

Année 2013

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marie Roux

Née le 07/05/1985 à Carpentras

Présentée et soutenue publiquement le 2 mai 2013

**Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence
hormonale : analyse d'une série de 90 cas**

Président du jury :

Madame le Professeur Sophie Christin-Maître

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Geneviève Plu-Bureau

Membres du jury :

Madame le Docteur Nadine Lazimi

Monsieur le Professeur Marc Espié

DES de médecine générale

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse, qui ont su rendre concret ce sujet qui me tenait à cœur.

Merci au Professeur Christian-Maître de me faire l'immense honneur de présider cette thèse.

Je remercie vivement ma directrice de thèse le Pr Plu-Bureau pour son aide, son soutien, sa méthodologie dans ce projet, ainsi que pour ses multiples relectures et sa gentillesse.

Merci au Professeur Espié de m'avoir ouvert les portes de l'hôpital Saint Louis, de m'avoir permis de rencontrer le Professeur De Roquancourt et de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci à ma tutrice le Docteur Lazimi de me faire l'honneur de juger cette thèse, merci pour son soutien, sa patience, tout au long de ses trois années.

Merci au Docteur Duflos pour son aide, sa gentillesse et sa disponibilité.

Merci au Professeur De Roquancourt pour son accueil si chaleureux dans son service, et de m'avoir accordé du temps.

Merci au Docteur Nos d'avoir accepté de m'aider.

Je ne remercierai jamais assez Aurélie, Romain et le Dr. Durant.

Merci à Pierre pour son aide et ses nombreux conseils informatiques.

Merci à tonton Jo de m'avoir fait comprendre que je n'étais pas faite pour la chirurgie mais pour la médecine.

Merci à mes amies Audrey, Claire, Julie et Mélissa d'être toujours là.

Merci à Christophe d'avoir eu la gentillesse de m'accepter au bureau, pendant toutes ces heures de travail, et de m'avoir porté secours dans des moments de grande détresse informatique.

Merci à ma sœur pour son amour, sa patience, et de continuer à s'occuper de tous mes (nos) papiers.

Merci à mes grands-mères, merci à ma famille et à ma nouvelle famille.

Merci à mes parents pour leur soutien permanent, au cours de ses longues années d'études, vous m'avez permis de faire ce dont j'ai toujours rêvé. Vous êtes des parents merveilleux.

Merci à Cyril d'être toujours là pour m'écouter, me rassurer et me guider, je t'aime.

A Valérie,

A mes grands pères,

Liste des tableaux

Tableau 1. Tableau explicatif du concept d'ANDI : Anomalie du développement Normal mammaire et Involution

Tableau 2. Classification histologique des tumeurs phyllodes du sein

Tableau 3. Caractéristiques générales des patientes

Tableau 4. Caractéristiques mammaires

Tableau 5. Caractéristiques cliniques et hormonales des patientes en fonction des centres

Tableau 6. Caractéristiques mammaires en fonction des centres

Tableau 7. Caractéristiques cliniques et hormonales en fonction des ethnies

Tableau 8. Caractéristiques mammaires en fonction des origines ethniques

Tableau 9. Caractéristiques cliniques et hormonales des patientes en fonction de l'âge

Tableau 10. Caractéristiques du fibroadénome en fonction de l'âge

Tableau 11. Caractéristiques des patientes : fibroadénome(s) isolé(s) versus Polyadénomatosose associée

Tableau 12. Caractéristiques du fibroadénome : fibroadénome(s) isolé(s) versus polyadénomatosose associée

Tableau 13. Fibroadénome géant de cellularité stromale faible versus fibroadénome géant de cellularité stromale élevée

Tableau 14. Caractéristiques mammaires en fonction de la cellularité stromale

Tableau 15. Evolution post-chirurgicale

Liste des figures

Figure 1. Représentation schématique du sein

Figure 2. Représentation schématique du sein en coupe histologique

Figure 3. Représentation schématique d'un acinus

Figure 4. Schéma de l'embryon à 6 semaines de vie intra-utérine

Figure 5. Représentation schématique de la formation des canaux galactophores

Figure 6. Représentation de la ligne des crêtes mammaires

Figure 7. Stades du développement mammaire chez la fille par Tanner

Figure 8. Influence hormonale du développement mammaire à la puberté

Figure 9. Les 4 étapes du développement mammaire chez la souris en microscopie

Figure 10. Représentation schématique du développement des canaux lactifères et des alvéoles du sein

Figure 11. Image échographique d'un fibroadénome mammaire

Figure 12. Schéma en coupe histologique du lobule mammaire : aspect du sein normal, fibroadénome d'aspect tubuleux et d'aspect intracanalair

Figure 13. Adénofibrome péricanalair ou tubuleux

Figure 14. Adénofibrome intracanalair

Liste des abréviations

FA : Fibroadénome

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HEGP : Hôpital Européen Georges Pompidou

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LH : Luteinizing Hormone

TP : Tumeur Phyllode

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX.....	5
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	10
PARTIE 1 : RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA GLANDE MAMMAIRE.....	11
I. LE SEIN.....	12
I.1. ANATOMIE DU SEIN.....	12
I.1.1. La peau et la plaque aréolo - mamelonnaire.....	12
I.1.2. La glande mammaire.....	13
I.2. HISTOLOGIE.....	14
I.2.1. Segmentation galactophorique.....	14
I.2.2. Maturation terminale ductulo-lobulaire.....	15
II. LE DEVELOPPEMENT MAMMAIRE.....	17
II.1. DEVELOPPEMENT MAMMAIRE NORMAL.....	17
II.1.1. Le développement embryonnaire et fœtal.....	17
II.1.2. A la naissance.....	19
II.1.3. A la puberté.....	19
II.1.4. En période de gestation et de lactation.....	23
II.1.5. A la ménopause.....	24
II.2. CLASSIFICATION «ANDI» DES PATHOLOGIES MAMMAIRES: ABERRATIONS DU DEVELOPPEMENT NORMAL MAMMAIRE ET INVOLUTION.....	25
III. LES PATHOLOGIES MAMMAIRES BENIGNES DE L'ADOLESCENTE.....	27
III.1. LE FIBROADENOME SIMPLE.....	27
III.1.1. Epidémiologie.....	27
III.1.2. Présentation clinique.....	27

III.1.3. Diagnostic	27
III.1.4. Histologie	28
III.1.5. Traitement	30
III.1.6. Evolution du fibroadénome	31
III.2. LE FIBROADENOME GEANT	31
III.3. LE FIBROADENOME JUVENILE	32
III.4. LE FIBROADENOME COMPLEXE	32
III.5. POLYADENOMATOSE MAMMAIRE	32
III.6. LES TUMEURS PHYLLODES	33
PARTIE 2 : ETUDE D'UNE SERIE DE CAS DE FIBROADENOMES GEANTS	35
IV. NOTRE ETUDE	36
IV.1. OBJECTIF DE L'ETUDE	36
IV.2. PATIENTES ET METHODES	36
IV.3. ANALYSE STATISTIQUE	38
IV.4. RESULTATS	39
IV.4.1. Analyse descriptive générale	39
IV.4.2. Comparaison en fonction des différents centres	43
IV.4.3. Comparaison en fonction des différentes origines ethniques	45
IV.4.4. Comparaison en fonction de l'âge du diagnostic : 11-16 ans versus 16-25 ans ...	47
IV.4.5. Analyse en fonction d'une polyadénomatoose associée	50
IV.4.6. Comparaison en fonction de différentes entités histologiques	52
IV.4.7. Suivi et récurrence	55
V. DISCUSSION	56
CONCLUSION	60
ANNEXE 1	62
ANNEXE 2	64
BIBLIOGRAPHIE	65
RESUME	70

Introduction

L'adolescence est une période de transition de l'enfance à l'âge adulte et de maturité sexuelle. C'est une période de fragilité psychologique et de métamorphose, au cours de laquelle, l'adolescente doit accepter les modifications de son corps, reconnaître et acquérir son identité sexuelle, gagner son autonomie, et devenir sa propre personne sociale. Toute anomalie corporelle chez l'adolescente est une source d'inquiétude (Lemerle 2005).

Les adolescentes consultent volontiers et, en premier lieu, les médecins généralistes 2,3 fois par an, en moyenne. Nous voyons en cabinet de médecine générale en moyenne, un adolescent par jour (Choquet 2005). Ce sont, le plus souvent, les parents qui prennent l'initiative de la consultation et ils accompagnent leurs enfants, même à 18 ans, encore dans la moitié des cas. Le médecin généraliste est ainsi confronté aux adolescentes, notamment aux problèmes gynécologiques de l'adolescente et celui de la contraception.

La pathologie mammaire, bien que peu fréquente à cette période de la vie, est source d'inconfort et d'angoisse. On distingue les dysmorphies, à la limite de la pathologie, et la pathologie tumorale, quasiment toujours bénigne. En ce qui concerne les dysmorphies, elles sont, le plus souvent, mineures mais nécessitent parfois, en cas de mauvaise tolérance, une prise en charge chirurgicale (plastie de réduction, implants mammaires). Concernant les tumeurs bénignes, le diagnostic se fait grâce à la clinique associée à l'échographie qui est l'examen complémentaire de choix à cet âge (Deguelte-Lardière 2007).

Le fibroadénome constitue la pathologie mammaire bénigne la plus fréquente (68%) à l'adolescence (Boisserie-Lacroix 2010). Le fibroadénome relève, le plus souvent, d'une simple surveillance et seule une taille importante (> 3 cm) ou une modification de la lésion feront proposer une exérèse chirurgicale. Le fibroadénome géant est une forme particulière et rare de fibroadénome, caractérisée par une lésion souvent très volumineuse (> 5 cm) avec une croissance rapide dont l'exérèse seule permet de la différencier d'une tumeur phyllode.

La physiopathologie des fibroadénomes reste mal élucidée. Une meilleure connaissance de cette dernière et, en particulier, des influences hormonales permettrait une meilleure prise en charge initiale et ultérieure. Il n'existe pas à notre connaissance, de séries de cas publiées ayant analysé les différents paramètres hormonaux dans le cas des fibroadénomes géants.

PARTIE 1

Rappels anatomiques et physiopathologiques de la glande mammaire

I. Le sein

I.1. Anatomie du sein

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 2^{ème} et la 6^{ème} côte, le mamelon se situant au niveau de la 9^{ème} vertèbre dorsale. Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne. Ceci ne correspond à aucune réalité anatomique, il s'agit d'une convention de « repérage ».

Sa forme est semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatiques, plutôt conique chez les femmes africaines. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les deux mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques.

Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme et selon les périodes telles que la grossesse ou la lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante et 900 g dans certains cas.

I.1.1. La peau et la plaque aréolo - mamelonnaire

Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle.

L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmenté. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20), les tubercules de Montgomery correspondant à des glandes sébacées.

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole. La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme.

I.1.2. La glande mammaire

Chacune des deux glandes mammaires est une glande exocrine, tubulo-alvéolaire composée, sécrétant le lait. On y trouve un système ramifié de canaux excréteurs terminés en cul-de-sac par des portions sécrétrices tubulo-alvéolaires (figure 1).

Chaque glande mammaire est constituée de 10 à 20 lobes drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon.

Chaque lobe est lui-même constitué de 20 à 40 lobules, et chaque lobule étant constitué de 10 à 100 alvéoles, ou acini, correspondant à la partie sécrétrice de la glande.

