$ mm.

Figure 13: Analyses anatomopathologiques des nodules opérés entre les deux évaluations.



La majorité des nodules enlevés était bien des FA (*Figure 13*). Cependant, deux cancers ont été diagnostiqués lors de l'examen d'anatomo-pathologie, soit une incidence de cancers dans notre population de PAM de 3,3%. L'exérèse des lésions était motivée par des images radiologiques atypiques, suspectes de malignité. Il s'agissait d'un adénocarcinome lobulaire infiltrant chez une femme de 46 ans et d'un adénocarcinome canalaire infiltrant chez une patiente de 37 ans. Elles présentaient chacune un antécédent familial de cancer du sein et de FA.

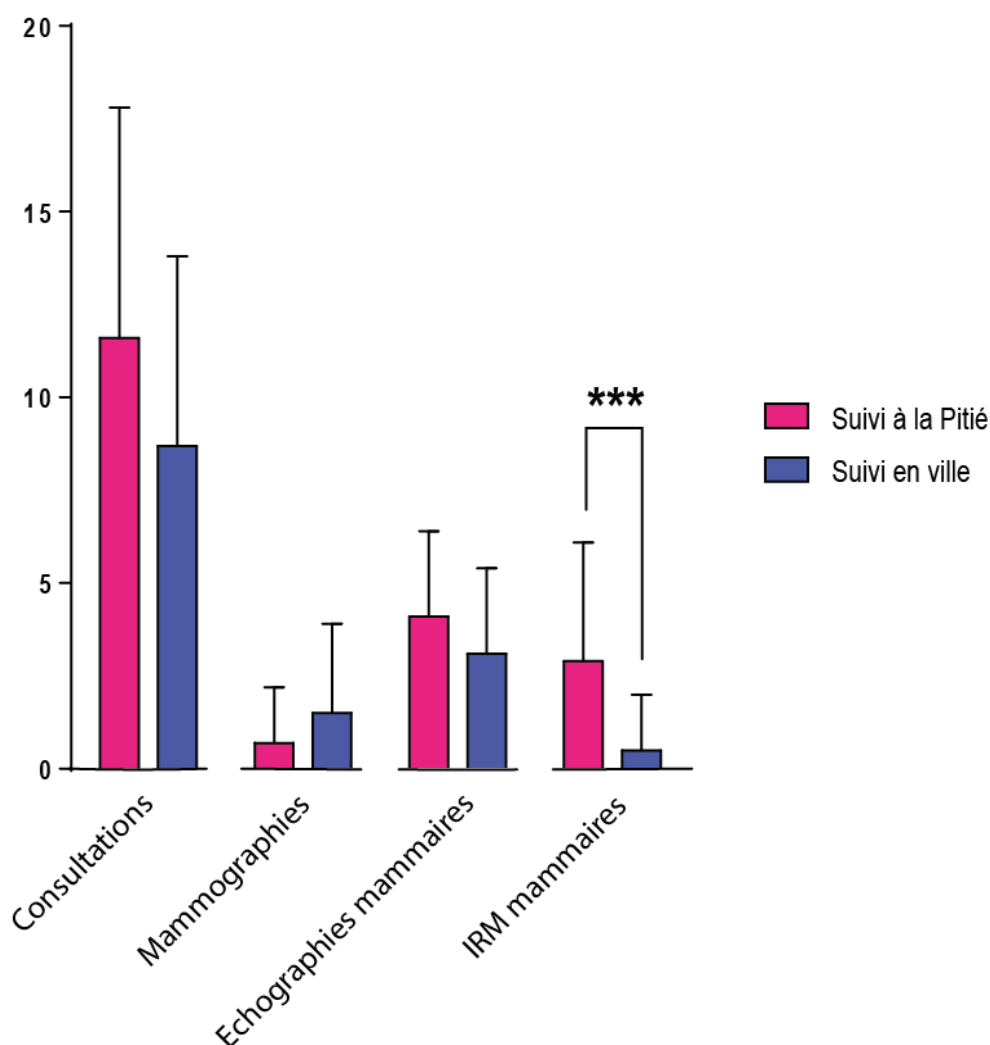
2.5.4. Suivi sénologique.

Cinquante-huit femmes (96,7%) décrivait un suivi régulier par un gynécologue. Vingt-cinq d'entre elles (soit 43,1%) étaient suivies dans le centre de référence de pathologies gynécologiques rares de la Pitié Salpêtrière (par un médecin permanent ou un attaché du service) et les 33 autres (gynécologues libéraux, représentant 56,9%) consultaient en ville.

Les nombres de consultations, d'échographies mammaires et de mammographies entre les 2 évaluations n'étaient pas différents selon le lieu de suivi des patientes. (Figure 14).

En revanche, les femmes suivies à la Pitié Salpêtrière ont bénéficié de plus d'IRM mammaires dans le suivi de leur PAM que les patientes suivies en ville (respectivement $2,9 \pm 3,2$ versus $0,5 \pm 1,5$ IRM mammaires, $p=0,001$).

Figure 14: Nombre moyen de consultations et d'imageries entre les deux évaluations selon le lieu de suivi.



3. Facteurs associés à l'évolution de la PAM.

Nous avons souhaité représenter les résultats de la façon suivante.

Pour chaque variable analysée :

Dans un premier temps, nous avons recherché, **de façon transversale, les associations existantes entre chaque facteur étudié et la PAM**, évalué par le nombre moyen et la taille moyenne des FA sur les imageries, grâce à des analyses univariées.

Pour les variables qualitatives : Les résultats radiologiques des femmes présentant le paramètre analysé étaient comparés à ceux des femmes ne présentant pas ce paramètre.

Pour les variables quantitatives : les résultats se présentaient sous forme de coefficient de régression associant les résultats radiologiques au paramètre analysé.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'**influence de ces différents facteurs sur l'évolution de la maladie entre les 2 évaluations**. Les résultats sont présentés sous forme de coefficient de linéarité rapporté par année d'évolution de la PAM entre la première et la deuxième évaluation.

Tableau 6: Association entre différents paramètres d'anamnèse et de clinique, et l'évaluation radiologique de la PAM.

	ECHOGRAPHIE				IRM			
	Nombre	<i>p</i>	Taille (mm)	<i>p</i>	Nombre	<i>p</i>	Taille (mm)	<i>p</i>
<u>Anamnèse sénologique</u>								
Age 1 ^{er} FA (année)	-0,07 ± 0,02	0,02	-0,3 ± 0,06	<0,0001	-0,1 ± 0,04	0,002	-0,4 ± 0,2	0,02
Age diag PAM (année)	-0,02 ± 0,02	<i>ns</i>	-0,3 ± 0,05	<0,0001	-0,04 ± 0,03	<i>ns</i>	-0,1 ± 0,1	<i>ns</i>
Atcd fam k sein								
oui	3,3 ± 0,3	<i>ns</i>	7,6 ± 0,6	<i>ns</i>	3,1 ± 0,4	0,05	6,4 ± 1,0	0,01
non	3,7 ± 0,2		8,3 ± 0,5		4,1 ± 0,3		10,1 ± 0,9	
Nombre atcd fam k sein	-0,3 ± 0,3	<i>ns</i>	-0,6 ± 0,7	<i>ns</i>	-0,9 ± 0,4	0,02	-3,6 ± 1,7	0,04
Atcd fam FA								
oui	3,2 ± 0,3	<i>ns</i>	7,6 ± 0,7	<i>ns</i>	3,8 ± 0,4	<i>ns</i>	8,8 ± 1,2	<i>ns</i>
non	3,7 ± 0,2		8,2 ± 0,5		3,7 ± 0,3		8,2 ± 0,8	
Nombre atcd fam FA	-0,3 ± 0,3	<i>ns</i>	-0,4 ± 0,6	<i>ns</i>	-0,2 ± 0,4	<i>ns</i>	1,2 ± 1,6	<i>ns</i>
<u>Clinique</u>								
Tabac								
oui	4,4 ± 0,5	0,04	10,3 ± 1,1	0,01	4,4 ± 0,7	<i>ns</i>	8,2 ± 2,7	<i>ns</i>
non	3,3 ± 0,2		7,3 ± 0,5		3,7 ± 0,3		8,5 ± 1,2	
IMC (kg/m ²)	-0,001 ± 0,06	<i>ns</i>	0,3 ± 0,1	0,01	-0,06 ± 0,08	<i>ns</i>	0,2 ± 0,2	<i>ns</i>
Mastodynie								
oui	3,6 ± 0,4	<i>ns</i>	6,8 ± 0,9	<i>ns</i>	4,1 ± 0,4	<i>ns</i>	7,7 ± 1,9	<i>ns</i>
non	3,4 ± 0,2		8,2 ± 0,5		3,6 ± 0,3		8,9 ± 1,3	
Galactorhée								
oui	2,7 ± 1,0	<i>ns</i>	6,2 ± 2,2	<i>ns</i>	2,7 ± 1,4	<i>ns</i>	8,0 ± 5,7	<i>ns</i>
non	3,5 ± 0,2		8,0 ± 0,4		3,7 ± 0,2		8,6 ± 1,1	
<u>Grossesse / Allaitement</u>								
Grossesse								
oui	2,7 ± 0,3	0,001	7,0 ± 0,7	<i>ns</i>	3,4 ± 0,4	<i>ns</i>	6,7 ± 1,7	<i>ns</i>
non	4,0 ± 0,2		8,4 ± 0,5		3,9 ± 0,3		9,7 ± 1,3	
Gestité	-0,3 ± 0,2	0,03	0,08 ± 0,4	<i>ns</i>	0,02 ± 0,2	<i>ns</i>	-0,7 ± 1,0	<i>ns</i>
Parité	-0,5 ± 0,2	0,02	-0,27 ± 0,5	<i>ns</i>	-0,1 ± 0,3	<i>ns</i>	-1,0 ± 1,4	<i>ns</i>
Allaitement								
oui	2,4 ± 0,4	0,001	7,7 ± 0,9	<i>ns</i>	2,6 ± 0,5	0,02	8,0 ± 2,4	<i>ns</i>
non	3,9 ± 0,2		8,0 ± 0,5		4,0 ± 0,3		8,7 ± 1,2	
Durée de l'allaitement (mois)	-0,08 ± 0,03	0,01	-0,006 ± 0,07	<i>ns</i>	-0,05 ± 0,05	<i>ns</i>	-0,06 ± 0,2	<i>ns</i>

ns : non significatif ; Age diag PAM : âge au diagnostic de la PAM, atcd fam k : antécédent familial de cancer, atcd fam FA : antécédent familial de FA, IMC : indice de masse corporelle.

3.1. Anamnèse sénologique.

1. L'âge au diagnostic du 1^{er} FA était **associé négativement** à l'évaluation radiologique de la PAM (*Tableau 6*). Le nombre moyen de FA à l'échographie et à l'IRM mammaire diminuait respectivement de $0,07 \pm 0,02$ ($p = 0,02$) et $0,1 \pm 0,04$ ($p = 0,002$) pour chaque année gagnée au diagnostic du 1^{er} FA. De la même façon, la taille moyenne des FA était d'autant plus petite que la maladie se développait tardivement ($-0,3 \pm 0,06$ mm à l'échographie ($p < 0,0001$) et $-0,4 \pm 0,2$ mm à l'IRM ($p = 0,02$) par année gagnée au diagnostic du 1^{er} FA).
2. L'âge au diagnostic de la PAM était **associé négativement** à la taille des FA à l'échographie (*Tableau 6*). Plus le diagnostic de PAM était tardif, plus la taille moyenne des FA diminuait ($-0,3 \pm 0,05$ mm par année gagnée au diagnostic de la PAM).

L'âge au diagnostic du 1^{er} FA ainsi que de la PAM **influent favorablement l'évolution de la PAM**. En effet, pour chaque année de vie gagnée au diagnostic du 1^{er} FA comme au diagnostic de PAM, la taille des FA diminuaient progressivement à l'échographie ($-0,05 \pm 0,01$ mm par année gagnée au diagnostic rapportée au nombre d'année d'évolution, $p < 0,0001$).