Les canaux galactophores convergents vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

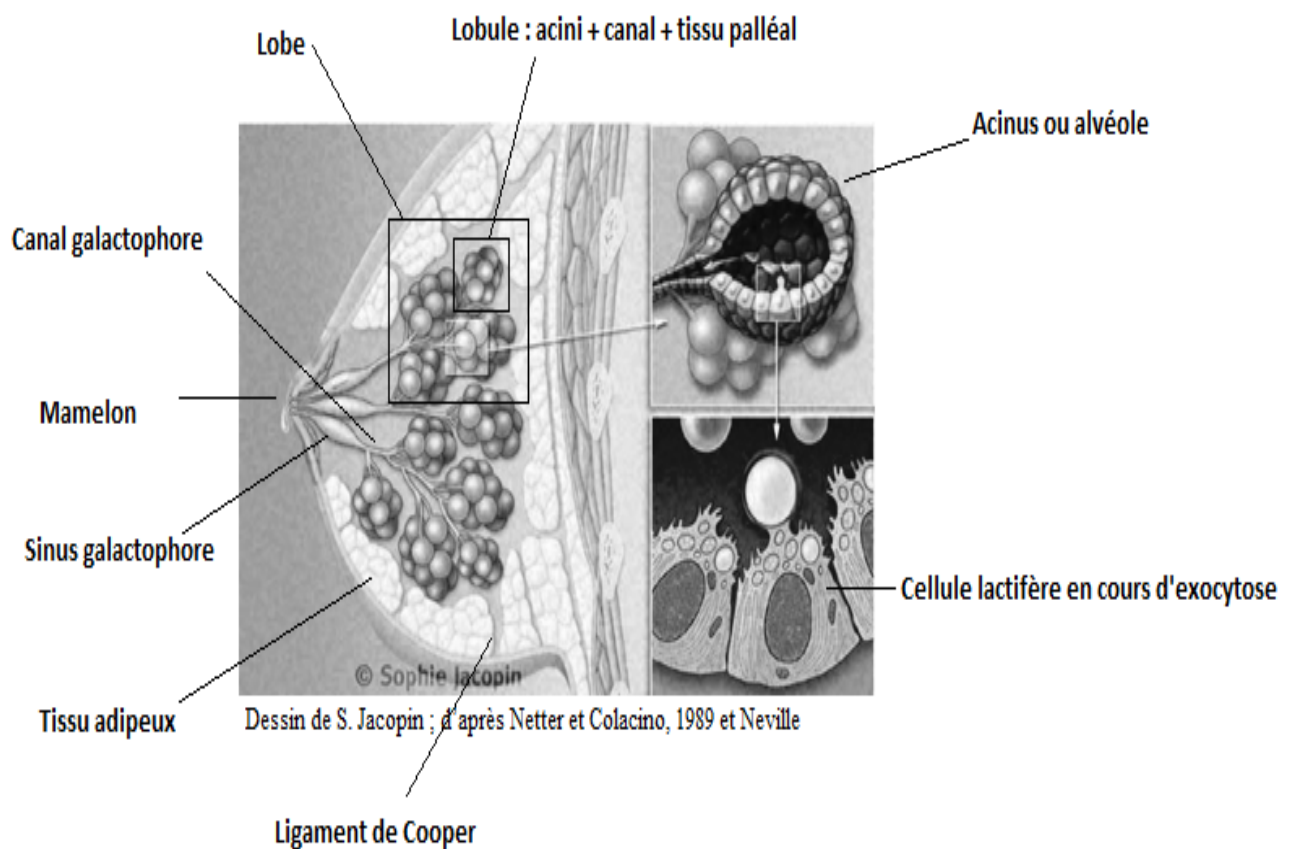


Figure 1. Représentation schématique du sein

I.2. Histologie

I.2.1. Segmentation galactophorique

On décrit dès la puberté une arborisation galactophorique avec une division des canaux proximaux en branches de 2^{ème} et 3^{ème} ordre (figure 2). Les canaux sont revêtus d'un épithélium cylindro-cubique doublé vers l'extérieur d'une assise continue de cellules myoépithéliales, faisant partie de l'épithélium mais possédant des particularités des fibres musculaires lisses. Le passage de l'épithélium malpighien du mamelon à l'épithélium bi-stratifié du sinus lactifère se fait brutalement de 1 à 2 mm sous la surface du mamelon.

Seuls les galactophores prélobulaires et le lobule ont des récepteurs hormonaux, que ne possèdent pas les grand galactophores.

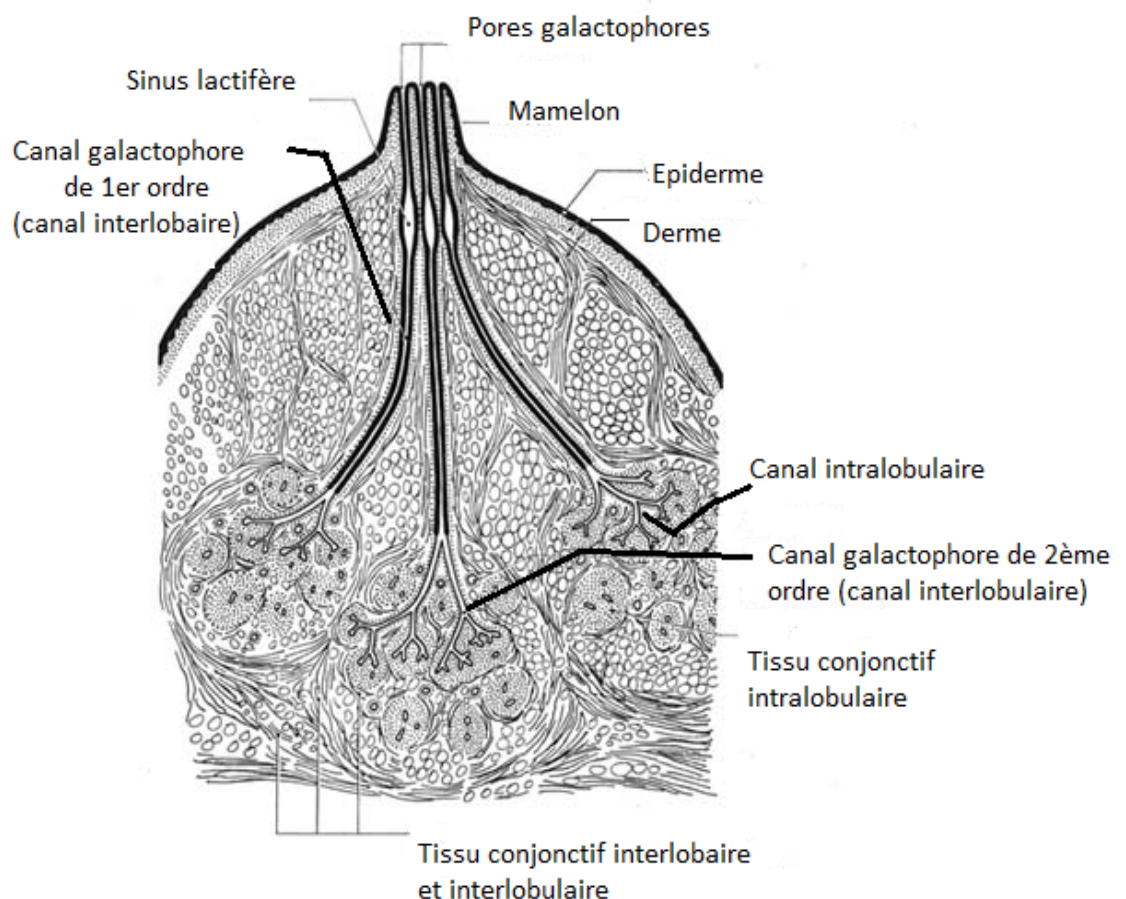


Figure 2. Représentation schématique du sein en coupe histologique
(D'après *Histologie humaine fascicule 7 de Poirier 1971*)

I.2.2. Maturation terminale ductulo-lobulaire

A l'extrémité des galactophores de 3^{ème} ordre se forment au moment de la puberté, des bourgeons de cellules épithéliales. Ces bourgeons terminaux grandissent et se ramifient pour donner des ébauches d'acini qui ne se différencieront à l'intérieur du lobule qu'après quelques années suivant la ménarche (figure 3). Ces premiers acini, non fonctionnels sont peu nombreux : environ onze. Le développement des lobules est encore limité en période post pubertaire : il débute en périphérie puis s'étend en région centrale. Leur différenciation complète nécessitera des années.

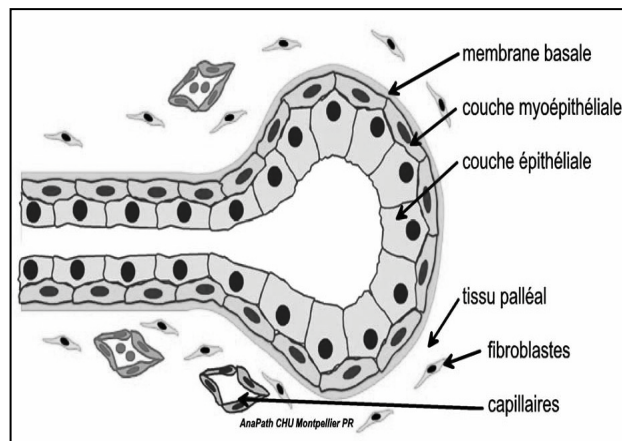


Figure 3. Représentation schématique d'un acinus
(Image adaptée du site Anapath CHU Montpellier)

Le lobule : Structure de base du parenchyme mammaire

Le lobule est une formation sphérique d'environ 0,5 à 1 mm de diamètre constituée de petits tubes borgnes (appelés ductules terminaux) agencés de manière radiée autour d'un canal collecteur intralobulaire (le galactophore terminal intralobulaire). Ces ductules terminaux, au nombre de 20 à 100, sont entourés par un tissu fibro-collagène lâche appelé tissu palléal et dont les limites périphériques séparent le lobule du tissu fibro-collagène de soutien. Ce tissu est un tissu " spécialisé " sans tissu adipeux, sensible aux variations hormonales. Par ailleurs un tissu conjonctif dense et très vascularisé entoure le lobule.

Le revêtement du lobule est identique à celui du galactophore : tapissé d'une couche de cellule épithéliales doublée vers l'extérieur d'une assise de cellules myoépithéliales, mais qui dans les canalicules terminaux intra lobulaires et les acini est discontinue.

En 1975, Wellings a développé le concept de TDLU (Terminal Duct Lobular Unit ou unité terminale ductulo-lobulaire) qui englobe le lobule et le galactophore terminal extralobulaire. Ce galactophore terminal représente la dernière division du galactophore avant le lobule. Il est court et de longueur voisine de celle du diamètre lobulaire, soit environ 1 mm. Ce TDLU, de par sa grande hormono-réceptivité, représente le lieu de développement de la plupart des proliférations épithéliales bénignes et malignes.

Russo et Coll. (1987) ont proposé une classification de lobules (afin de relier leur degré de différenciation avec la survenue d'un cancer du sein). La première génération de lobules qui se développent juste après les premières règles est dites de « types 1 ». Ces lobules L1 sont caractérisés par de nombreuses cellules indifférenciées en phase de prolifération. Les lobules L2 et L3 sont des étapes successives de maturation, résultant du bourgeonnement continu des acini. Les lobules L4 (présentant une activité sécrétoire) sont favorisés par une grossesse. A partir d'environ 23 ans le nombre de lobules L1 diminue et les L3 augmentent. Chez les femmes adultes nullipares, on constate une prédominance de lobules L1 les plus prolifératifs.

II. Le développement mammaire

II.1. Développement mammaire normal

Le tissu mammaire subit des variations durant les différents stades de la vie in utéro et post-natale, sous la dépendance de différents stimuli physiologiques affectant les composantes épithéliales et conjonctives.

II.1.1. Le développement embryonnaire et foetal

Les glandes mammaires sont dérivées des crêtes mammaires qui apparaissent entre la 4^{ème} et 6^{ème} semaine de vie intra utérine (figure 4). Les crêtes mammaires sont des épaisissements ectodermiques qui s'étendent du creux axillaire jusqu'à l'aîne suivant deux lignes symétriques situées le long des parties latérales du tronc.