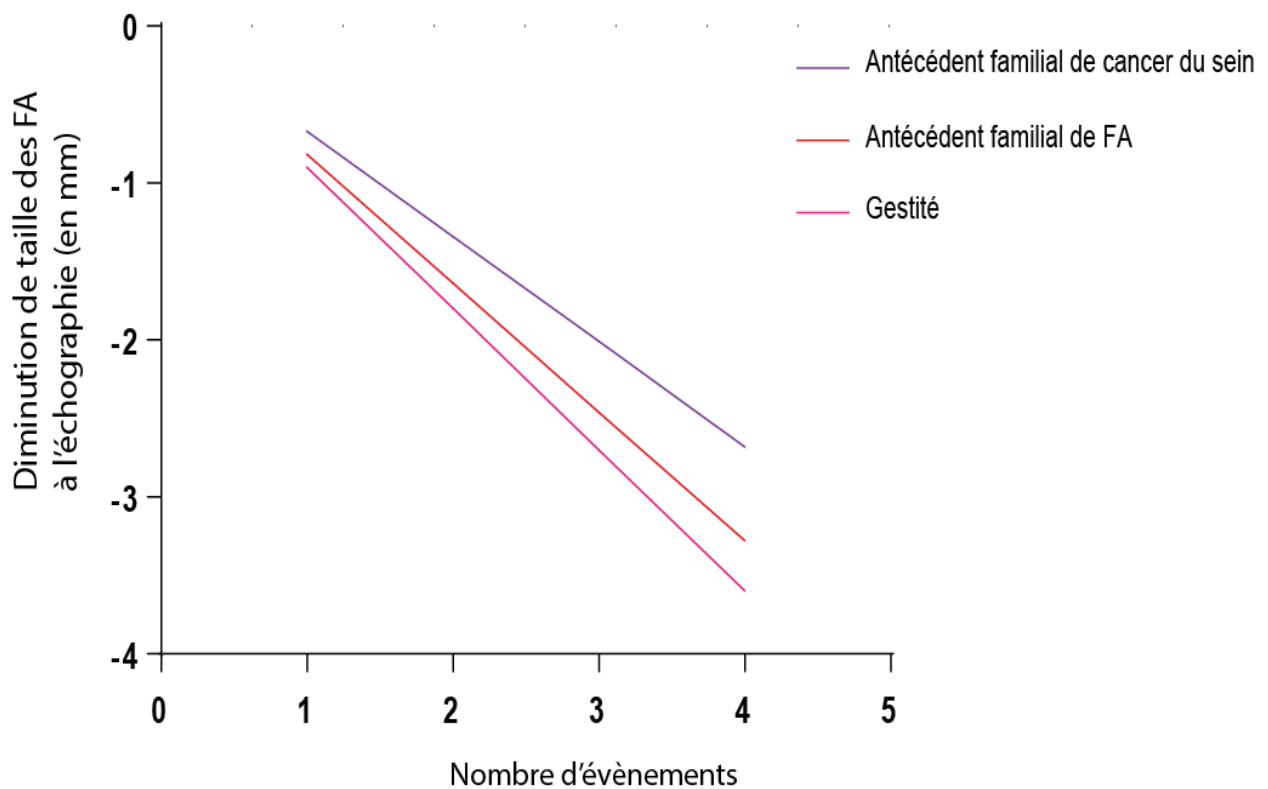
3. Nous avons également observé une **association** entre la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein et l'évaluation de la PAM à l'IRM. L'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein était associée à une diminution du nombre moyen et de la taille moyenne des lésions à l'IRM. De plus, plus le nombre d'antécédents familiaux augmentait, plus le nombre moyen et la taille moyenne des FA diminuaient (respectivement $-0,9 \pm 0,4$ FA/nouveau cancer du sein, $p = 0,02$ et $-3,6 \pm 1,7$ mm/nouveau cancer du sein, $p = 0,04$).

Concernant l'évolution de la PAM, paradoxalement, une diminution plus importante de la taille des FA à l'échographie mammaire était retrouvée chez les femmes sans antécédents familiaux de cancer du sein par rapport aux femmes ayant des antécédents

familiaux (respectivement $-1,65 \pm 1,49\text{mm}$ par année d'évolution versus $-1,04 \pm 1,71\text{mm}$ par année d'évolution ; $p < 0,05$). Néanmoins, chez celles présentant une histoire familiale, **plus le nombre de cancer du sein augmentait, plus la diminution de taille des FA était alors importante** ($-0,67 \pm 0,35\text{mm}$ par nouvel antécédent et par année d'évolution ; $p = 0,06$) (Figure 15).

4. Aucune association significative n'a été retrouvée entre les antécédents familiaux de FA et la PAM. De la même façon, aucun effet de l'existence d'histoire familiale de FA n'était retrouvé sur l'évolution de la pathologie. Cependant, chez les patientes ayant des antécédents de FA dans la famille, les lésions diminuaient de $0,82 \pm 0,33\text{mm}$ à l'échographie, pour chaque nouvel événement et par année d'évolution ($p = 0,02$) (Figure 15).

Figure 15: Influence des antécédents familiaux mammaires et de la gestité sur la taille des FA à l'échographie entre les deux évaluations.



3.2. Clinique.

1. Une **association** entre **tabagisme** et augmentation du nombre et de la taille des lésions de la **PAM** a été mise en évidence (*Tableau 6*).
 - En présence de tabac, le nombre moyen de FA à l'échographie était de $4,4 \pm 0,5$ alors que, en cas d'absence de tabac, il était de $3,3 \pm 0,2$, ($p = 0,04$).
 - La taille moyenne des FA évaluée à l'échographie était plus élevée chez les patientes fumeuses que chez les non fumeuses (respectivement $10,30 \pm 1,07$ mm versus $7,27 \pm 0,45$ mm ; $p < 0,05$).
 - Cette association péjorative n'était pas retrouvée à l'IRM ($p = 0,3$ pour le nombre moyen de FA et $p = 0,9$ pour la taille moyenne des FA).

Nous n'avons pas mis en évidence d'influence du tabagisme sur l'évolution de la PAM.

2. L'**IMC** était **associé à une augmentation de la taille moyenne** des lésions de la PAM à l'échographie (*Tableau 6*). A chaque fois que l'IMC augmentait de 1 kg/m^2 , les FA grossissaient de $0,3 \pm 0,1$ mm ($p = 0,01$). Il n'y avait pas de différence significative sur l'évolution du nombre de lésions.

De façon contradictoire, l'IMC **influait favorablement sur l'évolution** de la PAM. En effet, l'évolution de la taille des FA était d'autant plus favorable à l'échographie comme à l'IRM que l'IMC augmentait ($-0,07 \pm 0,01$ mm par kg/m^2 gagné et rapporté au nombre d'année d'évolution; $p < 0,0001$).

3. **Aucune différence** significative n'était retrouvée concernant le nombre, la taille des FA sur les imageries ou l'évolution de la PAM en fonction de la présence de **mastodynies** ou de **galactorrhée** (*Tableau 6*).

3.3. Grossesse et allaitement.

La **grossesse** et l'**allaitement** étaient **associés à une diminution du nombre** moyen de lésions de la PAM (*Tableau 6*).

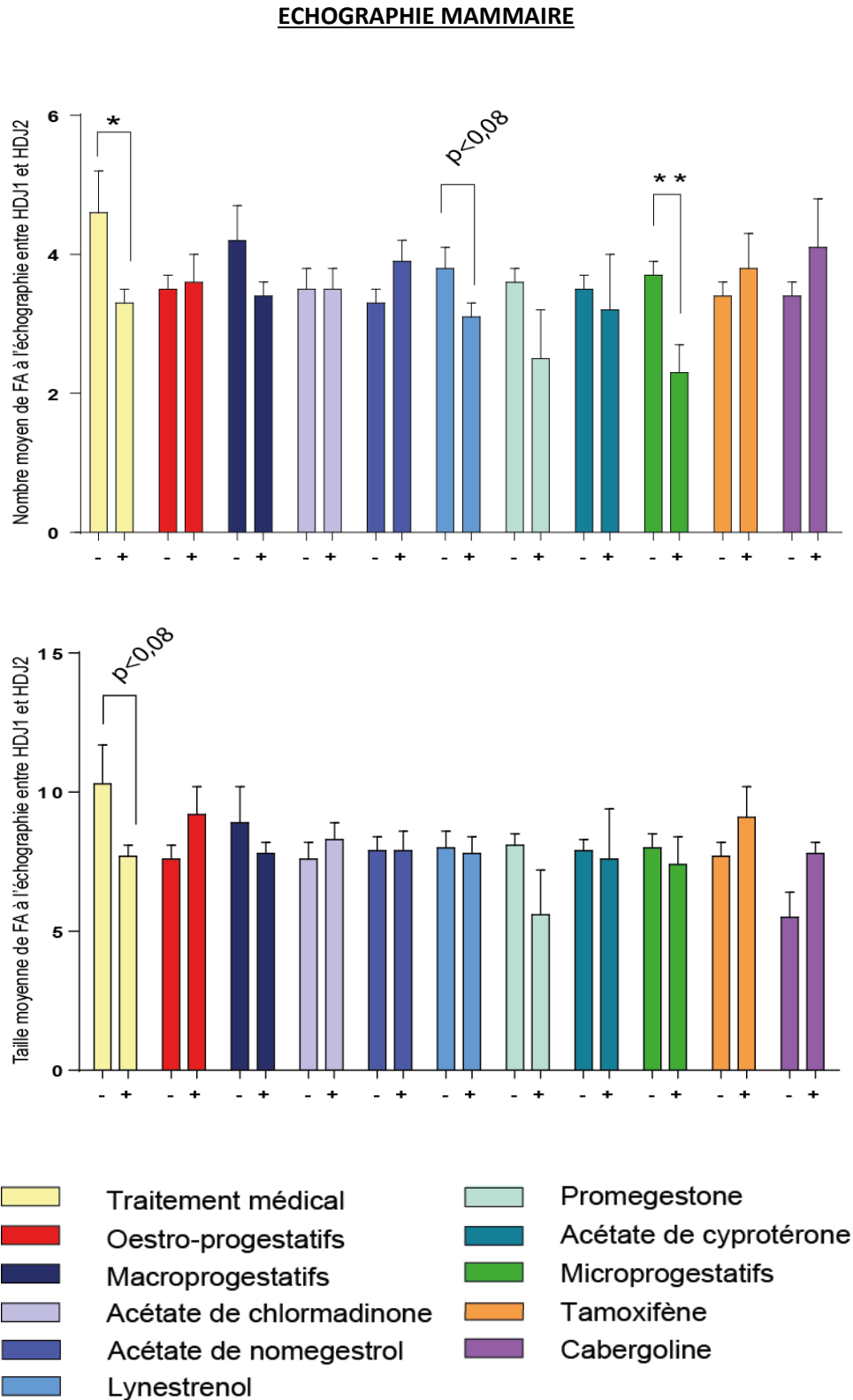
- En effet, le nombre moyen de FA était diminué chez les femmes ayant eu au moins une grossesse par rapport aux femmes nullipares (respectivement $2,7 \pm 0,3$ FA versus $4,0 \pm 0,2$ FA à l'échographie, $p < 0,001$). La même association était observée chez les femmes ayant allaitées versus les femmes n'ayant jamais allaitées (respectivement $2,4 \pm 0,4$ FA contre $3,9 \pm 0,2$ FA à l'échographie, $p < 0,001$ et $2,6 \pm 0,5$ FA contre $4,0 \pm 0,3$ FA à l'IRM ; $p < 0,02$).
- De plus, le nombre moyen de FA observé à l'échographie diminuait d'autant plus que la gestité, la parité et la durée d'allaitement augmentaient (respectivement $-0,3 \pm 0,2$ FA par grossesse ($p = 0,03$), $-0,5 \pm 0,2$ FA par accouchement ($p = 0,02$) et $-0,08 \pm 0,03$ FA par mois d'allaitement ($p = 0,01$)).
- Il n'y avait par contre aucune différence significative sur la taille des FA et la grossesse ou l'allaitement.

Avoir ou ne pas avoir eu de grossesse ou allaiter n'influe pas sur l'évolution de la PAM. Par contre, parmi les patientes ayant eu une grossesse, l'évolution de la taille des FA à l'échographie était **corrélée à la gestité**. En effet, la taille moyenne des lésions à l'échographie diminuait de $-0,90 \pm 0,31$ mm pour chaque grossesse menée à terme, rapporté au nombre d'années d'évolution ($p = 0,005$) (*Figure 15*).

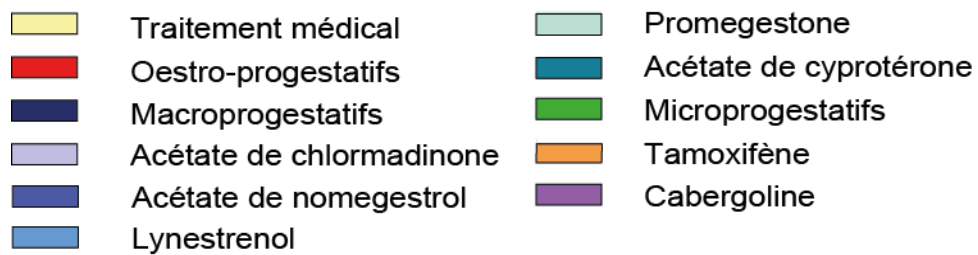
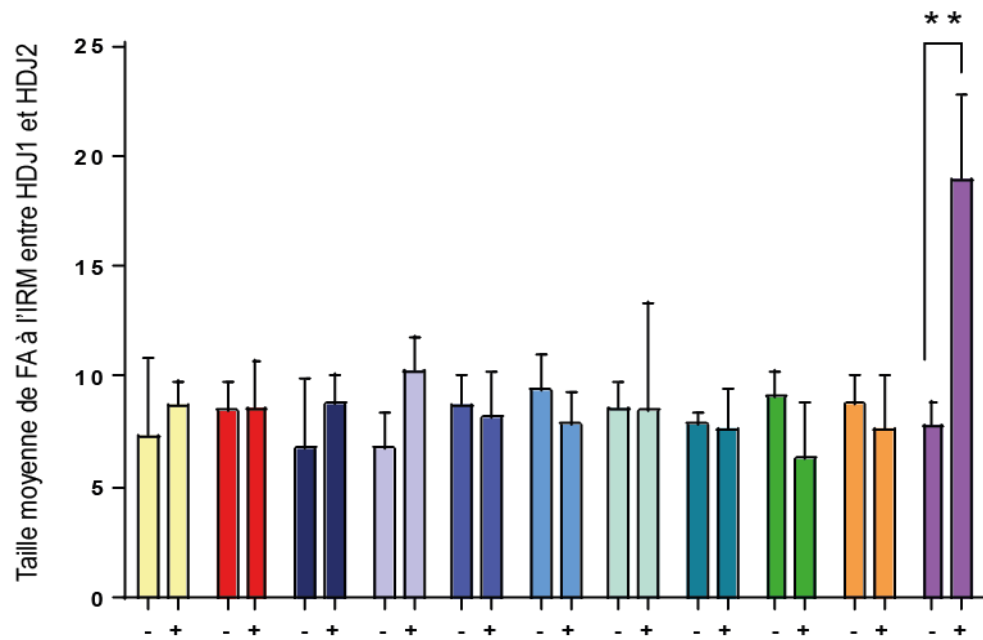
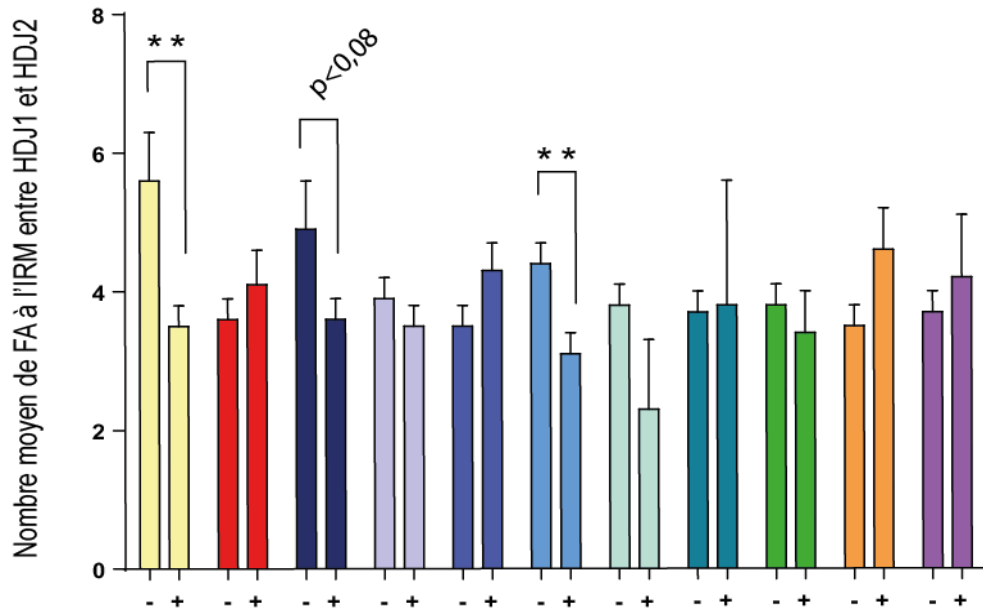
3.4. Traitements hormonaux.

Figure 16: Nombre moyen et taille moyenne des FA à l'imagerie en fonction des traitements hormonaux, évalués entre les deux évaluations.

(* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$)



IRM MAMMAIRE



1. Traitement médical :

Les patientes ayant bénéficié d'un **traitement hormonal** pour leur PAM présentaient une amélioration de la PAM avec un **nombre moyen de FA diminué** à l'échographie ($3,3 \pm 0,2$ FA chez les patientes traitées versus $4,6 \pm 0,6$ FA chez les non-traitées; $p=0,04$) et à l'IRM mammaire ($3,5 \pm 0,3$ FA chez les traitées versus $5,6 \pm 0,7$ FA chez les non-traitées; $p=0,01$) (*Figure 16*).

Concernant la taille moyenne des lésions, bien qu'aucune différence statistique n'ait été retrouvée, une tendance à la diminution était visible sur l'échographie chez les patientes traitées versus non-traitées (respectivement $7,7 \pm 0,4$ mm versus $10,3 \pm 1,4$ mm; $p<0,08$) (*Figure 16*).

Par ailleurs, aucune association significative majeure n'était retrouvée entre la durée de prise des traitements hormonaux et le nombre moyen ou la taille moyenne des FA (*Tableau 7*).

Tableau 7: Association entre les traitements hormonaux, leur durée et l'évaluation radiologique de la PAM.

	ECHOGRAPHIE MAMMAIRE				IRM MAMMAIRE			
	Nombre	<i>p</i>	Taille (mm)	<i>p</i>	Nombre	<i>p</i>	Taille (mm)	<i>p</i>
<i>Durée du traitement</i>								
Oestro-progestatifs	$-0,02 \pm 0,04$	<i>ns</i>	$-0,0003 \pm 0,1$	<i>ns</i>	$-0,01 \pm 0,05$	<i>ns</i>	$-0,08 \pm 0,2$	<i>ns</i>
Macroprogestatifs	$0,003 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$0,002 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$-0,01 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$0,03 \pm 0,03$	<i>ns</i>
Acétate de chlormadinone	$0,002 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$-0,02 \pm 0,02$	<i>ns</i>	$0,002 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$0,1 \pm 0,04$	<i>0,008</i>
Acétate de nomegestrol	$0,006 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$-0,003 \pm 0,02$	<i>ns</i>	$-0,001 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$-0,03 \pm 0,05$	<i>ns</i>
Lynestrenol	$-0,0004 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$0,04 \pm 0,02$	<i>0,04</i>	$-0,01 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$-0,01 \pm 0,03$	<i>ns</i>
Promegestone	$-0,06 \pm 0,04$	<i>0,08</i>	$-0,08 \pm 0,08$	<i>ns</i>	$-0,06 \pm 0,04$	<i>ns</i>	$-0,06 \pm 0,2$	<i>ns</i>
Acétate de cyprotérone	$-0,02 \pm 0,03$	<i>ns</i>	$0,01 \pm 0,07$	<i>ns</i>	$-0,05 \pm 0,05$	<i>ns</i>	$-1,0 \pm 1,3$	<i>ns</i>
Microprogestatifs	$-0,01 \pm 0,01$	<i>0,09</i>	$-0,02 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$0,002 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$-0,03 \pm 0,04$	<i>ns</i>
Tamoxifène	$0,03 \pm 0,03$	<i>0,08</i>	$0,03 \pm 0,03$	<i>ns</i>	$0,01 \pm 0,01$	<i>ns</i>	$-0,04 \pm 0,06$	<i>ns</i>
Cabergoline	$0,005 \pm 0,02$	<i>ns</i>	$-0,02 \pm 0,04$	<i>ns</i>	$0,02 \pm 0,02$	<i>ns</i>	$-0,01 \pm 0,07$	<i>ns</i>

ns : non significatif

Concernant l'évolution de la PAM :

Prendre un traitement hormonal semblait améliorer l'évolution de la PAM. En effet, tendant à la significativité, l'évolution du nombre de lésions observées à l'échographie chez les femmes traitées semblait meilleure que chez celles non traitées (respectivement $-0,13 \pm 0,70$ FA par année d'évolution versus $0,41 \pm 0,70$ FA par année d'évolution, $p=0,09$).

2. Contraception oestro-progestative :

Aucune association significative concernant le nombre moyen ou la taille moyenne des FA et la prise de COP n'est retrouvée dans notre cohorte (*Figure 16*). De la même façon, il n'a pas été mis en évidence d'association entre la durée de prise de COP et l'évolution de la PAM (*Tableau 7*).

Une **tendance à l'aggravation** de la PAM a été retrouvée en cas de prise de COP. En effet, l'évolution du nombre de FA était plus défavorable chez les femmes ayant bénéficié d'une COP que chez celles n'en ayant jamais pris (respectivement $0,27 \pm 0,63$ FA par année d'évolution versus $-0,15 \pm 0,71$ FA par année d'évolution à l'échographie; $p=0,09$). La durée de prise de COP n'avait pas, quant à elle, d'effet sur l'évolution de la pathologie.

3. Macroprogestatifs :

La prise de **macroprogestatifs** était associée à une tendance à la **diminution du nombre** moyen de FA à l'IRM mammaire (*Figure 16*). Le nombre moyen de lésions entre les 2 évaluations, observé à l'IRM était de $3,4 \pm 0,2$ chez les patientes traitées par macroprogestatifs contre $4,1 \pm 0,5$ chez les non-traitées ($p<0,08$).

Seule la prise de **lynestrenol** était réellement associée à une **diminution significative du nombre** moyen de FA à l'IRM ($3,14 \pm 0,3$ FA chez les patientes traitées par lynestrenol versus $4,4 \pm 0,3$ FA chez les non-traitées ; $p<0,01$). La même tendance est retrouvée à l'échographie ($3,16 \pm 0,2$ FA chez les traitées versus $3,8 \pm 0,3$ FA chez les non-traitées ; $p<0,08$) (*Figure 16*). Cependant, la durée de prise de lynestrenol était étonnement associée à

une augmentation de la taille des FA à l'échographie ($0,04 \pm 0,02\text{mm/mois}$ de prise, $p=0,04$) (*Tableau 7*).

Aucune autre différence statistiquement significative n'est mise en évidence pour les autres macroprogestatifs utilisés ni leur durée d'utilisation et la PAM.