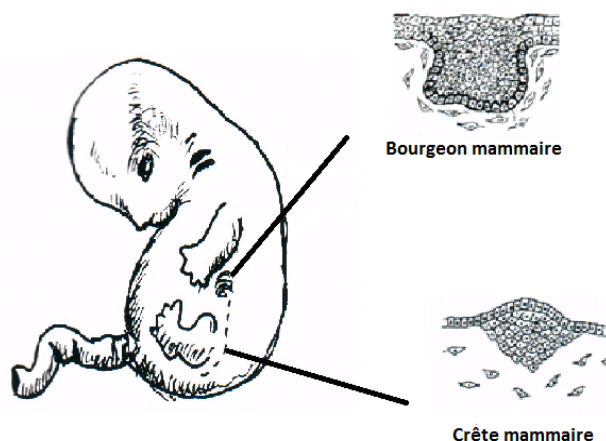


Figure 4. Schéma de l'embryon à 6 semaines de vie intra utérine
(d'après *Sénologie de l'enfant et de l'adolescente*, Boissierie-Lacroix 1998)

Deux bourgeons mammaires apparaissent le long de ces crêtes, ils sont symétriques et situés au niveau pectoral.

A la 8^{ème} semaine, les crêtes mammaires disparaissent, les deux bourgeons mammaires

persistent et forment l'aréole. Cette étape constitue la fin de la période embryonnaire.

Au cours du 5^{ème} mois, les bourgeons mammaires s'invaginent dans le mésoderme sous-jacent en 15 à 20 prolongements cylindriques pleins, lesquels se dilatent à leur extrémité.

Au 7^{ème} mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux galactophores (figure 5).

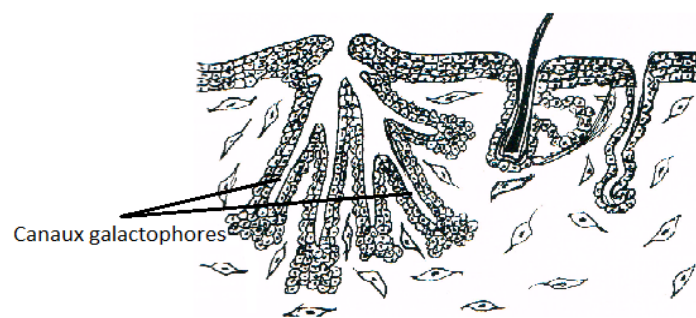


Figure 5. Représentation schématique de la formation des canaux galactophores
(d'après *Sénologie de l'enfant et de l'adolescente*, Boisserie-Lacroix 1998)

A l'approche du terme, les canaux galactophores s'ouvrent à la surface mamelonnaire par des pores et se différencient en unités glandulaires.

Le mamelon se forme au 8^{ème} mois par prolifération du mésenchyme sous-aréolaire où se sont différenciés des muscles lisses radiés, annulaires, et du tissu élastique.

En fin de période fœtale, le sein est représenté par un léger relief cutané où se situent les orifices des canaux galactophores.

La régression incomplète des crêtes mammaires peut laisser persister des mamelons surnuméraires (polythélie) ou des glandes surnuméraires (polymastie). On observe les polythélies chez 1% de la population féminine; elles sont généralement héréditaires (Hugues 1987). Ces mamelons surnuméraires peuvent s'observer sur la ligne des crêtes mammaires (figure 6). Pour certains auteurs, cette ligne s'arrête à la moitié supérieure.

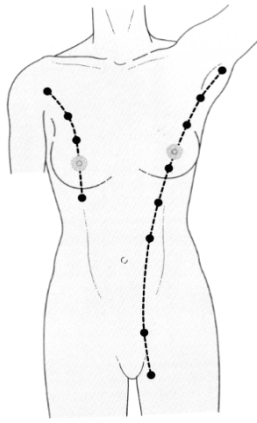


Figure 6. Représentation de la ligne des crêtes mammaires

*Schéma adapté de **Benign Disorders and Diseases of the breast, (Hugues, Mansel & Webster 2009)***

II.1.2. A la naissance

A la naissance, la structure de la glande mammaire est inachevée. La glande mammaire se compose de 15 à 25 canaux lactifères qui s'ouvrent à la peau au niveau d'une petite dépression superficielle. La glande reste au repos jusqu'à la puberté. Chez le garçon, la glande mammaire reste à ce stade toute la vie.

II.1.3. A la puberté

Apparaissant chez la fille entre 10 et 11 ans, le développement mammaire est en général le premier signe pubertaire et se poursuit pendant les 3 à 4 années suivantes (Neistein 1999).

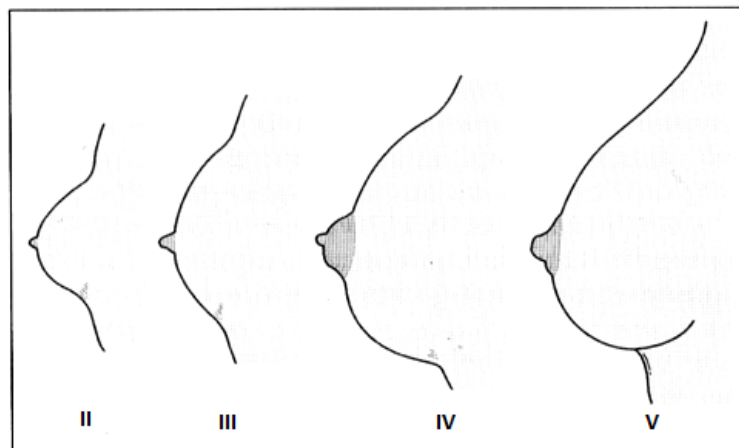
Développement clinique

La puberté génère des modifications morphologiques significatives :

- L'augmentation du volume mammaire par augmentation du tissu mammaire et du tissu graisseux périphérique
- La saillie du mamelon, l'élargissement et la pigmentation rosée de l'aréole.

Ainsi, Tanner a décrit les modifications de la glande mammaire en cinq stades successifs (figure 7)

Figure 7. Stade du développement mammaire chez la fille par Tanner (1969)



Ces cinq stades sont les suivants :

- I. Stade pré-pubertaire d'aspect infantile
- II. Apparition du bourgeon mammaire
- III. Saillie du mamelon
- IV. Elargissement du sein et saillie de l'aréole
- V. Retour de l'aréole dans le plan de la surface du sein et apparition du sillon sous mammaire

Histologiquement

Les canaux commencent à se ramifier à la période pré-pubertaire. Puis, à la puberté, apparaissent un allongement et une ramification des canaux avec formation des bourgeons terminaux « Terminales et buds » qui se différencieront en acini en quelques années. Parallèlement, le tissu conjonctif et le tissu adipeux se développent. Ils sont les principaux responsables de l'augmentation de la taille des seins. Le tissu conjonctif augmente en volume et en élasticité s'organisant autour des galactophores de 3^{ème} ordre pour former ce qui deviendra les lobules.

Influence hormonale

Le mécanisme physiopathologique exact à l'origine du développement mammaire est mal connu, cependant nous savons que l'élément majeur initiant la puberté est l'augmentation de la sécrétion de LH (Luteinizing hormone) et de FSH (Follicle-stimulating hormone).

Chez la jeune fille à partir de 8 ans, l'initiation de la puberté se caractérise par l'augmentation en amplitude et en fréquence des pulses de GnRH entraînant une sécrétion pulsatile de

LH/FSH. L'augmentation des taux de FSH stimule le développement des gonades et aboutit à la maturation folliculaire ; l'augmentation de LH stimule la production de stéroïdes sexuels par les cellules de la granulosa de l'ovaire. Les ovaires produisent ainsi des œstrogènes puis, quand les cycles deviennent ovulatoires de la progestérone.

Les œstrogènes sont, en période de reproduction, principalement produits par les ovaires sous forme d'œstradiol mais également par aromatisation des androgènes dans le tissu graisseux.

La figure 8 résume très schématiquement les différentes influences hormonales impliquées dans le développement de la glande mammaire à la puberté. La différenciation adéquate et complète du système galactophorique, en particulier de sa terminaison intralobulaire, implique l'action successive et parfaitement coordonnée de l'œstradiol, de la progestérone puis de la prolactine. Les hormones stéroïdes atteignent les cellules cibles par voie vasculaire et se fixent sur leurs récepteurs spécifiques. Seul l'épithélium des galactophores prélobulaires et lobulaires possède des récepteurs hormonaux. Ces récepteurs sont également absents des cellules épithéliales des bourgeons terminaux qui pourtant sont les régions les plus prolifératives (Dickson 1996).

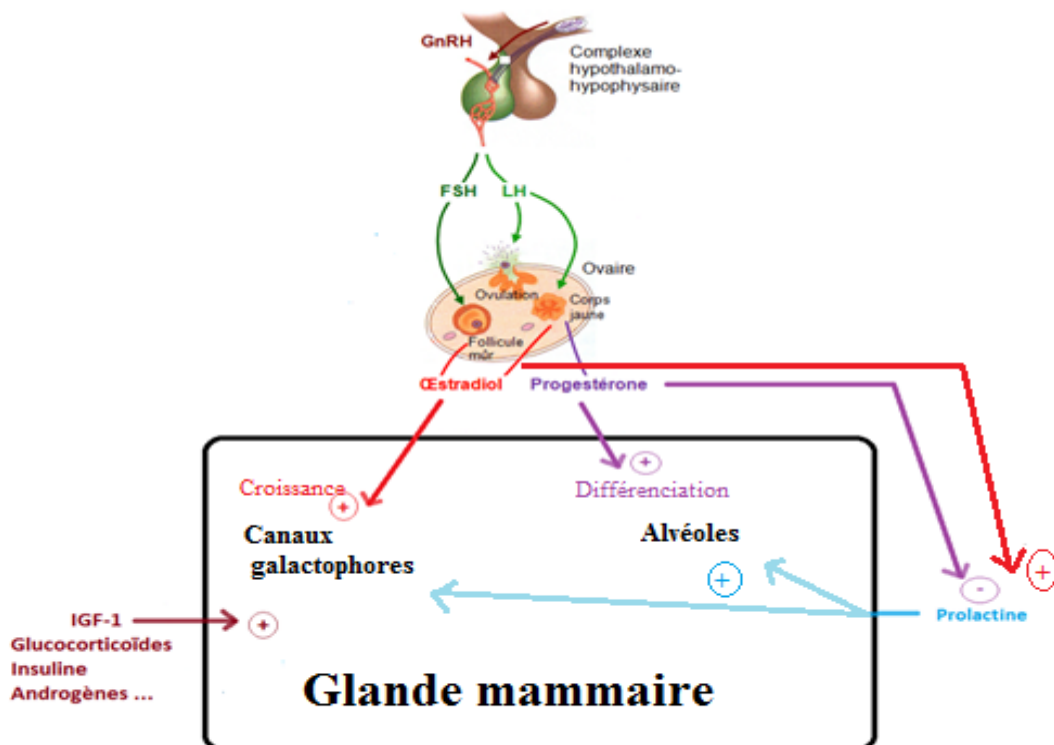


Figure 8. Influence hormonale du développement mammaire à la puberté
(D'après Houdebine 1993)

Les **œstrogènes** agissent sur la croissance cellulaire des canaux, du tissu conjonctif, et du tissu adipeux. L'œstradiol est ainsi la principale hormone de croissance de la glande mammaire. Son mode d'action principale serait une dégradation de la matrice extra cellulaire, cette matrice qui, dans le sein au repos, freinerait la multiplication cellulaire.

Par ailleurs les œstrogènes stimulent positivement la synthèse de leurs récepteurs et ceux de la progestérone, ils augmentent la vascularisation du tissu pillaire et la perméabilité capillaire.

La **progestérone** est l'hormone de la différenciation sécrétoire de la glande mammaire. En synergie avec l'œstradiol, elle agit sur la partie distale du galactophore en induisant la formation et la différenciation des acini. Elle autorise ainsi l'organisation de la glande mammaire en système sécrétoire. Cette sécrétion ne devient elle-même effective que lorsque la prolactine est sécrétée.

Par ailleurs, la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire.

Ainsi, la progestérone agit à la fois en synergie avec l'œstradiol (différenciation sécrétoire) mais aussi en antagonisme (perméabilité capillaire).