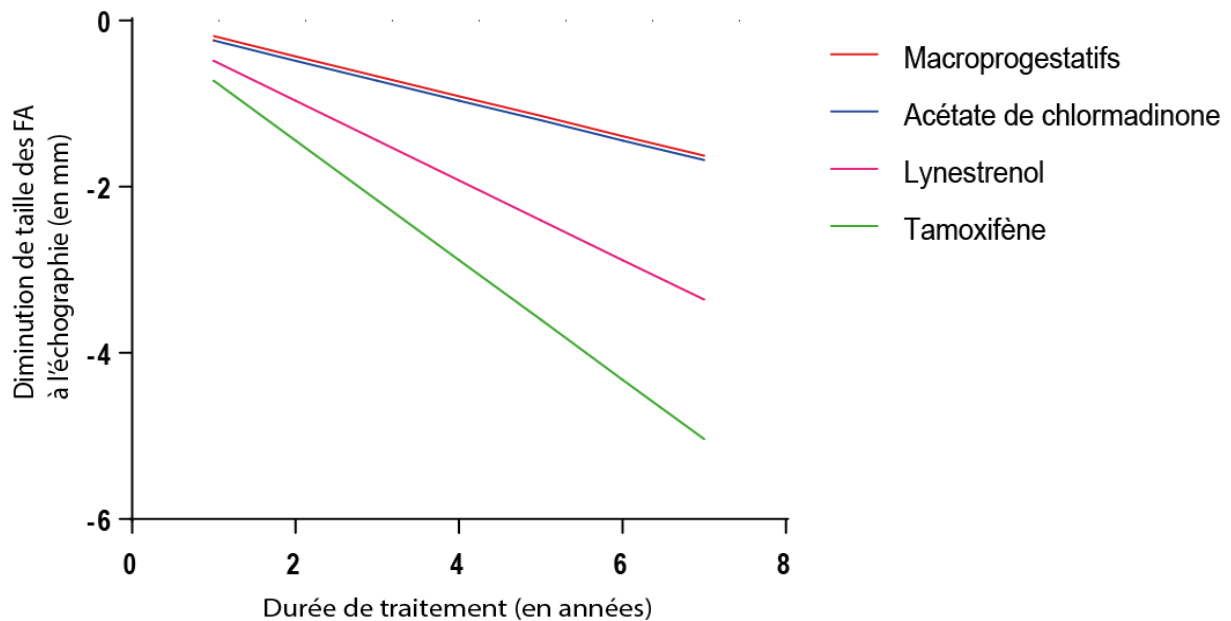
Pour ce qui est de **l'évolution de la PAM** :

Aucun effet significatif n'a été mis en évidence entre macroprogestatifs et évolution de la pathologie. Par contre, chez les femmes qui ont bénéficié d'un traitement par macroprogestatifs, une **amélioration de la PAM était corrélée à la durée de traitement** (*Figure 17*). En effet, à l'échographie comme à l'IRM mammaire, la taille des FA diminuait d'autant plus que la durée du traitement augmentait ($-0,02 \pm 0,01\text{mm}$ par mois d'utilisation et par année d'évolution de la PAM ; $p=0,001$).

Le **lynestrenol** était un facteur **améliorant l'évolution de la PAM** (*Figure 17*). Une différence de $0,96 \pm 1,53\text{mm}$ des FA par année d'évolution était observée à l'échographie entre les femmes avec lynestrenol versus sans lynestrenol ($p=0,05$). De plus, la taille des lésions diminuait d'autant plus que la durée d'utilisation de ce traitement augmentait (évaluation échographique: $-0,04 \pm 0,01\text{mm}$ par mois d'utilisation et par année d'évolution, $p<0,0001$ et évaluation rémnologique: $-0,04 \pm 0,01\text{mm}$ par mois d'utilisation et par année d'évolution, $p=0,0003$).

L'**acétate de chlormadinone** et l'**acétate de nomegestrol** n'influençaient pas significativement l'évolution de la PAM. Par contre, parmi les patientes bénéficiant de ces traitements, une **amélioration** avec diminution de taille des lésions à l'échographie était retrouvée et corrélée à la durée de prise de ces traitements (respectivement $-0,02 \pm 0,01\text{mm}$ par mois d'utilisation d'acétate de chlormadinone et par année d'évolution, $p=0,04$ (*Figure 17*) et $-0,02 \pm 0,01\text{mm}$ par mois pour l'acétate de nomegestrol et par année d'évolution, $p=0,07$).

Figure 17: Influence des traitements hormonaux sur la taille des FA à l'échographie entre les deux évaluations.



4. Microprogestatifs :

La prise de **microprogestatifs** était également associée à une diminution du nombre moyen des FA retrouvés à l'échographie ($2,3 \pm 0,4$ FA chez les patientes traitées par microprogestatifs versus $3,8 \pm 0,2$ FA chez les non-traitées ; $p < 0,01$). Cette association n'était pas retrouvée à l'IRM (Figure 16).

Notre travail n'a pas montré d'effet significatif de la prise de microprogestatifs ni de la durée d'utilisation de cette classe thérapeutique sur l'évolution de la PAM.

5. Autres traitements hormonaux :

Que ce soit pour le tamoxifène ou la cabergoline, **aucune association** n'a été mise en évidence avec le nombre moyen ou la taille moyenne des lésions de la PAM ni à l'échographie ni à l'IRM.

La prise de tamoxifène avait un **effet bénéfique sur l'évolution de la PAM** (*Figure 17*). En effet, une diminution de la taille des FA était observée en cas de prise de tamoxifène ($-1,15 \pm 2,29$ mm par année d'évolution; $p= 0,007$ à l'IRM et $-1,30 \pm 1,54$ mm par année d'évolution, $p=0,07$ à l'échographie). Le nombre de FA semblait également diminué chez les femmes sous tamoxifène par rapport à celles n'ayant jamais bénéficié de ce traitement ($-0,51 \pm 1,16$ FA par année d'évolution à l'IRM, $p=0,06$). Enfin, la durée de prise de ce traitement était également corrélée à une amélioration de la PAM à l'échographie avec une diminution des FA de $0,06 \pm 0,02$ mm par mois d'utilisation du tamoxifène et par année d'évolution ($p=0,005$).

4. Facteurs indépendants associés à la PAM : analyses multivariées.

4.1. Evaluation échographique de la PAM.

L'analyse multivariée met en évidence l'existence de 3 facteurs agissant indépendamment des autres facteurs analysés sur l'évaluation du **nombre de FA** à l'échographie mammaire : il s'agit du **tabac**, de la prise d'un **traitement médical** et de la **durée de l'allaitement**.

Tableau 8: *Facteurs indépendants associés au nombre moyen de FA à l'échographie entre les deux évaluations.*

	Nombre	p
Tabagisme	1,4 ± 0,6	0,02
Prise d'un traitement médical	- 1,5 ± 0,7	0,03
Durée allaitement (par mois)	- 0,1 ± 0,03	0,02

Le tabac augmente de $1,4 \pm 0,6$ le nombre moyen de FA.

La prise d'un traitement médical permet, quant à lui, une diminution de $1,5 \pm 0,7$ du nombre moyen de FA.

Enfin, l'allaitement est également associé à une diminution du nombre de FA de $0,1 \pm 0,03$ FA par mois d'allaitement.

Concernant la **taille des FA** à l'échographie mammaire, seul l'**âge du 1^{er} FA** apparaît comme facteur indépendant agissant sur la taille moyenne des lésions. Plus le 1^{er} FA apparaît tardivement, plus les FA sont de petite taille ($-0,3\text{mm}$ par année).

Tableau 9: *Facteur indépendant associé à la taille moyenne des FA à l'échographie entre les deux évaluations.*

	Taille (mm)	p
Age 1 ^{er} FA (par année)	- 0,3 ± 0,6	< 0,0001

4.2. Evaluation rémnologique de la PAM.

Cinq facteurs sont isolés comme intervenant de façon indépendante sur le **nombre de FA** à l'IRM. Il s'agit de l'**âge du 1^{er} FA**, des **antécédents familiaux de cancer du sein**, de l'**allaitement**, de la prise du **traitement médical** et de **lynestrenol**.

Tableau 10: Facteurs indépendants associés au nombre moyen de FA à l'IRM entre les deux évaluations.

	Nombre	p
Age du 1 ^{er} FA (par année)	- 3,2 ± 0,002	0,002
Antécédents familiaux cancer du sein	- 2,7 ± 0,01	0,009
Allaitement maternel	- 2,5 ± 0,02	0,02
Prise d'un traitement médical	- 3,0 ± 0,005	0,005
Prise de lynestrenol	- 3,0 ± 0,005	0,004

Concernant la **taille des FA** à l'IRM mammaire, l'**âge du 1^{er} FA** est également un facteur indépendant associé à la taille des lésions. A noter également et étonnamment, l'association entre **acétate de chlormadinone** et taille moyenne des FA (avec une augmentation de la taille en cas de prise d'acétate de chlormadinone).

Tableau 11: Facteurs indépendants associés à la taille moyenne des FA à l'IRM entre les deux évaluations.

	Taille (mm)	p
Age 1 ^{er} FA (par année)	- 0,3 ± 0,1	0,003
Prise d'acétate de chlormadinone	3,2 ± 1,3	0,02

DISCUSSION

Notre travail est la première étude longitudinale prospective de patientes présentant une PAM, appartenant à la plus grande cohorte publiée à ce jour. En plus de décrire l'évolution radiologique de cette pathologie rare, notre étude a permis de mettre en évidence différents facteurs associés à l'évolution de cette maladie et ainsi, mieux comprendre cette pathologie.

1. Evolution radiologique de la PAM.

La PAM est une maladie rare dont l'évolution naturelle reste peu connue à ce jour. Notre travail a permis de décrire l'évolution radiologique d'une cohorte de patientes présentant une PAM. En effet, la PAM évolue favorablement avec une diminution du nombre de lésions chez 55% des femmes à l'échographie et quasi 40% des femmes à l'IRM, et pour 93% d'entre elles, la taille de ces FA diminue également. Il semble y avoir une stabilité de la PAM défini par une stabilité du nombre de lésions dans 14% des femmes de notre cohorte. Enfin, bien que le nombre de lésions augmente dans environ 40% des cas, la taille des FA de la majorité de ces femmes diminue également. L'évolution de la PAM semble donc finalement très proche de celle du FA simple. En effet, nous avons vu précédemment que le FA simple diminuait dans environ 40% des cas, était stable dans 30% des cas et progressait dans environ 30% des cas également. Cant *et al.*, qui ont suivi une cohorte de 99 femmes avec FA dont 56 avaient un FA simple et 43 des FA multiples, retrouvait un même taux de régression entre FA simple et multiples. Le temps moyen de résolution des lésions était de 61 mois (57).

Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence, dans notre travail, de différence significative entre l'évaluation échographique et rémnologique de l'évolution de la PAM. Ces 2 techniques d'imagerie semblent donc autant pertinentes l'une que l'autre dans le suivi de cette pathologie. Cependant, l'IRM pourrait être réservée au suivi radiologique des femmes présentant plusieurs dizaines de FA par sein, pour lesquelles il est plus difficile de comparer l'évolution par échographie.

2. Analyses anatomo-pathologiques des lésions opérées et risque de cancer du sein.

Chez nos patientes, la grande majorité des nodules opérés était bien des FA (87,3%). Ces résultats sont concordants avec la littérature. En effet, sur 62 lésions mammaires analysées, Cant *et al.* retrouvaient 60 FA (96,8%) (57). Pour Wilkinson *et al.*, 97% des lésions étiquetées FA et surveillées pendant 3 ans, étaient réellement des FA après analyse histologique (56). En 2014, une équipe américaine retrouvait un taux de FA de 94% après analyse histologique de lésions initialement diagnostiquée FA (80). Ceci illustre la bonne concordance radiologique et histologique du diagnostic de FA ce qui permet d'éviter un geste chirurgical, et de simplement instaurer une surveillance radiologique.

A noter également un taux de tumeur phyllode relativement important dans notre cohorte, représentant 9% des nodules opérés, à l'image de la première description de la cohorte en 2009 où le taux avoisinait 6% (1). Il s'agissait de 4 TP de grade 1 et de 1 TP de grade 2. Dans une cohorte de 358 patientes ayant des FA dont 28 présentaient une PAM, les auteurs rapportaient la présence de 3 TP représentant 0,8% des lésions analysées (82). Une autre étude retrouvait, après analyse de 191 biopsies de pathologies bénignes mammaires, 95% de FA et 1,6% de TP (51). Hubbard *et al.* retrouvaient quant à eux, une incidence de 3% de TP bénigne et de 0,3% de TP de grade 3 chez des patientes initialement suivies pour FA (80). Le diagnostic différentiel entre TP et FA est difficile et nécessite dans la plupart des cas un contrôle histologique de la lésion (66)(83). Cette difficulté associée à la capacité invasive des TP justifient donc une surveillance attentive des lésions et la réalisation rapide d'une analyse anatomo-pathologique d'un nodule atypique cliniquement et/ou radiologiquement.