Une eutrophie mammaire implique donc une harmonie quantitative et chronologique entre l'œstradiol et la progestérone.

La **prolactine** est, en dehors de son rôle dans l'induction de la sécrétion lactée, un authentique facteur de croissance (Pons 1995). Elle favorise le développement des galactophores et la mise en place des lobules. Sa production est stimulée par les œstrogènes et freinée par la progestérone.

D'autres facteurs comme l'hormone de croissance, les glucocorticoïdes, l'insuline, la THS, les androgènes sont impliqués dans le développement mammaire. Cependant leurs rôles propres restent complexes et non totalement élucidés.

Au cours de chaque cycle menstruel, les seins subissent des fluctuations selon les variations des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone. On observe des modifications en 2^{ème} partie de cycle. La glande reçoit en période menstruelle un excès d'apport sanguin qui ajouté à la surcharge hydrique accroît son volume de 10 à 40 ml. Sur le plan histologique, une augmentation de la taille des lobules est observée, les ductules s'allongent, et leur lumière se dilate. Les modifications touchent les lobules, pas les galactophores. Ces variations restent minimales car la suite du développement mammaire

reprendra et s'achèvera lors de la première grossesse menée à terme avec élaboration des structures permettant la lactation (Colle 1998).

II.1.4. En période de gestation et de lactation

L'état grévise entraîne une modification du sein. Il augmente de volume, le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente et prend un aspect grenu secondaire à la saillie des tubercules de Montgomery.

En 2^{ème} partie de grossesse, l'extrémité des canaux se développent, formant des lobules qui se substituent au tissu adipeux. Le développement lobulo-alvéolaire mammaire s'accompagne de la mise en place d'une petite activité sécrétoire (le matériel sécrété est retenu dans les lumières des alvéoles. Il s'agit de la phase 1 de la période de la lactogenèse.

La structure canaliculaire qui représente environ 10 % de la masse du sein en début de grossesse va se transformer en un ensemble tubulo-alvéolaire qui en représente 90% en fin de grossesse. Le développement de la glande mammaire est pratiquement complet au moment de la naissance du bébé. A J2-J5 du post-partum il y a apparition de la sécrétion lactée et distension des alvéoles. La figure 9 schématise les modifications de ces structures glandulaires à l'aide d'un modèle de souris.

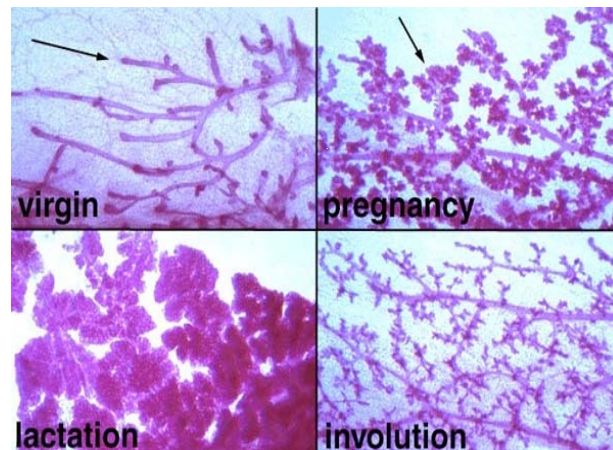


Figure 9. Les 4 étapes du développement mammaire chez la souris en microscopie

1. Avant la puberté, 2. Enceinte, 3. Pendant l'allaitement et 4. involution à l'arrêt de l'allaitement
(Image adaptée de Catherin Brisken, ISREC, 1999)

A la fin de la lactation, le tissu alvéolaire est détruit (régression ou involution lobulaire). Lorsque la femme entre dans un nouveau cycle de reproduction, une nouvelle structure alvéolaire se différencie.

II.1.5. A la ménopause

La glande mammaire s'atrophie mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus graisseux. Ainsi, il n'est pas rare, paradoxalement, d'observer une augmentation de la taille des seins après la ménopause en raison de la prise de poids souvent observée à cette période de la vie d'une femme.

Au total, La figure 10 résume très schématiquement le développement canalaire et lobulaire au cours de la vie d'une femme.

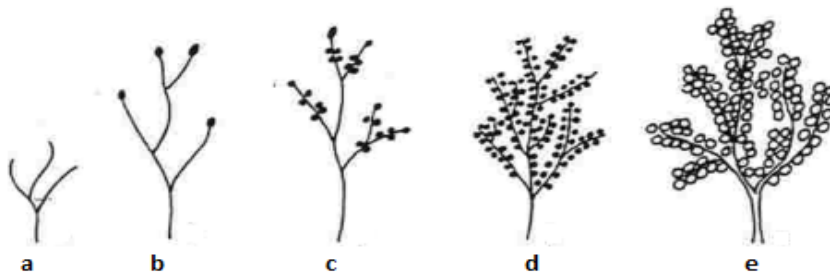


Figure 10. Représentation schématique du développement des canaux lactifères et des alvéoles du sein (adapté du site allaiteronline.fr)

a - Avant la puberté

b - Début de la puberté, avec l'existence d'une sécrétion d'œstrogènes

c - Fin de la puberté- Pendant les cycles ovulatoires, les alvéoles se forment aussi grâce à la combinaison des œstrogènes et de la progestérone

d - Développement des canaux lactifères et des alvéoles pendant la maturité sexuelle de la femme

e - Développement des canaux lactifères et des alvéoles pendant la grossesse et la lactation

II.2. Classification «ANDI» des pathologies mammaires: aberrations du développement normal mammaire et involution

L'analyse du processus de développement des différentes structures de la glande mammaire et de leur évolution physiologique permet d'expliquer les variations anatomiques et les différentes pathologies mammaires survenant à l'adolescence. Ainsi la classification en concept ANDI (Aberrations of Normal Development and Involution) proposée par Hughes et Mansel en 1987 reflète au mieux ces principes (Hughes 1987).

Cette classification permet de relier développement, histologie et pathologie, de replacer les anomalies mammaires dans un spectre de gravité croissante depuis les anomalies, simples variantes de la normale, jusqu'aux processus pathologiques, et d'adapter ainsi les stratégies thérapeutiques dans ce contexte.

Ainsi, la majorité des pathologies bénignes mammaires à l'adolescence sont, des processus dans la plupart des cas simples, variant de la normalité. L'adénofibrome géant se situe dans ce contexte au niveau pathologique du fait de ses caractéristiques propres que nous développerons (Hugues 1987).

Le tableau 1 ci-dessous adaptée de Hughes et al permet une visualisation rapide de cette classification ANDI.

Stade	Processus normal	Aberration	Maladie
Début de la vie reproductive mature (12-25 ans)	Développement de lobules Développement du stroma Eversion mamelon	Adénofibromes Hypertrophie Inversion de mamelon	Adénofibrome géant Gigantomastie Abscess sous aréolaire/ Fistulisation
Vie reproductive mature (25 - 40 ans)	Changement menstruel cyclique Hyperplasie épithéliale de la grossesse	Mastodynie / nodularité cycliques Ecoulement mamelonnaire sanglant	Mastodynies invalidantes
Involution 35 - 55 ans	Involution lobulaire Involution canalaire - dilatation - sclérose Turn over épithélial	Macrokystes Lésions sclérosantes Ectasie canalaire Rétraction mamelonnaire Hyperplasie épithéliale simple	Mastite périductale Abscess Hyperplasie avec atypie

Tableau 1. Tableau explicatif du concept d'ANDI : Anomalies du développement Normal mammaire et Involution, adapté de *Benign Disorders and Diseases of the breast*, (Hughes, Mansel & Webster 2009)

III. Les pathologies mammaires bénignes de l'adolescente

III.1. Le fibroadénome simple

L'organisation mondiale de la santé définit le fibroadénome comme une tumeur bénigne développée au dépend de la glande mammaire formée d'une prolifération de l'épithélium et du tissu conjonctif (World Health Organization 1981). Elle se situe dans la classification ANDI proposée ci-dessus comme une simple « variante » ou « aberration » de la normale.

III.1.1. Epidémiologie

Le fibroadénome simple est la tumeur bénigne la plus fréquente chez les jeunes filles de moins de 25 ans. Il apparaît en général pendant les premières années après la ménarche ; il peut cependant survenir dès l'âge de 10 ans chez des enfants non réglées. Il existe un pic à 20 ans et l'incidence est maximale entre 20 et 30 ans. Cette pathologie semble plus fréquente dans la population africaine et indienne (Oluwole1979).

III.1.2. Présentation clinique

Le fibroadénome est le plus souvent découvert fortuitement par la patiente (Haagensen1952). Il s'agit d'une masse nodulaire indolore, ferme, élastique, bien circonscrite, mobile sur les plans cutanés et profonds. Cette lésion siège préférentiellement dans le quadrant supéro-externe gauche. Il n'existe pas de signe cutané ni d'adénopathie associée.

III.1.3. Diagnostic

L'**échographie** est l'examen de référence à effectuer devant la découverte d'une masse mammaire chez une adolescente. En effet, la mammographie n'est pas contributive en raison de la forte densité de la glande mammaire à cet âge. L'échographie retrouve les signes du

syndrome tumoral bénin : un nodule hypoéchogène régulier, bien limité, homogène, à grand axe parallèle à la peau refoulant doucement les tissus voisins (Figure 11).

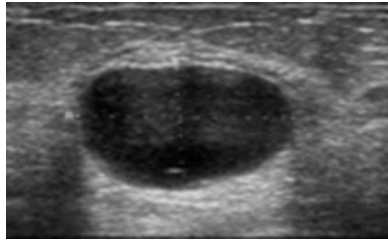


Figure 11. Image échographique d'un fibroadénome mammaire

(Image adaptée du site umvf.univ-nantes.fr)

La **mammographie** montre une opacité homogène à bords réguliers refoulant le tissu mammaire voisin (avec liseré clair de sécurité). Cet examen n'est pas recommandé chez les femmes de moins de 35 ans du fait d'une densité mammaire importante et du risque d'irradiation.

L'**IRM** n'est pas l'examen de 1^{er} choix dans l'évaluation du fibroadénome.

Une **cytoponction** peut être effectuée pour confirmer le diagnostic si un doute persiste. Le **microbiopsie**, examen souvent douloureux et très anxiogène chez la très jeune femme, n'est, dans la plupart des cas, pas nécessaire. Le diagnostic de fibroadénome repose sur l'examen clinique et l'échographie (Hugues1987).

III.1.4. Histologie

L'aspect macroscopique du fibroadénome est une tumeur encapsulée vascularisée, ronde ou bosselée avec une surface brillante blanche.

Il s'agit d'une prolifération tumorale: l'architecture lobulaire a disparu. Cette prolifération est **double**, développée à partir des constituants normaux du lobule, **épithéliaux et conjonctifs** (figure 12).

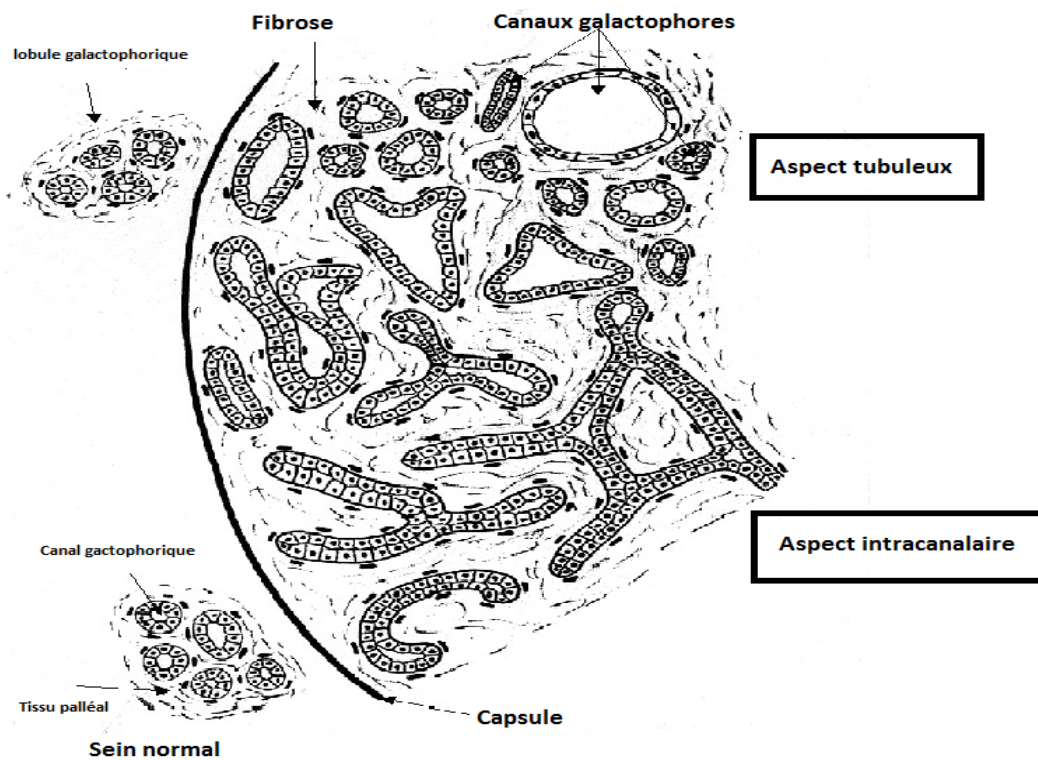


Figure 12. Schéma en coupe histologique du lobule mammaire : aspect du sein normal, fibroadénome d'aspect tubuleux et d'aspect intracanaulaire

(Adapté du site anapath-Paris7.aphp.fr)

Les structures glandulaires sont bordées de deux assises cellulaires, comme les canaux galactophores normaux. Elles réalisent :

- soit des petits canaux arrondis de forme régulière : **fibroadénome péri canalaire ou tubuleux (Figure 13)**

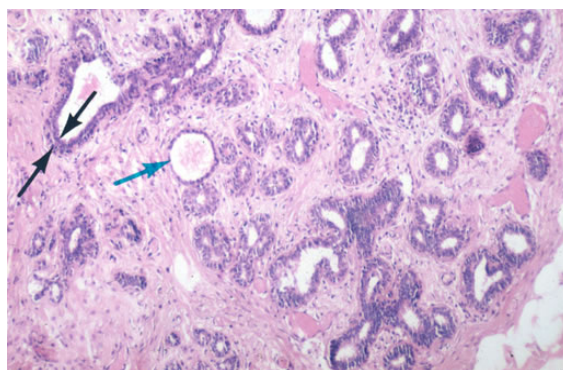


Figure. 13 Fibroadénome péri canalaire ou tubuleux

Image adaptée du site anapath-Paris7.aphp.fr)

- soit des canaux plus volumineux, parfois kystiques, plus fréquemment collabés, avec une lumière virtuelle en fente, rectiligne ou surtout complexe et très ramifiée, aboutissant à des structures étoilées caractéristiques : **fibroadénome intracanalair** (Figure 14)



Figure. 14 Fibroadénome intracanalair

(Image adaptée du site anapath-Paris7.aphp.fr)

La **composante conjonctive** qui sépare les structures épithéliales est faite, comme le tissu palléal, de petites cellules fusiformes, régulières, éparses dans une trame de fines fibres collagènes.

Le caractère bénin de la lésion est affirmé :

- sur la conservation des deux assises cellulaires dans les structures épithéliales
- sur l'absence d'anomalies cytologiques
- sur la présence d'une pseudo-capsule conjonctive entourant la lésion et la séparant du tissu mammaire normal.

III.1.5.Traitement

Il n'y a pas de traitement médical efficace démontré. Une régression spontanée est observée dans environ 31 % des fibroadénomes (Jayasinghe2009).

Une décision d'exérèse chirurgicale pourra être prise soit d'emblée pour des tumeurs de taille supérieure à 3 cm, soit ultérieurement lors d'une modification clinique, soit augmentation de taille du nodule soit apparition ou augmentation du caractère douloureux.

La voie péri-aréolaire, presque toujours possible, sera préférée à l'incision directe en regard du nodule, car les fibroadénomes s'énucléent bien (Bricout 2010).

III.1.6.Evolution du fibroadénome

Au cours de la grossesse et de la lactation le fibroadénome peut augmenter de taille. Au cours du temps une involution est parfois observée.

III.2.Le fibroadénome géant

Le fibroadénome géant est une forme particulière de fibroadénome, définie simplement par une taille supérieure à 5 cm de diamètre. Son mécanisme physiopathologique est mal connu, il serait la conséquence d'une réponse locale inadaptée à la stimulation ostrogénique (Greydanus 2006).

Il représente 2 à 4 % des fibroadénomes (Chang2007). Il existe deux pics de fréquence. Le premier est à l'adolescence et chez la jeune fille avant 20 ans, il se constitue généralement durant la période pubertaire, l'année précédant ou suivant les premières règles; Puis un deuxième pic a lieu en péri-ménopause.

Le fibroadénome géant augmente de taille rapidement et peut atteindre jusqu'à 10 à 15 cm de diamètre. Il est majoritairement unilatéral, unique. Son aspect peut être parfois inquiétant avec une peau en regard inflammatoire et une dilatation du réseau veineux, du fait même de sa grande taille et de sa croissance rapide.

Malgré l'importance de la tumeur, le diagnostic peut parfois être difficile et « masqué » par une glande mammaire en croissance.

Le diagnostic est clinique et échographique.

L'intérêt d'un traitement chirurgical rapide est essentiellement esthétique afin d'éviter la perte d'élasticité de la peau.

Il est donc réalisé une simple tumorectomie et les résultats esthétiques sont généralement bons car le tissu mammaire normal refoulé en périphérie de la tumeur reprend rapidement sa forme normale (Chang 2007).

Le principal diagnostic différentiel du fibroadénome géant est la tumeur phyllode. La présentation clinique n'est pas différente de celle du fibroadénome géant, seule l'histologie permet le diagnostic.

III.3. Le fibroadénome juvénile

Le terme de fibroadénome juvénile n'est pas clairement défini.

Ashikari (1971) le définit comme « un fibroadénome survenant à l'adolescence, à croissance rapide, de stroma abondant et cellulaire ».

Cette définition qui ferait du fibroadénome juvénile un groupe histologique à part n'est pas acceptée unanimement. Il n'y aurait pas d'intérêt à utiliser ce terme, il est préférable de parler de fibroadénome géant de l'adolescente (Hugues, Mansel, Webster 2007).

III.4. Le fibroadénome complexe

Ce sont des fibroadénomes dans lesquels apparaissent une ou plusieurs caractéristiques complexes telle que l'adénose, des kystes de plus de 3mm, une métaplasie apocrine et/ou une calcification épithéliale (Jayasinghe 2009). Il existe pour ce type de fibroadénome un risque plus élevé de développer un cancer du sein : RR= 3,1 (Dupont et Page 1994).

III.5. Polyadénomatosose mammaire

La polyadénomatosose mammaire est une situation rare et pathologique qui correspond à la présence d'au moins 3 fibroadénomes dans un même sein. Ceci est à distinguer de la situation plus fréquente de la découverte fortuite (10 à 20% des cas) de fibroadénomes, lors d'un bilan échographique systématique. Le développement des fibroadénomes dans la polyadénomatosose

mammaire est rapide. Le traitement ne peut être chirurgical car il risque d'être mutilant ou incomplet. Cependant l'association avec une autre pathologie notamment une tumeur phyllode de bas grade peut se poser.

III.6. Les tumeurs phyllodes

Les tumeurs phyllodes du sein sont des tumeurs fibro-épithéliales similaires aux adénofibromes, mais avec une composante prédominante de tissu conjonctif, une plus grande fréquence de récurrence et une évolution parfois maligne.

Elles ont classiquement à la coupe une structure foliée, d'où leur nom de phyllode (en grec *phyllos* signifie feuille). A la différence des fibroadénomes, elles ne possèdent pas de capsule vraie (Parker 2001, Bouhafa 2009). En 1981, la classification de l'OMS en a distingué trois catégories : bénignes, borderline et malignes (World Health Organisation, 1981).

Ce sont des tumeurs rares qui représentent 0,3 à 4% des tumeurs du sein chez la femme. Cette pathologie touche des patientes âgées de 35 à 50 ans, dans la plupart des cas.

L'aspect radiologique des tumeurs phyllodes est superposable aux fibroadénomes (Chung 2009).

La cytologie est difficile pouvant parfois permettre de suspecter le diagnostic.

Le diagnostic est histologique (Jayasinghe 2009). Le pronostic est apprécié sur :

- la fréquence des mitoses,
- le caractère infiltrant en périphérie des lésions,
- les atypies cellulaires,
- le degré de cellularité de la composante fibreuse.

Ainsi on décrit des tumeurs phyllodes de grade I à IV.

Le tableau 2 ci-dessous montre les principales différences histologiques des différents types de tumeurs phyllodes.

Critères	Bénin	Borderline	Malin
Marges tumorales	Nettes	←→	Infiltrées
Cellularité du stroma	Basse	Modérée	Haute
Indice mitotique	< 5	5-9	>10
pléomorphisme	Léger	Modéré	Sévère

Tableau 2: Critères proposés par Azzopardi (1979) et Salvadori et al. (1989) pour la classification histologique des tumeurs phyllodes du sein.

Le traitement est chirurgical dont l'exérèse non *in sano* de la pièce opératoire constitue un facteur de risque de récurrence. Une récurrence locorégionale ou métastatique peut survenir en fonction du grade histologique tumoral. Les traitements complémentaires (radiothérapie, chimiothérapie) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Partie 2

Etude d'une série de cas de Fibroadénomes Géants

IV. Notre étude

Comme nous l'avons vu précédemment, le fibroadénome géant apparaît chez les jeunes femmes en période pubertaire. Durant cette période, la croissance mammaire dépend de l'œstradiol seul, secrété par l'ovaire pendant plusieurs années, puis à l'apparition des cycles ovulatoires de l'alternance de sécrétions d'œstradiol et de progestérone.

Si de nombreuses études ont évalué la prise en charge chirurgicale du fibroadénome géant de l'adolescente, celles portant sur l'influence hormonale dans l'étiologie du fibroadénome sont rares.

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué spécifiquement l'influence hormonale dans le fibroadénome géant, notamment concernant l'influence d'une contraception oestroprogestative.

IV.1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude est l'évaluation de l'influence hormonale dans la survenue du fibroadénome géant chez l'adolescente.

Ainsi, connaître les différents facteurs influençant la survenue du fibroadénome géant chez les adolescentes permettrait une meilleure prise en charge initiale d'une part mais aussi une meilleure prise en charge en termes de suivi et de récidive.

Les objectifs secondaires seront d'évaluer leur prise en charge initiale en termes de diagnostic c'est-à-dire clinique, des examens complémentaires radiologiques et histologiques mais aussi en termes de traitement à long terme.

IV.2. Patientes et méthodes

Nous avons réalisé une étude multicentrique, à partir des données de cinq hôpitaux universitaires parisiens (Hôpital Saint Louis, Port Royal, Hôtel Dieu, Necker Enfant Malade

et HEGP), analysant de façon rétrospective les dossiers d'adolescentes et de jeunes femmes âgées de 11 à 25 ans ayant eu un fibroadénome géant entre janvier 1990 et décembre 2012.

Toutes les patientes, ayant consulté un des centres ci-dessus pour la prise en charge d'un nodule mammaire de plus de 5 cm, et ayant moins de 26 ans ont été incluses dans notre étude.

Notre premier travail a été l'élaboration d'un questionnaire résumant les informations nécessaires à notre étude. Ce questionnaire prenait en compte les différentes variables (questionnaire en annexe) :

- cliniques : âge, poids, taille
- hormonales : ménarche, utilisation d'une contraception, longueur et régularité des cycles menstruels, dysménorrhées, mastodynies, signes d'hyperandrogénie, grossesse
- mammaires : examen clinique, imagerie et histologie
- thérapeutiques à la fois au moment du diagnostic et lors du suivi.