Une des questions posée concernant l'évolution de la PAM est évidemment son lien avec le cancer du sein. Dans notre travail, 2 cancers ont été diagnostiqués lors de l'analyse anatomo-pathologique de lésions suspectes, découvertes soit au cours de la surveillance habituelle de la PAM soit au moment de la 2^{ème} évaluation. L'incidence de cancer du sein est donc de 3,3% dans notre population. Il est intéressant de préciser également que ces 2 patientes faisaient partie des 11,9% patientes présentant des antécédents familiaux au 1 degré de cancer du sein de notre cohorte.

Il n'y a pas de littérature sur l'association PAM et cancer du sein, nous nous intéresserons donc directement au lien FA - cancer du sein. Kuijper *et al.*, lors du suivi de 396 FA, ont retrouvé un taux de cancer quasi similaire au nôtre. En effet, dans leur travail, 8 lésions malignes ont été diagnostiquées (2%) dont 5 carcinomes canaux *in situ* (1,3%) et 3 carcinomes lobulaires *in situ* (0,8%) (82).

Les questions que nous nous posons concernant cette problématique de malignité sont de deux sortes : Les lésions de la PAM peuvent-elles se transformer en lésions malignes ? La PAM augmente-elle le risque de développer un cancer du sein ?

1) La transformation maligne des FA est rare (0,02%-0,1%) (84). Une récente revue de la littérature a recensé une trentaine de cas publiés de cancer survenant dans un FA (85). Les patientes avaient 46,9 ans en moyenne. La durée entre la découverte du FA et son excision chirurgicale était de 61 mois (0,5 à 600 mois). Contrairement à ce que l'on trouve habituellement dans la littérature (avec une prédominance de cancers *in situ*), les cancers les plus fréquents dans leur étude étaient le carcinome canalaire invasif (53%), suivi du carcinome canalaire *in situ* (23%), puis du carcinome lobulaire invasif (13%), ainsi que les lésions précancéreuses à type de carcinome lobulaire *in situ* (17%). Il est important de noter que le facteur le plus prédictif de la présence de carcinome dans le FA reste l'avancée en âge de la patiente (80).

2) Dans l'étude rétrospective de Dupont et Page portant sur l'analyse histologique de 10366 biopsies des maladies mammaires bénignes, aucune augmentation du risque relatif de cancer du sein dans la population de patientes avec pathologie non proliférative (tel que les FA typiques) n'avait été retrouvée (RR : 0,89 ; IC95% [0,62-1,3]) (86). Dans une étude prospective de 2005, Hartmann *et al.* retrouvaient un risque augmenté de cancer du sein et persistant pendant plus de 25 ans, chez les femmes ayant une maladie bénigne mammaire (RR 1,56) (87). Plus récemment, une étude cas-témoin menée sur 433 patientes avec cancer du sein et 261 femmes saines, ayant toutes une histoire antérieure de maladie bénigne mammaire et montrant un risque augmenté de cancer du sein dans cette population, retrouvait le FA comme un facteur de risque indépendant de cancer du sein (OR 1,7 : IC95 [1,1-2,5]) (88).

3) Il est également important de discuter l'influence des antécédents familiaux de cancer du sein sur le risque de malignité de maladies bénignes mammaires. En effet, Dupont et Page ont montré un sur-risque pour les proliférations sans atypies chez les patientes avec antécédent familial de cancer du sein au 1^{er} degré (86). Pour Hartmann *et al.*, l'histoire familiale de cancer du sein était également un facteur de risque indépendant de malignité (87). Cependant, il faut bien différencier le terme générique de maladies bénignes mammaires (regroupant de nombreuses étiologies) et les maladies non prolifératives telles que le FA. En effet, dans ce cas-là, chez des femmes sans antécédents familiaux de cancer du sein, aucune augmentation significative de cancer du sein n'était retrouvée.

Le rôle du FA en tant que facteur de risque de cancer du sein reste donc débattu (47). Il semble néanmoins important de bien différencier le FA simple du FA complexe (associé à d'autres anomalies histologiques telles que l'adénose sclérosante, calcifications épithéliales...) et de connaître l'histoire familiale mammaire afin de guider la prise en charge.

A notre connaissance, aucune étude concernant le risque de cancer du sein chez des femmes présentant une PAM n'a été publiée. Contrairement à ce que peut laisser prétendre sa présentation clinique, il semblerait que la PAM présente la même évolution et les mêmes caractéristiques histologiques que le FA isolé. Bien que ceci paraisse rassurant, cela semble insuffisant pour affirmer qu'elle n'est pas responsable d'un sur-risque de cancer du sein, ce d'autant que nos patientes sont encore jeunes. De plus, une tumeur phyllode a été diagnostiquée chez plus de 8% de nos patientes, tumeur pouvant dégénérer en sarcome. Seule une étude épidémiologique sur le très long cours et constituée d'un groupe témoin permettra de répondre à cette question. Pour le moment, il est donc recommandé d'instaurer un suivi clinico-radiologique régulier et de réaliser des analyses histologiques si un des nodules de la PAM présente des caractéristiques radiologiques atypiques ou évolue rapidement en taille.

3. Facteurs associés à l'évolution de la PAM.

Notre travail est le premier à mettre en évidence différentes associations entre l'évolution de la PAM et certains facteurs anamnésocliniques.

1) Age au diagnostic du 1^{er} FA et de la PAM.

Nous avons mis en évidence une association inverse entre l'âge au diagnostic du 1^{er} FA ou l'âge au diagnostic de la pathologie et la PAM, en analyse univariée et en multivariée. Plus la pathologie apparaissait tôt dans la vie, plus elle semblait grave (avec un nombre moyen et une taille moyenne plus importante). Nos résultats sont plutôt contradictoires avec ceux de Cant *et al.* qui retrouvaient un taux de résolution des FA plus important chez les femmes jeunes de moins de 20 ans ($p < 0,01$), sans préciser pour autant la durée d'évolution de la pathologie et l'âge d'apparition de la 1^{ère} lésion (57). Cependant, la littérature est pauvre sur ce sujet avec seulement de rares cohortes peu importantes étudiant l'évolution des FA, et aucune d'études de suivi de femmes présentant une PAM.

2) Antécédents familiaux.

Dans notre cohorte, nous retrouvons une fréquence importante d'antécédents familiaux mammaires (plus de 40% des patientes présentaient au moins un antécédent). A partir des analyses univariées et multivariées, les antécédents familiaux de cancer du sein étaient associés à une amélioration de la PAM. De plus, l'évolution de la pathologie semblait d'autant plus favorable que le nombre d'antécédents familiaux mammaires augmentait. Concernant les antécédents familiaux de FA, bien qu'aucune association n'ait été mise en évidence, une histoire familiale de FA semble également avoir un effet protecteur sur l'évolution de la PAM.

Bien qu'à ce jour aucun facteur génétique n'ait été incriminé dans le développement de la PAM, une histoire familiale de maladies mammaires (malignes ou bénignes) au 1^{er} degré a déjà été décrite par plusieurs auteurs. En effet, une fréquence élevée d'antécédents mammaires est régulièrement observée chez les patientes ayant une PAM. Les cas de sœurs, jumelles ou non, de mère et fille, développant toutes des FA voire une réelle PAM sont maintenant bien connus (70)(89). Dans une étude rétrospective, Organ *et al.* ont montré que

57% de leur patientes ayant un FA décrivaient un antécédent de maladies mammaires au 1^{er} degré (FA, cancer, ou maladie fibrokystique) (59).

Gardons à l'esprit cependant que ces études recherchaient surtout l'association entre la présence d'antécédents familiaux mammaires et l'apparition de FA mais aucune ne s'intéressait à l'évolution de ces lésions. De plus, aucun travail n'a pu mettre en évidence de gène candidat intervenant dans le développement de la PAM ni même du FA. Notre étude nous a permis de penser que les antécédents familiaux ne semblent pas péjoratifs sur l'évolution de la maladie.

3) Tabac.

A partir de l'analyse univariée mais également multivariée, nous avons identifié une association entre tabac et PAM. Fumer augmente le nombre moyen et la taille moyenne des FA. Par contre, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence d'effet du tabagisme directement sur l'évolution de la pathologie. Nos résultats sont plutôt en désaccord avec la littérature. L'association entre tabac et maladies bénignes mammaires, ou plus précisément FA, a déjà été étudié précédemment. Un effet protecteur avec une diminution significative du risque de développement de FA a été mis en évidence par certaines équipes (90)(91), mais reste encore controversé. En effet, déjà en 1989, dans une étude cas-témoins portant sur 383 patientes et 575 contrôles, aucune association n'avait pu être mise en évidence entre le risque de maladies bénignes mammaires et le tabagisme actif (92). Goehring et Morabia ont abouti aux mêmes conclusions dans leur étude épidémiologique sur les facteurs de risque des FA (49).

L'interaction du tabac dans le métabolisme des estrogènes induisant un effet hypo-estrogénique sur le tissu mammaire pourrait expliquer l'effet anti-estrogénique possible du tabac. Cette hypothèse a été confortée lors de la mise en évidence de l'augmentation du risque d'ostéoporose, de l'avancée de l'âge naturel de la ménopause et de l'atténuation de l'efficacité du traitement hormonal de la ménopause chez les femmes fumeuses. Cependant cet effet est très probablement contrebalancé par l'influence proliférative connue d'autres constituants des cigarettes, comme l'a montré le suivi sur 30 ans de la cohorte de plus de 190 000 femmes de la Nurse Health's Study qui a identifié une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes fumeuses actives (93).

4) Indice de masse corporel.

Bien qu'une association positive était retrouvée entre poids et PAM, l'IMC était corrélé à une évolution favorable des lésions, avec diminution de leur taille parallèle à l'élévation de l'IMC.

Le surpoids a longtemps été envisagé comme étant un facteur protecteur sur le développement de FA. En 1981, Brinton *et al.* concluaient à une diminution de près de 40% de risque de FA chez une femme de plus de 65kg par rapport à une femme de moins de 55kg (94). Yu *et al.* retrouvaient également une corrélation inverse entre présence de FA mammaire et surpoids (90). Cependant, de récents travaux viennent contrebalancer cette hypothèse. Une étude parue en 2011 a montré que les patientes avec FA avaient un poids supérieur aux patientes contrôles (69.9kg +/-12.5 versus 64.3kg +/-10.5 respectivement, p=0.008, OR=5.6, IC 95% [1.5-9.7]) (91). Le risque de développer un FA était d'autant plus élevé qu'il y avait une histoire de prise de poids importante après l'âge de 18 ans (28% versus 14%, p=0,034, OR 2, IC 95% [1,03-3,9]).

Un biais de détection des lésions pourrait expliquer ces résultats discordants. Premièrement, l'IMC étant positivement corrélé au volume mammaire total et non au volume glandulaire, un fibroadénome pourrait être moins bien diagnostiqué chez les femmes en surpoids. En effet, il peut être difficile de diagnostiquer un FA dans un sein fortement adipeux. Le faible contraste entre la lésion et un ilot graisseux peut représenter un biais d'évaluation chez les femmes obèses. Or, les techniques d'imagerie récentes sont de plus en plus performantes aujourd'hui ce qui permet une meilleure détection du nodule. Deuxièmement, l'obésité et l'hyperestrogénie qui en découle, bien connue comme facteur de risque de cancer du sein, pourrait également jouer un rôle dans le développement des nodules hormono-sensibles de la PAM.

5) Grossesse et allaitement.

Dans notre travail, une association inverse entre la grossesse ou l'allaitement et la PAM a été mis en évidence grâce aux analyses univariées. L'allaitement ainsi que sa durée étaient d'ailleurs des facteurs indépendants associés à l'amélioration de la PAM. De plus, la gestité

chez les femmes multipares influençait favorablement l'évolution de la PAM en diminuant progressivement la taille de leurs FA.

Bien que la gestité et la parité semblent être des facteurs protecteurs contre le cancer du sein (95), il existe à ce jour peu d'information s'intéressant à l'association entre grossesse/allaitement et la PAM. Nous nous appuyerons donc sur la situation du FA durant la grossesse pour notre discussion.