Le début d'inclusion des patientes différaient dans chaque centre en raison des procédures différentes de codage permettant de repérer les dossiers.

Nous avons recueilli dans trois des cinq centres (Hôtel Dieu, Port Royal, Necker) participant tous les cas de fibroadénomes géants de 1990 à 2012 ; dossiers ayant été répertoriés informatiquement par des attachés de recherche clinique. Nous avons ainsi, grâce à l'analyse des dossiers médicaux, recueilli les différentes informations et complété nos questionnaires. Les données manquantes notamment concernant l'évolution, étaient recueillies par interrogatoire téléphonique ou par questionnaire envoyé par email après accord des patientes.

Nous avons, par ailleurs, sollicité l'aide d'un chirurgien gynécologique de l'HEGP spécialiste du sein. Nous avons sélectionné nos cas grâce à l'analyse des comptes rendus opératoires informatisés de 1995 à 2012. Notre première sélection se faisait sur l'âge, puis à la lecture des comptes rendus chirurgicaux, nous sélectionnions tous les cas dont la taille du nodule était supérieure à 5 cm. Une fois les cas sélectionnés, nous recherchions toutes les informations informatisées concernant les patientes (courriers, comptes rendus radiologiques, et histologiques). Puis les patientes étaient contactées par téléphone pour compléter les informations manquantes et noter l'évolution en termes de récurrence.

Pour finir nous avons contacté le centre de référence des maladies du sein de l'Hôpital Saint Louis. Nous avons effectué notre recherche grâce au service d'anatomopathologie de l'hôpital. Nous avons ainsi eu accès à tous les comptes-rendus d'anatomopathologie

informatisés de fibroadénomes mammaires de 1995 à 2012. Seuls les comptes rendus des patientes de moins de 26 ans étaient retenus. Après avoir lu tous les comptes rendus, nous avons sélectionné uniquement les fibroadénomes de taille supérieure à 5 cm. Nous avons ainsi le nom des patientes et leur numéro de dossier. Nous avons recueilli 61 cas. Les dossiers ont permis de recueillir les informations cliniques nécessaires à l'analyse des données. Dans ce centre, les patientes n'ont pas pu être contactées par téléphones ni par email concernant les données manquantes et le suivi.

IV.3. Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies a été codé puis saisi dans un tableau Excel. L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel de traitement SAS.

Le test statistique utilisé pour la comparaison des variables quantitatives (âge des patientes, âge de la première contraception, taille du fibroadénome...) à deux classes était le Student. Celui utilisé pour la comparaison des variables qualitatives (contraception, grossesse, antécédentes familiaux...) était le Chi2.

Pour la comparaison de ces variables quantitatives et qualitatives entre les 5 groupes, nous avons réalisé une analyse de variance.

Une première analyse générale descriptive de la population a d'abord été effectuée.

Dans un deuxième temps, différentes analyses comparatives ont été effectuées en tenant compte :

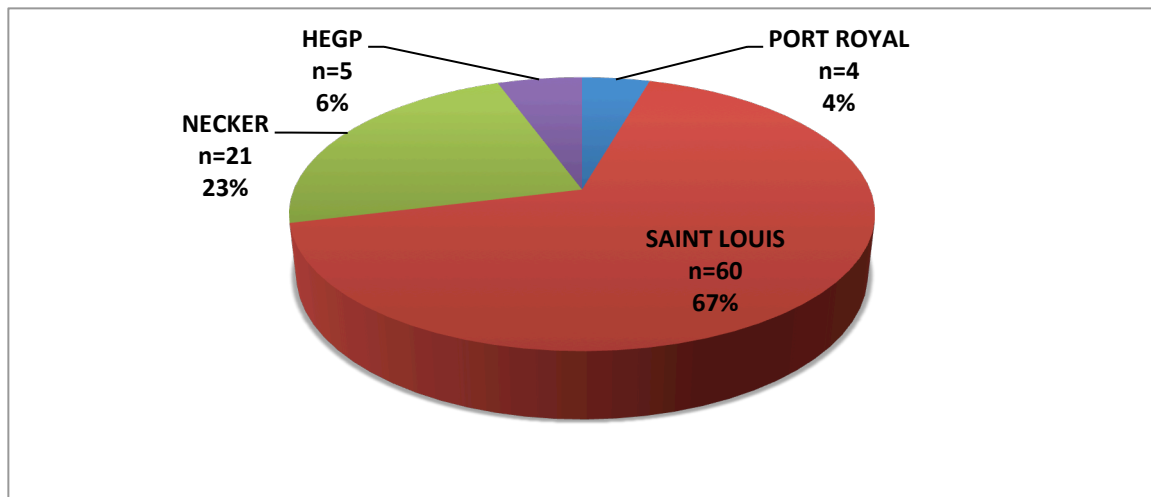
- du centre
- de l'éthnie
- de l'âge des femmes : par tranche d'âge 11-16 ans / 16 -25 ans
- de la présence d'un FA unique ou multiple, nous avons ainsi distingué les patientes porteuses d'une polyadénomatoïse mammaire (patientes ayant plus de 3 fibroadénomes par sein) des autres
- des différents critères histologiques : nous avons comparé les fibroadénomes géants de faible cellularité de ceux ayant une cellularité élevée.

IV.4. Résultats

IV.4.1. Analyse descriptive générale

Entre Janvier 1990 et décembre 2012, 90 cas de femmes ayant eu un nodule de plus de 5 cm ont été incluses dans les cinq centres participant. La figure 16 synthétise la répartition des différents cas par centre. Ainsi le centre des maladies su sein de Saint Louis a été le centre recruteur le plus important.

Figure 16. Répartition des patientes en fonction des centres



IV.4.1.1. Données cliniques et hormonales

Le tableau 3 résume les principales caractéristiques de nos patientes. L'âge moyen au diagnostic était de 17,0 ans (11-25 ans). L'ensemble de nos patientes présentait un IMC moyen de 20,1 kg/m² (15,7-27,0). Seulement 5% des patientes fumaient. 14 % n'étaient pas encore réglées au moment du diagnostic. 33% des patientes présentaient des mastodynies cycliques. Le délai moyen entre les 1^{ères} règles et le diagnostic était de 4.7 années (0-13).

Tableau 3. Caractéristiques générales des patientes

<i>Caractéristiques</i>	<i>Résultats*</i>
<i>Age (année)</i>	17,0 ± 3,5 (11,3-25,2)
<i>Poids (kg)</i>	54,6 ± 7,3 (39-75)
<i>Taille (cm)</i>	164,4 ± 7,1 (148-181)
<i>IMC (kg/m²)</i>	20,05 ± 2,4 (15,7-27,0)
<i>Tabac</i>	4/82 (4,9%)
<i>Ménarche (âge en année)</i>	12,6 ± 1,4 (10-18)
<i>Délai entre 1ères règles/diagnostic (années)</i>	4,7 ± 3,3 (0-13)
<i>Non réglées</i>	10/73 (13,7%)
<i>Cycles longs > 35jours</i>	11/65 (16,9%)
<i>Cycles irréguliers</i>	9/65 (13,8%)
<i>Dysménorrhées</i>	16/73 (21,9%)
<i>Mastodynies</i>	26/78 (33,3%)
<i>Hyperandrogénie : acné</i>	7/76 (9,2%)
<i>Contraception oestroprogestative</i>	13/78 (16,7%)
<i>Grossesse</i>	2/77 (2,6%)
<i>Antécédents familiaux bénins</i>	10/79 (12,7%)
<i>Antécédents familiaux malins</i>	11/79 (13,9%)

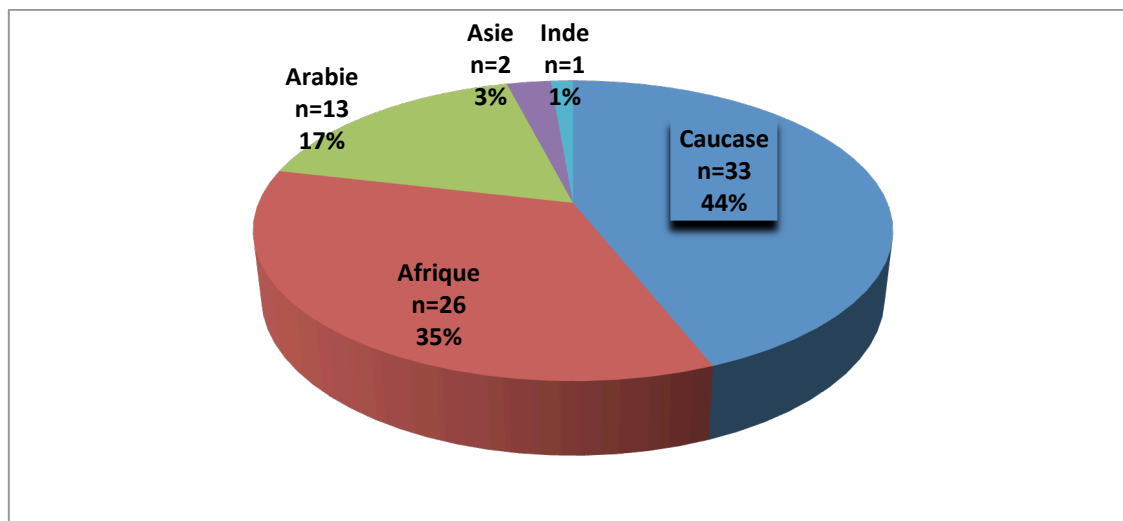
* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

Deux patientes avaient déjà été enceintes. La première originaire du Congo, avait eu une interruption volontaire de grossesse à l'âge de 18 ans, suite à quoi elle avait pris une contraception oestroprogestative ; cette patiente avait présenté un fibroadénome de 9 cm à l'âge de 19,5 ans. La seconde patiente originaire du Mali, porteuse d'une polyadénomatoze, a développé un fibroadénome de 51 mm à l'âge de 25 ans. Cette patiente avait eu une grossesse à l'âge de 19 ans suivie de la prise d'une contraception oestroprogestative.

Une polyadénomatoze était associée chez 13 patientes (18,57%). Seulement 4 patientes prenaient des traitements médicamenteux : une patiente était greffée rénale sous corticothérapie et immunosuppresseurs, une patiente était sous isotrétinoïne, et 2 patientes prenaient des anxiolytiques (Alprazolam).

Le graphique 17 ci-dessous montre la répartition des femmes en fonction de leur origine. La majorité des patientes sont soit d'origine caucasienne soit africaine.

Figure 17. Répartition des femmes selon leur origine



IV.4.1.2. Données mammaires

Le tableau 4 résume les caractéristiques du fibroadénome. La taille moyenne (diamètre) du fibroadénome était de 74,0 mm (50-250). Une patiente présentait dans chaque sein un fibroadénome géant de 51 mm et 54 mm. 48 % des fibroadénomes étaient localisés dans le sein gauche. Seulement 6% des fibroadénomes étaient douloureux à la palpation. Aucune patiente ne présentait d'adénopathie axillaire.

Une échographie mammaire a été réalisée chez toutes les patientes : 96 % des échographies confirmaient le diagnostic de fibroadénome. 34% des patientes avaient eu une mammographie. Un examen histologique pré chirurgical a été réalisé chez 1/3 des patientes. 16 (17,8%) patientes ont eu une cytoponction, 14 (15,6%) patientes une microbiopsie et 1 patiente une macrobiopsie.