Pour Goehring et Morabia, ni la gestité ni l'allaitement ne semblaient associés à l'apparition de FA. Une association positive avec l'âge à la naissance du premier enfant a par contre été mise en évidence (49). En 1992, Yu *et al.* retrouvait les mêmes résultats, à savoir que le risque de FA augmentait avec l'âge de la première grossesse (> 28 ans : OR 5,1 ; IC95% [1,2-21,7], $p=0,011$) (90). Dans cette même étude, un effet protecteur de la multiparité sur le développement de FA était mis en évidence (si ≥ 3 grossesses, OR 0,2 ; IC95% [0,04-0,8], $p 0,003$). Récemment, une étude descriptive cas-témoins (femmes avec FA versus sans FA) retrouvait que plus de 52% des femmes présentant un FA étaient nullipares versus 11% des témoins ($p<0,001$, OR 8,09, IC95% [3,51-18,7]) (91).

De la même manière, l'allaitement semblait également protecteur sur l'apparition d'un FA. Dans le travail descriptif de Bidgoli, 52% des femmes avec FA n'avaient jamais allaité versus 11% des témoins ($p<0,01$, OR 8,76, IC95% [3,8-20,2]). Bien qu'en accord avec nos conclusions, ce constat reste discuté. En effet, dans leur étude épidémiologique, Goehring et Morabia n'ont pas retrouvé d'association entre le développement de FA et l'allaitement (49). Plus récemment, le suivi d'une cohorte de 100 femmes ayant une maladie bénigne mammaire comparée à un groupe contrôle de femmes saines n'a pas permis de mettre en évidence de relation entre FA et allaitement maternel (96).

Il semblerait donc que la grossesse et l'allaitement ne soient pas délétères sur la PAM voire interagissent de manière positive sur l'évolution des FA. Il est classiquement retenu que les FA augmentent en taille durant la grossesse sous l'influence de l'augmentation des E2, P4 et PRL, puis peut régresser dans le post-partum (97). Ces FA présentent les mêmes apparences cliniques et radiologiques qu'en dehors de la grossesse (98). De plus, il est important de rappeler que la formation de la glande mammaire n'atteint la fin de son cycle et n'est complète qu'une fois l'allaitement achevé. En effet, la grossesse et l'allaitement sont des

étapes essentielles pour la différenciation terminale du tissu mammaire. Différentes hypothèses peuvent être posées concernant cette évolution favorable de ces lésions durant cette période. Bien que la grossesse semble majorer les FA par stimulation hormonale, la chute du taux d'E2 et de P4 lors de l'accouchement ainsi que celle de la PRL à l'arrêt de l'allaitement, illustrant un très important bouleversement hormonal, pourraient induire une régression des certaines lésions hormono-dépendantes telles que le FA. Parallèlement à l'involution naturelle de la glande mammaire à l'arrêt de l'allaitement, la PAM pourrait alors évoluer à ce moment-là vers une amélioration spontanée. Par ailleurs, durant l'allaitement, les cycles menstruels sont fréquemment suspendus ce qui provoque une réduction du taux estrogènes dans le sein (95). Cette hypo-estrogénie relative importante par rapport à l'hyperestrogénie de la grossesse pourrait également agir sur le tissu mammaire des FA de la PAM.

6) Traitements hormonaux.

Un des résultats important de notre étude est l'évolution favorable de la PAM en présence de traitement médical et en particulier des macroprogestatifs. Et lorsqu'on regarde plus précisément cette classe thérapeutique et spécialement le lynestrenol, la sévérité de la pathologie tend à diminuer. Le lynestrenol est même retrouvé comme étant un facteur indépendant associé à l'amélioration de la PAM. Le climat d'hyperestrogénie relative mammaire ou globale, par exemple, par insuffisance lutéale, est une théorie évoquée dans la genèse des pathologies mammaires. L'intérêt des progestatifs afin de rétablir un équilibre hormonal semble donc logique. Récemment, l'Oxford-Family Planning Association Study qui a permis le suivi de 17032 femmes utilisant différentes méthodes de contraception sur plus de 20 ans, a étudié l'association de progestatifs sur l'évolution des FA (99). Les auteurs concluaient que l'utilisation de progestatifs seuls ne semblait pas avoir d'effet sur les FA. Cependant, aucune information n'était précisée sur le type, la durée ou la dose des progestatifs utilisés. Dans le cadre élargi des maladies mammaires bénignes, une grande cohorte française a évalué l'effet d'un traitement par progestatifs seuls chez 1150 femmes ayant une pathologie mammaire bénigne (100). Après un suivie de 10 ans, les auteurs n'ont pas mis en évidence d'association entre prise de progestatifs et augmentation du risque de cancer du sein. Le traitement par progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone tel que lynestrenol était même associé à une diminution plus importante du risque de cancer du sein

(RR 0,48 IC95 [0,25-0,90]). Le traitement progestatif dans le cadre des maladies mammaires bénignes semble donc plutôt rassurant et bénéfique. Il est évident que l'absence d'uniformisation de nos prescriptions complique notre analyse, d'autant plus que le type de molécule, la durée de prise et leur dose peuvent avoir des effets différents au niveau des cellules mammaires (101).

Il faut interpréter avec prudence le fait qu'on ait retrouvé une association bénéfique entre la prise d'un traitement **microprogestatif** et le nombre moyen de lésions, car cela ne concerne que 10 patientes. Aucune équipe n'a encore étudié l'efficacité de cette classe thérapeutique dans le traitement des FA ou de la PAM, avec quelques réserves cependant comme pour l'Oxford-Family Planning Association Study où les auteurs ne précisaient pas le type de progestatifs étudiés.

L'implication de la **contraception oestro-progestative** dans le développement du FA a été l'objet de nombreuses discussions et publications. Bien qu'une tendance à l'aggravation a été observée sur l'évolution de la PAM, notre travail n'a pas retrouvé d'association sur le nombre moyen ni la taille moyenne des lésions en fonction de la prise ou non de contraception oestro-progestative. Dans la littérature, il est également observé l'absence d'effet voire une tendance protectrice avec une diminution du risque corrélée à la durée d'utilisation (49)(102)(103)(104). Dans l'étude de Rohan et Miller menée sur 2116 femmes présentant une maladie mammaire bénigne et 5681 contrôles, une association inverse entre oestro-progestatifs et pathologie mammaire bénigne, dont les FA, a été mise en évidence (105). Cette diminution du risque était d'autant plus importante que la durée d'utilisation de la contraception était longue. En 2007, lors de la mise à jour de l'Oxford-Family Planning Association Study, aucun effet négatif de la prise de COP sur les FA n'a été observé et ce, quel que soit la dose d'estrogène (\geq ou $<$ 50 μ g) (99). Plus récemment, en 2011, Bidgoli *et al.* aboutissaient aux mêmes conclusions, à savoir qu'aucune association n'était objectivée entre la présence de FA et la prise de COP (91). Il est donc légitime à ce jour d'être rassurant quant à la prescription de contraception oestro-progestative chez les femmes ayant des FA voire une PAM par extrapolation. Il ne semble donc pas y avoir d'inquiétude ni de contre-indication absolue aux estrogènes dans ce cadre, même si cette prescription s'écarte des habitudes actuelles.

L'emploi du **tamoxifène** peut être justifié par la présence du RE dans le FA (19)(106). Le tamoxifène est un modulateur sélectif du récepteur aux estrogènes (SERM) de 1^{ère} génération, modulant l'activité de l'E2 au niveau mammaire et réduisant la prolifération cellulaire dans le sein. Il se comporte donc comme un anti-estrogène. Les données de la Breast Cancer Prevention Trial sur les maladies bénignes du sein ont été examinées (107). Elles révèlent une diminution du risque de ces maladies de 28% par rapport au groupe placebo chez des femmes à risque de cancer du sein, la tendance étant similaire pour le FA (RR=0,77 ; IC95% [0,56-1,04]). Une autre équipe a également montré la diminution de l'activité proliférative des cellules du stroma des FA chez des femmes sous tamoxifène comparé à un groupe placebo (84). Cependant, compte-tenu de certains effets secondaires graves comme le risque de thrombose veineuse profonde ou de carcinome endométrial, il n'est pas recommandé d'utiliser le tamoxifène dans le traitement de la PAM en pratique clinique. Une équipe s'est récemment intéressée à un autre SERM, de 2^{ème} génération : le raloxifène, qui serait, quant à lui, sans effets sur l'endomètre (108). Une diminution significative du nombre de ER et PR dans les FA a été objectivée dans le groupe traité par raloxifène comparé au groupe placebo (p<0,0001). De plus, il n'était pas moins efficace que le tamoxifène dans cette étude.

Il est difficile de tirer des conclusions sur l'association positive entre la prise de **cabergoline** et l'augmentation de la taille de FA à l'IRM, car ce traitement ne concerne que 4 patientes. Bien que l'effet prolifératif de la PRL sur le tissu mammaire soit certain, son rôle dans le développement des maladies bénignes mammaires reste mal connu. Le RPRL est exprimé dans un certain nombre de tumeurs bénignes du sein et notamment dans la moitié des FA (109). Il existe très peu d'informations sur l'efficacité des agonistes de la dopaminergique sur les pathologies mammaires bénignes. En extrapolant aux processus mammaires malins, certains auteurs se sont intéressés à l'efficacité des drogues anti-prolactinémiantes dans le traitement du cancer du sein, sans résultats probants sur la taille tumorale et la survie au long terme pour le moment (110). Cependant l'association chimiothérapie habituelle - bromocriptine pourrait être intéressante dans certains cancers du sein métastatiques (111).

4. Limites de notre étude.

Il s'agit de la 1ère étude longitudinale décrivant l'évolution de la PAM, mais elle manque probablement de puissance pour pouvoir démontrer l'influence de certains paramètres sur l'évolution de la maladie, comme par exemple l'allaitement et sa durée, le tabac ou encore certaines classes thérapeutiques qui étaient à la limite de la significativité. Nous avons conscience de ce manque de puissance ; quand bien même nous avons l'avantage d'être centre de référence, il s'agit d'une pathologie rare et bénigne donc de recrutement et de suivi difficiles car les femmes sont pour la plupart asymptomatiques.

Le taux de participation à notre étude était de 52%, un peu moins de 30% des femmes de la cohorte étaient perdues de vue et 12% ont refusé de participer. Cela peut constituer un biais de recrutement, car il est possible que les patientes les plus atteintes ou ayant des antécédents familiaux poursuivent leur suivi au centre de référence de pathologies gynécologiques rares à la Pitié Salpêtrière, alors que d'autres moins gênées par leurs lésions espacent voire arrêtent leur suivi sénologique. Concernant les refus de participation, la plupart de ces patientes étaient asymptomatiques et ne souhaitaient plus penser à leur maladie. De plus, notre recrutement étant monocentrique, qui plus est dans un centre de référence, la population de notre étude n'est pas forcément représentative de la population générale de PAM.

Par ailleurs, il existe un biais d'information car les données d'anamnèse recueillies pour ce travail reposaient dans la mesure du possible sur le dossier médical, mais aussi sur l'interrogatoire des patientes. Pour tenter de limiter ce biais, les médecins traitants étaient contactés pour préciser certaines informations et les comptes-rendus d'imagerie ou d'anatomopathologie étaient récupérés.

Une autre limite concerne la réalisation des examens d'imagerie. Quand cela a été possible, les échographies et IRM mammaire ont été réalisées à la Pitié Salpêtrière par le Dr Badachi, mais un certain nombre d'examens ont été fait en externe. Concernant l'échographie, l'existence d'une variabilité inter-opérateur est bien connue. Par ailleurs, pour les IRM mammaires, la phase du cycle (œdème du tissu glandulaire plus ou moins important) peut modifier l'interprétation des images. Enfin, malgré l'absence de différence concernant le nombre ou la taille des FA entre les 2 évaluations à l'IRM, l'évolution des appareils d'IRM depuis la 1ère évaluation est à prendre en compte. La détection de FA a été nettement améliorée avec le perfectionnement de cette technique d'imagerie.

CONCLUSION

Pour conclure, ce travail est le premier à décrire longitudinalement et de façon prospective une cohorte de femmes présentant une PAM et à mettre en évidence l'association entre facteurs clinico-biologiques et l'évolution radiologique de cette pathologie.

La PAM est une maladie rare dont l'évolution semble plutôt calme sur le plan radiologique, ce qui est concordant avec les résultats rassurants des analyses anatomo-pathologiques. L'indication chirurgicale dans la prise en charge de cette pathologie est donc limitée. Nous avons démontré l'intérêt des traitements médicaux et en particulier des macroprogestatifs ; la relation de causalité sur l'efficacité de ces traitements, les molécules à utiliser et leur posologie nécessiterait de nouvelles études. De plus, il est intéressant de noter que l'usage de la contraception oestro-progestative ne semble pas avoir d'impact sur l'évolution de la pathologie, ce qui est donc rassurant.