L'analyse histologique de toutes les pièces opératoires retrouvait une prolifération à double composante épithéliale et stromale. Une cellularité stromale élevée a été observée dans 46% dont une seule analyse a retrouvé la présence de mitoses

Tableau 4. Caractéristiques mammaires

<i>Caractéristiques</i>	<i>Résultats *</i>
<i>Diamètre (mm)</i>	74,0 ± 33,1 (50-250)
<i>Sein gauche</i>	43/89 (48,3%)
<i>Douleur localisée</i>	6/88 (6,8%)
<i>Echographie typique</i>	83/86 (96,5%)
<i>Mammographie</i>	30/89 (33,7%)
<i>IRM</i>	10/80 (12,5%)
<i>Traitement par progestatifs</i>	9/87 (10,3%)
<i>Histologie</i>	
<i>Cellularité stromale élevée</i>	41/90 (45,6%)
<i>Hypercellularité stromale</i>	1/90 (1,1%)
<i>Mitose 1/10 champs</i>	1/90 (1,1%)

* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

IV.4.2. Comparaison en fonction des différents centres

Dans le tableau 5 ci-dessous nous avons comparé les caractéristiques des patientes en fonction du centre. Compte tenu du faible effectif pour certains centres et de la comparabilité des groupes entre ces centres (recrutement par le même médecin), nous avons regroupé les données des trois centres Hôtel Dieu, Port Royal, Necker, HEGP appelé centre 1. Nous avons ensuite comparé les données de ce centre 1 par rapport aux patientes de l'hôpital Saint Louis. Les patientes du centre 1 sont plus jeunes (15,6 ans) et présentent de manière significative plus de signes d'hyperandrogénie (23%) et de mastodynies (50%). Cependant un biais de recrutement existe probablement. En effet, le centre 1 regroupe pour au moins deux des hôpitaux les données de service de pédiatrie gynécologique à orientation endocrinologique.

Tableau 5. Caractéristiques cliniques et hormonales des patientes en fonction des centres

<i>Caractéristiques</i>	<i>Centre 1</i>	<i>Saint Louis</i>	<i>p</i>
<i>Age (année)</i>	15,6±4,1 (11,3-25,2)	17,6±3,0 (12-25)	0,02
<i>IMC (kg/m²)</i>	19,3±1,7 (16,2-23,0)	20,4±2,7 (15,7-27,0)	0,03
<i>Ménarche (âge)</i>	12,5±1,0 (10-14,7)	12,7±1,6 (10-18)	0,67
<i>Délai entre 1eres règles/diagnostic (années)</i>	4,2±4,4 (0-12,2)	5,0±2,7 (0,4-13,0)	0,47
<i>Cycle longs > 35jours</i>	6/30 (20%)	5/60 (8,3%)	0,13
<i>Cycle irréguliers</i>	4/30 (13,3%)	5/60 (8,3%)	0,46
<i>Dysménorrhée</i>	7/24 (29,2%)	9/49 (18,3%)	0,29
<i>Mastodynie</i>	13/26 (50%)	13/52 (25%)	0,02
<i>Hyperandrogénie</i>	6/26 (23,1%)	1/50 (2%)	0,002
<i>Contraception</i>	6/27 (22,2%)	7/51(13,7%)	0,34
<i>Antécédents familiaux bénins</i>	4/24 (16,7%)	6/55 (10,9%)	0,54
<i>Antécédents familiaux malins</i>	2/24 (8,3%)	9/55 (16,4%)	0,54

* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

Le tableau 6 ci-dessous compare les données mammaires en fonction des centres. Le caractère douloureux du fibroadénome est plus fréquemment observé dans le centre 1 (14%). Concernant la prise en charge diagnostique, 42% des patientes de l'hôpital Saint Louis ont eu une mammographie. Parallèlement l'IRM est plus fréquemment réalisée dans le centre 1

(21%). Dans le centre 1, 18% des patientes ont été traitées par progestatifs en préopératoire. Ce taux est beaucoup plus faible dans le centre 2 mais la différence n'est pas significative.

Tableau 6. Caractéristiques mammaires en fonction des centres

<i>Caractéristiques</i>	<i>Centre 1</i>	<i>Saint Louis</i>	<i>P</i>
<i>Diamètre (mm)</i>	78,34±32,5	72,36±32,1	0,43
<i>Sein gauche</i>	17/29 (58,6%)	27/60 (43,3%)	0,15
<i>Douleur localisée</i>	4/29 (13,7%)	2/58 (3,4%)	0,07
<i>Echographie typique</i>	27/28 (96,4%)	55/57 (96,5%)	0,39
<i>Mammographie</i>	5/29 (17,2%)	25/60 (41,7%)	0,02
<i>IRM</i>	6/29 (20,6%)	4/60 (6,7%)	0,05
<i>Traitement progestatif</i>	5/28 (17,8%)	5/59 (8,5%)	0,12

* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

IV.4.3. Comparaison en fonction des différentes origines ethniques

Le tableau 7 ci-dessous synthétise les principales caractéristiques cliniques et hormonales des patientes en fonction de leur origine ethnique. L'âge d'apparition du fibroadénome est plus précoce chez les patientes d'origine africaine, et notamment avec un délai significativement plus court par rapport à la ménarche comparativement aux patientes d'origine caucasienne.

Chez les patientes caucasiennes le fibroadénome géant apparaît plus tardivement, plusieurs années après la ménarche. Chez ces patientes les mastodynies (38%) et les dysménorrhées (32%) sont plus fréquentes. Les caucasiennes présentent en moyenne plus d'antécédents familiaux mammaires, notamment malins (28%). Mais les effectifs sont relativement faibles dans les différents groupes.

Tableau 7. Caractéristiques cliniques et hormonales en fonction des ethnies

<i>Caractéristiques</i>	<i>Caucase</i>	<i>Afrique</i>	<i>Groupe 3 : Arabie, P Inde, Asie</i>	
<i>Age (année)</i>	18,2±3,7 (11,6-25,2)	15,6±2,8 (12,0-24,8)	16,2±3,5 (11,2-24,7)	0,01
<i>IMC (kg/m²)</i>	20,3±2,2 (16,7-26,8)	19,4±1,9 (15,7-23,0)	19,7±2,8 (16,0-27,0)	0,31
<i>Ménarche(âge)</i>	12,5±1,6 (10-17)	12,8±1,0 (11,0-14,7)	12,8±1,8 (10-18)	0,76
<i>Délai entre le diagnostic et les lère</i>				
<i>règles(années)</i>	6,1±3,4 (0,4-13,0)	3,4±3,0 (0-11,8)	3,9±3,1 (0,6-10,7)	0,01
<i>Cycles longs > 35jours</i>	3/33 (9,1%)	4/26 (15,3%)	4/16 (25%)	0,28
<i>Cycles irréguliers</i>	2/33 (6,1%)	4/26 (15,3%)	2/16 (12,5%)	0,33
<i>Dysménorrhées</i>	10/31 (32,2%)	4/22 (18,1%)	1/16 (6,2%)	0,04
<i>Mastodynies</i>	12/32 (37,5%)	6/22 (27,2%)	4/16 (25%)	0,32
<i>Hyperandrogénie: acné</i>	5/32 (15,6%)	1/22 (4,6%)	1/15 (6,7%)	0,20
<i>Contraception oestroprogestative</i>	8/32 (25%)	4/22 (18,2%)	1/16 (6,3%)	0,14
<i>Grossesse</i>	1/33 (3,0%)	1/22 (4,6%)	0/16	0,70
<i>Antécédents familiaux bénins</i>	5/32 (15,6%)	3/23 (13,0%)	1/16 (6,3%)	0,01
<i>Antécédents familiaux malins</i>	9/32 (28,1%)	0/23	2/16 (12,5%)	0,01

* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

Les caractéristiques mammaires en fonction des origines ethniques sont résumées ci-dessous (tableau 8). Les patientes d'origine africaine développent des adénofibromes significativement plus grands d'une taille moyenne de 90,4 mm (50-200) comparativement aux femmes d'origine caucasienne (68,7mm) ou d'autres origines (69,3mm) $p=0,02$.

On observe notamment une nette prédominance d'adénofibromes de cellularité stromale faible chez les patientes d'origines caucasienne (60%) contrairement aux autres ethnies chez qui les adénofibromes sont en effet plus grands mais aussi de cellularité stromale élevée.

Tableau 8. Caractéristiques mammaires en fonction des origines ethniques

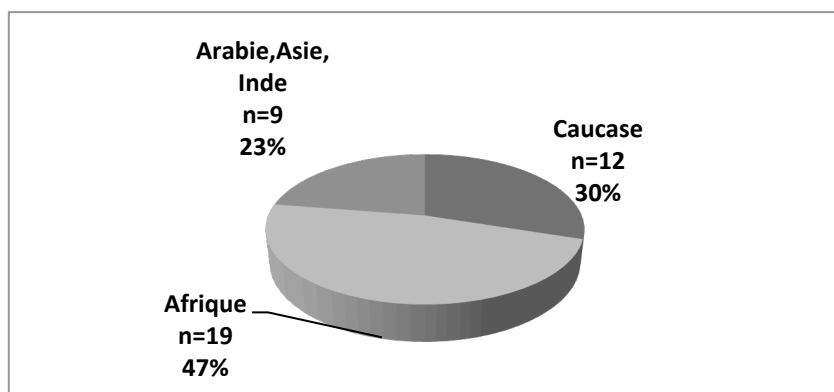
<i>Caractéristiques</i>	<i>Caucase</i>	<i>Afrique</i>	<i>Arabie, Inde Asie</i>	<i>p</i>
<i>Diamètre (cm)</i>	68,7±37(50-250)	90,3±37(50-200)	69,3±23(20-110)	0,04
<i>Sein gauche</i>	17/32 (53,1%)	14/26 (53,8%)	7/16 (43,8%)	0,75
<i>Douleur</i>	1/32 (6,2%)	3/26 (11,5%)	0/16	0,34
<i>Echographie typique</i>	29/31 (93,6%)	24/25 (96%)	16/16 (100%)	0,18
<i>Mammographie</i>	12/32 (37,5%)	13/26 (50%)	4/16 (25%)	0,40
<i>IRM</i>	4/32 (12,5%)	3/26 (11,5%)	2/16 (12,5%)	0,96
<i>Traitement progestatif</i>	2/32 (6,2%)	4/25 (16%)	3/16 (18,8%)	0,11
<i>Histologie</i>				
<i>Cellularité stromale élevée</i>	14/32 (43,8%)	17/26 (65,4%)	11/16 (68,8%)	0,03

**Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)*

IV.4.4. Comparaison en fonction de l'âge du diagnostic: 11-16 ans versus 16-25 ans

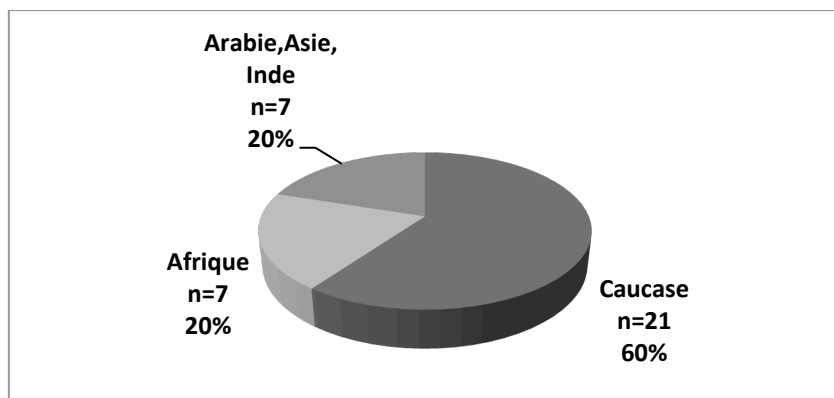
La comparaison entre ces deux groupes d'âge a été faite à priori en postulant que les adénofibromes survenant juste après la puberté étaient probablement différents de ceux survenant plus tardivement. Le graphique 18 ci-dessous représente la répartition en fonction des origines ethniques dans le groupe de patientes âgées de 11 à 16 ans au diagnostic. La majorité des patientes sont d'origine africaine ($p=0,0188$).

Figure 18. Répartition en fonction de l'origine ethnique chez les 11-16 ans



Le graphique ci-dessous représente la répartition en fonction des origines ethniques dans le groupe de patientes âgées de 16 à 25 ans. La majorité des patientes sont caucasiennes ($p=0.0188$).