Un point également important à noter pour nos jeunes patientes, est que la grossesse tout comme l'allaitement, bien qu'induisant de forts bouleversements hormonaux dont une hyperestrogénie importante, ne semblent pas être délétères mais plutôt protecteurs sur l'évolution de la PAM.

En tenant compte de l'attitude conservatrice conseillée et de la faible incidence de maladie maligne associée, une surveillance clinique et radiologique semble nécessaire et suffisante. L'incidence élevée de tumeurs phyllodes ainsi que leur risque de dégénérescence peuvent être des arguments supplémentaires justifiant la surveillance radiologique régulière. Evidemment, une analyse histologique paraît essentielle en cas de modification rapide et suspecte de la PAM ou en cas d'apparition de signes atypiques radiologiques.

Pour finir, l'évaluation du risque de cancer dans cette population reste actuellement difficile. Bien que l'évolution de la PAM semble plutôt calme, on ne peut pas forcément superposer les données rassurantes sur FA et risque de cancer du sein. Un suivi au long cours de notre cohorte, à ce jour encore relativement jeune, comparée à un groupe contrôle paraît nécessaire afin d'approfondir nos connaissances sur ce sujet.

ANNEXES



Paris, le 05/02/2013

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
LA PITIE SALPETRIERE -
CHARLES FOIX
47-83 boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13
Standard : 01 42 16 00 00
01 42 17 60 00

Madame,

POLE CŒUR METABOLISME
SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE ET
MEDECINE DE LA REPRODUCTION

Centres de Référence :
- Maladies Endocriniennes
Rares de la Croissance
- Pathologies
Gynécologiques Rares



Chef de Service
Pr Philippe TOURAINE
Tél : 01.42.16.02.12
philippe.touraine@psl.aphp.fr

PH
Dr Carine COURTILLOT
Tél : 01.42.16.02.44
carine.courtillot@psl.aphp.fr

Techniciens d'Etudes
Cliniques :
Jérôme DULON
Tél : 01.42.16.02.11
jerome.dulon@psl.aphp.fr
Isabelle TEJEDOR
Tél : 01.42.16.02.75
isabelle.tejedor@psl.aphp.fr

<http://crmerc.aphp.fr>
<http://hopital-necker.aphp.fr/pgt/>

Secrétariat Hospitalier :
01.42.16.02.04
Télécopie : 01.42.16.03.83
Consultations :
01.42.16.00.28
01.42.16.00.49
Télécopie : 01.42.16.02.25

Vous êtes ou avez été suivie par un des médecins du service d'endocrinologie et médecine de la reproduction à La Pitié-Salpêtrière pour une polyadénomatoase mammaire (existence de plusieurs fibroadénomes dans les seins). Nous essayons depuis de nombreuses années de mieux connaître cette maladie du sein, et nous avons déjà réalisé plusieurs travaux dont l'objectif était de cerner les mécanismes de son développement.

Nous vous contactons aujourd'hui car nous souhaiterions connaître l'évolution de votre polyadénomatoase mammaire ces dernières années. Cela nous permettrait de mieux comprendre le devenir des femmes présentant cette pathologie afin d'améliorer leur prise en charge. Nous aimerions vous proposer, au terme d'un entretien téléphonique ou d'une consultation, une hospitalisation de jour dans notre service. Cette hospitalisation de jour consisterait en un entretien avec un médecin, et un bilan hormonal et radiologique que nous pourrions comparer à vos examens antérieurs.

Si vous le désirez, vous pouvez nous contacter soit en appelant Isabelle Tejedor au 01 42 16 02 75, soit en envoyant un mail à virginie.growthier@gmail.com.

Nous restons évidemment à votre disposition pour de plus amples informations si nécessaire.

Pr Philippe TOURAINE

Chef de service

Dr Zeina CHAKHTOURA

Praticien Hospitalier Contractuel

Virginie GROUTHIER

Interne gynécologie médicale

**SUIVI PROSPECTIF DES FEMMES PRESENTANT
UNE POLYADENOMATOSE MAMMAIRE**

Date de recueil des données :

Nom :

DDN :

Prénom :

Age :

Nouveaux antécédents personnels généraux

OUI

NON

Si oui, lesquels :

Traitements actuels (nom, dosage, posologie) :

Nouveaux antécédents mammaires familiaux bénins ou malins

OUI

NON

Si oui, lesquels :

Suivi et évolution de la polyadénomatoze mammaire

1) Suivi régulier (à peu près annuel) par un gynécologue ou un sénologue

OUI

NON

Si oui:

- Nom et coordonnées :

- Demande-t-il régulièrement une imagerie mammaire :

OUI : Mammographie Echographie IRM

Si oui, photocopier les CR disponibles

NON

2) Evolution de la polyadénomatoze mammaire depuis la 1^{ère} hospitalisation dans le service

Amélioration (diminution de la taille ou de nombre de fibroadénomes)

Stabilité

Aggravation (augmentation de la taille ou de nombre de fibroadénomes)

3) Traitement de la polyadénomatoase mammaire

OUI

NON

Si oui :

Traitement chirurgical (photocopier les CRO et anapath si disponibles)

Dates : I _ I _ I / I _ I _ I / I _ I _ I _ I _ I Anapath :

I _ I _ I / I _ I _ I / I _ I _ I _ I _ I Anapath :

I _ I _ I / I _ I _ I / I _ I _ I _ I _ I Anapath :

Traitement médical

Nom, dosage et posologie, dates de début et fin d'utilisation :

5) Nouveaux évènements obstétricaux

OUI

NON

Si oui :

- Nombre (Gestité, Parité) :

- Allaitement : OUI

NON

- Aggravation de la polyadénomatoase pendant ou au décours de la grossesse :

OUI

NON

6) Développement d'un cancer du sein

OUI

NON

Si oui, année de découverte : I _ I _ I _ I _ I

Examen clinique

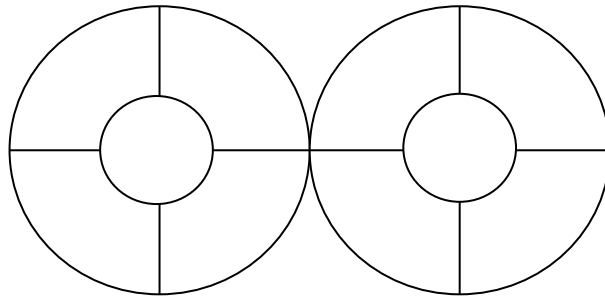
Date des dernières règles : I _ I _ I / I _ I _ I / I _ I _ I _ I _ I

Les cycles sont actuellement :

Réguliers Spanioménorrhée Aménorrhée

Nombre de nodules à l'examen clinique (préciser leur localisation sur le schéma) :

SD : I _ I _ I SG : I _ I _ I



Galactorrhée (écoulement de lait au niveau des mamelons) OUI NON

Écoulement mamelonnaire: OUI NON

Mastodynies: OUI NON

BIBLIOGRAPHIE

1. Courtillot C, Chakhtoura Z, Bogorad R, Genestie C, Bernichtein S, Badachi Y, et al. Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):271–9.
2. Bogorad RL, Courtillot C, Mestayer C, Bernichtein S, Harutyunyan L, Jomain J-B, et al. Identification of a gain-of-function mutation of the prolactin receptor in women with benign breast tumors. *Proc Natl Acad Sci.* 2008 Sep 23;105(38):14533–8.
3. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat N Y N.* 2013 Jan;26(1):29–48.
4. Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, Hartmann PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat.* 2005 Jun;206(6):525–34.
5. Zhu W, Nelson CM. Adipose and mammary epithelial tissue engineering. *Biomatter.* 2013 Apr 1;3(3).
6. Waugh D, Van Der Hoeven E. Fine structure of the human adult female breast. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 1962 Mar;11:220–8.
7. Spratt JS, Donegan WL, Tobin G. *Gross Anatomy of the Breast. Cancer of the breast.* 5nd Ed. Saunders WB. Philadelphia; 2002. p. 22.
8. Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2004 Jun;139(6):614–8; discussion 618–20.
9. Harness JK, Vetter TS, Salibian AH. Areola and nipple-areola-sparing mastectomy for breast cancer treatment and risk reduction: report of an initial experience in a community hospital setting. *Ann Surg Oncol.* 2011 Apr;18(4):917–22.
10. Birkenfeld A, Kase NG. Functional anatomy and physiology of the female breast. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1994 Sep;21(3):433–44.
11. Tobon H, Salazar H. Ultrastructure of the human mammary gland. I. Development of the fetal gland throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974 Sep;39(3):443–56.
12. Kuhns JG, Ackerman DM. *Microscopic Anatomy of the Breast. Cancer of the breast.* 5nd Ed. Saunders WB. Philadelphia: Donegan WL, Spratt JS; 2002. p. 21–7.
13. Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas.* 2004 Sep 24;49(1):2–15.
14. Parks AG. The micro-anatomy of the breast. *Ann R Coll Surg Engl.* 1959 Nov;25:235–51.
15. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS Jr. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol.* 1981 Jul;104(1):23–34.

16. Tobon H, Salazar H. Ultrastructure of the human mammary gland. II. Postpartum lactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975 May;40(5):834–44.
17. Battersby S, Anderson TJ. Histological changes in breast tissue that characterize recent pregnancy. *Histopathology.* 1989 Oct;15(4):415–9.
18. Hutson SW, Cowen PN, Bird CC. Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *J Clin Pathol.* 1985 Mar;38(3):281–7.
19. Kuttenn F, Fournier S, Durand JC, Mauvais-Jarvis P. Estradiol and progesterone receptors in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Jun;52(6):1225–9.
20. Hennighausen L, Robinson GW. Information networks in the mammary gland. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005 Sep;6(9):715–25.
21. Sternlicht MD. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res BCR.* 2006;8(1):201.
22. Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JA, Korach KS. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. *Endocrinology.* 1997 Nov;138(11):4613–21.
23. Cunha GR, Wiesen JF, Werb Z, Young P, Hom YK, Cooke PS, et al. Paracrine mechanisms of mouse mammary ductal growth. *Adv Exp Med Biol.* 2000;480:93–7.
24. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie JP, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. Progestin effect on cell proliferation and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Nov;63(5):1174–80.
25. Eisen MJ. The Occurrence of Benign and Malignant Mammary Lesions in Rats Treated with Crystalline Estrogen. *Cancer Res.* 1942;632–44.
26. Barrat J, de Lignières B, Marpeau L, Larue L, Fournier S, Nahoul K, et al. [The in vivo effect of the local administration of progesterone on the mitotic activity of human ductal breast tissue. Results of a pilot study]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1990;19(3):269–74.
27. Chang KJ, Lee TT, Linares-Cruz G, Fournier S, de Lignières B. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril.* 1995 Apr;63(4):785–91.
28. Brisken C, Park S, Vass T, Lydon JP, O'Malley BW, Weinberg RA. A paracrine role for the epithelial progesterone receptor in mammary gland development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Apr 28;95(9):5076–81.
29. Hennighausen L, Robinson GW. Signaling pathways in mammary gland development. *Dev Cell.* 2001 Oct;1(4):467–75.

30. Lee HJ, Ormandy CJ. Interplay between progesterone and prolactin in mammary development and implications for breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jun 24;357(1-2):101–7.
31. Obr AE, Edwards DP. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jun 24;357(1-2):4–17.
32. Prud'homme JF, Malet C, Gompel A, Lalardrie JP, Ochoa C, Boue A, et al. 17 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast epithelial cell and fibroblast cultures. *Endocrinology.* 1984 May;114(5):1483–9.
33. Plu-Bureau G, Touraine P, Kuttann F. Seins et hormones. *EMC - Gynécologie.* 2002;1–19.
34. Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. *EMC - Endocrinol.* 2005 février;2(1):50–76.
35. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 1998 Jun;19(3):225–68.
36. Touraine P, Martini JF, Zafrani B, Durand JC, Labaille F, Malet C, et al. Increased expression of prolactin receptor gene assessed by quantitative polymerase chain reaction in human breast tumors versus normal breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb;83(2):667–74.
37. Binart N, Imbert-Bollere P, Baran N, Viglietta C, Kelly PA. A short form of the prolactin (PRL) receptor is able to rescue mammary development in heterozygous PRL receptor mice. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2003 Jun;17(6):1066–74.
38. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev.* 2003 Feb;24(1):1–27.
39. Wennbo H, Gebre-Medhin M, Gritli-Linde A, Ohlsson C, Isaksson OG, Törnell J. Activation of the prolactin receptor but not the growth hormone receptor is important for induction of mammary tumors in transgenic mice. *J Clin Invest.* 1997 Dec 1;100(11):2744–51.
40. Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, Qian J, Sluss PM, Rosner BA, et al. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Cancer Res.* 2013 Aug 1;73(15):4810–9.
41. Tikk K, Sookthai D, Johnson T, Rinaldi S, Romieu I, Tjønneland A, et al. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2014 Apr 8;
42. Fernandez I, Touraine P, Goffin V. Prolactin and human tumorigenesis. *J Neuroendocrinol.* 2010 Jul;22(7):771–7.
43. Hughes LE. A Unifying Concept for Benign Disorders of the Breast: ANDI. *Cancer of the breast.* 5th Ed Saunders WB. Philadelphia: Donegan WL, Spratt JS; 2002. p. 57–66.

44. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146–51.
45. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet*. 1987 Dec 5;2(8571):1316–9.
46. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V, et al. Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005 Oct;10(4):325–35.
47. El-Wakeel H, Umpleby HC. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. 2003 Oct;12(5):302–7.
48. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer*. 1987 Dec;56(6):814–9.
49. Goehring C, Morabia A. Epidemiology of Benign Breast Disease, with Special Attention to Histologic Types. *Epidemiol Rev*. 1997 Jan 1;19(2):310–27.
50. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med*. 1998 Sep;13(9):640–5.
51. Aslam HM, Saleem S, Shaikh HA, Shahid N, Mughal A, Umah R. Clinico- pathological profile of patients with breast diseases. *Diagn Pathol*. 2013;8:77.
52. Santen RJ, Mansel R. Benign Breast Disorders. *N Engl J Med*. 2005;353(3):275–85.
53. Dent DM, Cant PJ. Fibroadenoma. *World J Surg*. 1989 Dec;13(6):706–10.
54. Dixon JM, Dobie V, Lamb J, Walsh JS, Chetty U. Assessment of the acceptability of conservative management of fibroadenoma of the breast. *Br J Surg*. 1996 Feb;83(2):264–5.
55. Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl*. 1995 Mar;77(2):127–30.
56. Wilkinson S, Anderson TJ, Rifkind E, Chetty U, Forrest AP. Fibroadenoma of the breast: a follow-up of conservative management. *Br J Surg*. 1989 Apr;76(4):390–1.
57. Cant PJ, Madden MV, Coleman MG, Dent DM. Non-operative management of breast masses diagnosed as fibroadenoma. *Br J Surg*. 1995 Jun;82(6):792–4.
58. Hughes LE. Classification of benign breast disorders. The ANDI classification based on physiological processes within the normal breast. *Br Med Bull*. 1991 Apr;47(2):251–7.
59. Organ CH, Organ BC. Fibroadenoma of the female breast: a critical clinical assessment. *J Natl Med Assoc*. 1983 Jul;75(7):701–4.
60. Zhang R-R, Bevan S, Sun P, Lu JZ, Peng Y. Unusual presentation of multiple fibroadenomas in bilateral breasts and axillary accessory breast. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2012;6:95–9.

61. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *The Oncologist*. 2006 May;11(5):435–49.
62. Sosin M, Feldman E. Giant juvenile fibroadenoma: a case and review of novel modalities in treatment. *Breast Dis*. 2012;34(1):35–8.
63. Vijaykumar A, Ajitha M, Shivaswamy B, Srinivasan N. A Systematic Study on Fibroadenoma of the Breast. *Eur J Surg Sci*. 2012;3(3):80–5.
64. Dixon JM. Cystic disease and fibroadenoma of the breast: natural history and relation to breast cancer risk. *Br Med Bull*. 1991 Apr;47(2):258–71.
65. Archer F, Omar M. The fine structure of fibro-adenoma of the human breast. *J Pathol*. 1969 Oct;99(2):113–7.
66. Kaya R, Pestereli HE, Erdogan G, Gülkesen KH, Karaveli S. Proliferating activity in differential diagnosis of benign phyllodes tumor and cellular fibroadenomas: is it helpful? *Pathol Oncol Res POR*. 2001;7(3):213–6.
67. Borecky N, Rickard M. Preoperative diagnosis of carcinoma within fibroadenoma on screening mammograms. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008 Feb;52(1):64–7.
68. Hababou A, Ouhioun O, Detraux P. Imagerie du sein bénin. *EMC - Gynécologie*. 2012 Apr;7(2):1–14.
69. Datta S, Davies EL. Benign breast disease. *Surg Oxf*. 2013 Jan;31(1):22–6.
70. Panda SK, Patro B, Mishra J, Dora RK, Subudhi BSK. Multiple fibroadenomas in bilateral breasts of a 46-year-old Indian woman - A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(5):262–4.
71. Guyer PB. The use of ultrasound in benign breast disorders. *World J Surg*. 1989 Dec;13(6):692–8.
72. Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D’Orsi C, et al. ACR Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol JACR*. 2013 Oct;10(10):742–9.e3.
73. Sawa M, Kawai N, Sato M, Takeuchi T, Tamaki T, Oura S. Fibroadenoma of the axillary accessory breast: diagnostic value of dynamic magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol*. 2010 Oct;28(8):613–7.
74. Pasqualini JR, Cortes-Prieto J, Chetrite G, Talbi M, Ruiz A. Concentrations of estrone, estradiol and their sulfates, and evaluation of sulfatase and aromatase activities in patients with breast fibroadenoma. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1997 Mar 17;70(6):639–43.
75. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, Castellano I, Arisio R, Cserni G, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2006 Apr;19(4):599–606.
76. Baxi M, Agarwal A, Mishra A, Agarwal G, Mishra SK. Multiple bilateral giant juvenile fibroadenomas of breast. *Eur J Surg Acta Chir*. 2000 Oct;166(10):828–30.

77. Plu-Bureau G, Touraine P, Mauvais-Jarvis P. Interactions Between Estradiol and Progesterone in Normal Breast. In: MD AM, editor. *Endocrinology of Breast Cancer* [Internet]. Humana Press; 1999 [cited 2014 Jul 20]. p. 21–37.
78. Branchini G, Schneider L, Cericatto R, Capp E, Brum IS. Progesterone receptors A and B and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas. *Endocrine*. 2009 Jun;35(3):459–66.
79. Harvey JA, Nicholson BT, Lorusso AP, Cohen MA, Bovbjerg VE. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Dec;193(6):1723–30.
80. Hubbard JL, Cagle K, Davis JW, Kaups KL, Kodama M. Criteria for Excision of Suspected Fibroadenomas of the Breast. *Am J Surg*, 2014 Jul; .
81. Cant PJ, Madden MV, Close PM, Learmonth GM, Hacking EA, Dent DM. Case for conservative management of selected fibro-adenomas of the breast. *Br J Surg*. 1987 Sep;74(9):857–9.
82. Kuijper A, Mommers EC, van der Wall E, van Diest PJ. Histopathology of fibroadenoma of the breast. *Am J Clin Pathol*. 2001 May;115(5):736–42.
83. Van Osdol AD, Landercasper J, Andersen JJ, Ellis RL, Gensch EM, Johnson JM, et al. Determining Whether Excision of All Fibroepithelial Lesions of the Breast Is Needed to Exclude Phyllodes Tumor: Upgrade Rate of Fibroepithelial Lesions of the Breast to Phyllodes Tumor. *JAMA Surg*. 2014 Aug 27;
84. Bernardes JRM, Seixas MT, Lima GR, Marinho LC, Gebrim LH. The effect of tamoxifen on PCNA expression in fibroadenomas. *Breast J*. 2003 Aug;9(4):302–6.
85. Wu Y-T, Chen S-T, Chen C-J, Kuo Y-L, Tseng L-M, Chen D-R, et al. Breast cancer arising within fibroadenoma: collective analysis of case reports in the literature and hints on treatment policy. *World J Surg Oncol*. 2014 Nov 10;12(1):335.
86. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD, Rados MS, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med*. 1994 Jul 7;331(1):10–5.
87. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):229–37.
88. McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer*. 1992 Mar 15;69(6):1408–14.
89. Naraynsingh V, Raju GC. Familial bilateral multiple fibroadenomas of the breast. *Postgrad Med J*. 1985 May;61(715):439–40.
90. Yu H, Rohan TE, Cook MG, Howe GR, Miller AB. Risk Factors for Fibroadenoma: A Case-Control Study in Australia. *Am J Epidemiol*. 1992 Feb 1;135(3):247–58.

91. Bidgoli SA, Eftekhari T. Role of exogenous and endogenous sources of estrogen on the incidence of breast fibroadenoma: case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2011;12(5):1289–93.
92. Rohan TE, Cook MG, Baron JA. Cigarette smoking and benign proliferative epithelial disorders of the breast in women: a case-control study. *J Epidemiol Community Health*. 1989 Dec;43(4):362–8.
93. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2011 Jan 24;171(2):125–33.
94. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk Factors for Benign Breast Disease. *Am J Epidemiol*. 1981 Mar 1;113(3):203–14.
95. Ma H, Henderson KD, Sullivan-Halley J, Duan L, Marshall SF, Ursin G, et al. Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res BCR*. 2010;12(3):R35.
96. Bernardi S, Londero AP, Bertozzi S, Driul L, Marchesoni D, Petri R. Breast-feeding and benign breast disease. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2012 Jan;32(1):58–61.
97. Heilmann T, Leuschner I, Hilpert F, Kümper C, Strauss A, Mundhenke C, et al. Diagnosis and management of an unilateral giant fibroadenoma of the breast in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jan;285(1):235–7.
98. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han S-J, Ahn T-G. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol Sci*. 2013 May;56(3):143–59.
99. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception*. 2007 Dec;76(6):418–24.
100. Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer*. 1994 Aug;70(2):270–7.
101. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G. Exogenous progestagens and the human breast. *Maturitas*. 2004 Sep 24;49(1):58–66.
102. Ory H, Cole P, MacMahon B, Hoover R. Oral Contraceptives and Reduced Risk of Benign Breast Diseases. *N Engl J Med*. 1976;294(8):419–22.
103. Charreau I, Plu-Bureau G, Bachelot A, Contesso G, Guinebretière JM, Lê MG. Oral contraceptive use and risk of benign breast disease in a French case-control study of young women. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 1993 Mar;2(2):147–54.
104. Canny PF, Berkowitz GS, Kelsey J, Livolsi VA. Fibroadenoma and the Use of Exogenous Hormones a Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 1988 Mar 1;127(3):454–61.

105. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer*. 1999 juillet;82(2):191–6.
106. Mauvais-Jarvis P, Kuttann F, Gompel A. Estradiol/progesterone interaction in normal and pathologic breast cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;464:152–67.
107. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, Paik S, Butch C, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Feb 19;95(4):302–7.
108. Rosal MA, da Silva BB. Evaluation of estrogen and progesterone receptors in non-neoplastic breast tissue of women of reproductive age exposed to tamoxifen and raloxifene: a randomized, double-blind study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb;125(3):797–801.
109. Di Carlo R, Muccioli G, Bellussi G, Lando D, Mussa A. Presence and characterization of prolactin receptors in human benign breast tumours. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1984 May;20(5):635–8.
110. Bonneterre J, Mauriac L, Weber B, Roche H, Fargeot P, Tubiana-Hulin M, et al. Tamoxifen plus bromocriptine versus tamoxifen plus placebo in advanced breast cancer: results of a double blind multicentre clinical trial. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988 Dec;24(12):1851–3.
111. Frontini L, Lissoni P, Vaghi M, Perego MS, Pescia S, Ardizzioia A, et al. Enhancement of the efficacy of weekly low-dose taxotere by the long acting anti-prolactinemic drug cabergoline in pretreated metastatic breast cancer. *Anticancer Res*. 2004 Dec;24(6):4223–6.

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ces états, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune distinction selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.