Figure 19. Répartition en fonction de l'origine ethnique chez les 16-25 ans



Le tableau 9 Ci-dessous résume les caractéristiques cliniques et hormonales des patientes en fonction de l'âge d'apparition du fibroadénome géant. Chez les patientes plus jeunes, âgées entre 11 et 16 ans au moment du diagnostic, on constate un délai très court (2,3 ans en moyenne) entre la ménarche et l'apparition du fibroadénome de géant.

Tableau 9. Caractéristiques cliniques et hormonales des patientes en fonction de l'âge

<i>Caractéristiques</i>	<i>Age 11-16 ans</i>	<i>Age 16-25 ans</i>	<i>p</i>
<i>IMC (kg/m²)</i>	19,2±1,9 (18,6-19,8)	20.9±2,6 (20,1-21,8)	0,001
<i>Ménarche (âge)</i>	12,4±0,2 (10-15,2)	12.9±0,3 (10-18)	0,13
<i>Délai entre 1ères règles / diagnostic (années)</i>	2,3±0,2 (0-15,2)	7.2±0,5 (2,1-13,0)	<0,001
<i>Cycles longs > 35 jours</i>	7/45 (15,6%)	4/45 (8,9%)	0,40
<i>Cycles irréguliers</i>	7/45 (15,6%)	2/45 (4,4%)	0,12
<i>Dysménorrhées</i>	7/38 (18,4%)	9/35 (25,7%)	0,45
<i>Mastodynies</i>	15/41 (36,6%)	11/37 (29,7%)	0,52
<i>Hyperandrogénie : acné</i>	4/40 (10%)	3/36 (8,3%)	0,80
<i>Contraception oestroprogestative</i>	2/42 (4,8%)	11/36 (30,6%)	0,002
<i>Antécédents familiaux bénins</i>	4/40 (10%)	6/39 (15,4%)	0,80
<i>Antécédents familiaux malins</i>	15/41 (36,6%)	5/39 (12,8%)	0,76

** Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)*

Les caractéristiques mammaires du fibroadénome en fonction de l'âge d'apparition ont aussi été comparées (Tableau 10). On constate de manière significative que, plus le fibroadénome apparaît tôt, plus il est grand, et plus la cellularité stromale est élevée (p<0.001).

Tableau 10. Caractéristiques du fibroadénome en fonction de l'âge

<i>Caractéristiques</i>	<i>Age 11-16 ans</i>	<i>Age 16-25 ans</i>	<i>P</i>
<i>Diamètre (mm)</i>	81,7±4,7 (50-200)	66,8±5,1 (50-250)	0,03
<i>Sein gauche</i>	27/45 (60%)	16/44 (36,4%)	0,06
<i>Douleur localisée</i>	5/45 (11,1%)	1/42 (2,4%)	0,11
<i>Echographie typique</i>	41/44 (93,2%)	41/41	0,12
<i>Traitement progestatif</i>	6/44 (13,6%)	4/43 (9,3%)	0,40
<i>Histologie</i>			
<i>Cellularité stromale élevée</i>	32/45 (71,1%)	13/44 (29,6%)	<,0001

* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

IV.4.5. Analyse en fonction d'une polyadénomatoïse associée

Le tableau 11 Ci-dessous compare les principales caractéristiques des patientes dans deux sous groupes : les patientes présentant un ou plusieurs fibroadénomes isolés, et les patientes porteuses d'une polyadénomatoïse. Peu de différences ont été observées dans ces deux groupes. Cependant 27% des patientes présentant un fibroadénome « isolé » avaient des dysménorrhées.

La majorité des patientes porteuse d'une polyadénomatoïse était d'origine africaine (46,2%).

Tableau11. Caractéristiques des patientes : fibroadénome(s) isolé(s) versus Polyadénomatoïse associée

<i>Caractéristiques</i>	<i>Fibroadénome isolé</i>	<i>Polyadénomatoïse</i>	<i>p</i>
<i>Age (année)</i>	16,9 ± 3,2 (11,7-25)	17,4 ± 4,9 (11,3-25,2)	0,51
<i>IMC (kg/m²)</i>	20,1 ± 2,4 (15,7-27)	19,8 ± 2,5 (17,5-26,8)	0,66
<i>Ménarche (âge)</i>	12,53 ± 1,5 (10-18)	13,1 ± 1,2 (11,7-16)	0,21
<i>Délai entre 1ères règles/diagnostic (années)</i>	4,7 ± 3,1 (0-12,3)	4,8 ± 4,4 (0-12,2)	0,90
<i>Cycles longs > 35 jours</i>	10/77 (13,0%)	1/13 (7,6%)	0,33
<i>Cycles irréguliers</i>	7/77 (9,1%)	2/13 (15,3%)	0,09
<i>Dysménorrhées</i>	16/60 (26,7%)	0/13	0,04
<i>Mastodynies</i>	20/65 (30,8%)	6/13 (46,1%)	0,29
<i>Hyperandrogénie : acné</i>	5/63 (7,9%)	2/13 (15,3%)	0,40
<i>Contraception oestroprogestative</i>	10/65 (15,3%)	3/13 (23,0%)	0,50
<i>Antécédents familiaux bénins</i>	8/67 (11,9%)	2/12 (16,7%)	0,62
<i>Antécédents familiaux malins</i>	9/67 (13,4%)	2/12 (16,6%)	0,62

* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

Le tableau 12 ci-dessous illustre la comparaison des caractéristiques du fibroadénome géant dans les deux groupes. Les caractéristiques propres au fibroadénome ne diffèrent pas dans les

2 groupes cependant concernant la prise en charge une IRM mammaire est plus fréquemment réalisée chez les patientes porteuses d'une polyadénomatoze (23%, p=0,15).

Tableau 12. Caractéristiques du fibroadénome : fibroadénome(s) isolé(s) versus polyadénomatoze associée

<i>Caractéristiques</i>	<i>Fibroadénome isolé</i>	<i>Polyadénomatoze</i>	<i>p</i>
<i>Diamètre (mm)</i>	73.5 ± 33.7 (50-250)	79,1 ± 30,5 (50-150)	0.56
<i>Sein gauche</i>	36/76 (47.4%)	7/13 (53.85%)	0.62
<i>Douleur localisée</i>	5/74 (6.8%)	1/13 (7.69%)	0.90
<i>Echographie typique</i>	69/72 (95.8%)	13/13 (100%)	0.49
<i>Mammographie</i>	26/76 (34.2%)	4/13 (13%)	0.75
<i>IRM</i>	7/76 (9.2%)	3/13 (23.08%)	0.15
<i>Histologie</i>			
<i>Cellularité stromale élevée</i>	38/76 (50%)	7/13 (53.8%)	0.80

* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

IV.4.6. Comparaison en fonction de différentes entités histologiques

Le tableau 14 illustre les caractéristiques de patientes en fonction de la cellularité du stroma des fibroadénomes. On observe de manière significative que les adénofibromes avec une cellularité stromale élevée apparaissent dans un période proche de la ménarche. 1 seule patiente porteuse d'un fibroadénome de cellularité stromale élevée avait eu une contraception oestroprogestative. Des antécédents familiaux mammaires bénins ont été retrouvés chez 20% des patientes porteuses de fibroadénomes de faible cellularité stromale.

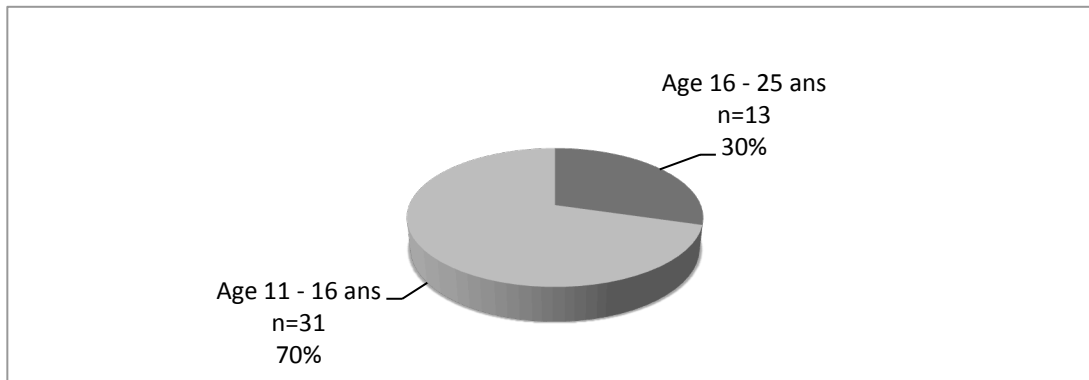
Tableau 13. Fibroadénome géant de cellularité stromale faible versus fibroadénome géant de cellularité stromale élevée

<i>Caractéristiques</i>	<i>Cellularité stromale faible</i>	<i>Cellularité stromale élevée</i>	<i>P</i>
<i>IMC (kg/m²)</i>	20,4 ± 2,3 (15,7-26,8)	19,7 ± 2,6 (16,0-27,0)	0,21
<i>Ménarche (âge)</i>	12,5 ± 1,4 (10-17)	12,7 ± 1,5 (10-18)	0,47
<i>Délai entre 1ères règles / diagnostic</i>	6,0 ± 3,2 (0,6-13,0)	3,2 ± 2,8 (0-10,7)	0,0005
<i>Cycles longs > 35 jours</i>	2/44 (4,6%)	9/45 (20%)	0,04
<i>Cycles irréguliers</i>	1/44 (2,2%)	8/45 (17,8%)	0,03
<i>Dysménorrhées</i>	8/34 (23,5%)	8/38 (21,1%)	0,80
<i>Mastodynies</i>	13/37 (35,1%)	13/40 (32,5%)	0,81
<i>Hyperandrogénie : acné</i>	2/35 (5,7%)	5/40 (12,5%)	0,32
<i>Contraception oestroprogestative</i>	11/37 (29,7%)	1/40 (2,5%)	0,001
<i>Antécédents familiaux bénins</i>	7/36 (19,4%)	3/42 (7,1%)	0,26
<i>Antécédents familiaux malins</i>	4/36 (11,1%)	6/42 (14,3%)	0,26

* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

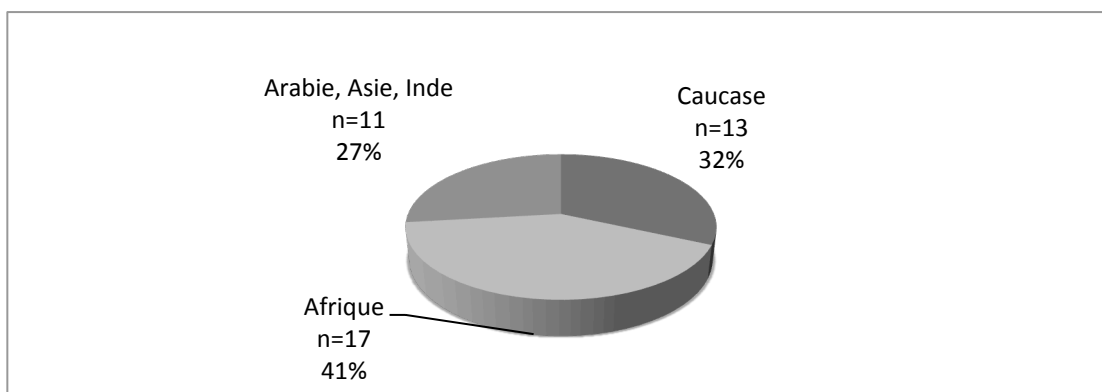
Le graphique 20 ci-dessous représente l'âge des patientes dont l'examen histologique à cellularité du stroma était faible. On observe une prédominance de fibroadénomes géants de faible cellularité stromale dans le groupe de patientes plus âgées (p<0,001).

Figure 20. Répartition en fonction de l'âge chez les patientes porteuse d'un fibroadénome géant de cellularité stromale élevée



Selon le graphique 19. La majorité des patientes ayant eu un fibroadénome géant de cellularité stromale élevée sont d'origine africaine ($p=0,0808$).

Figure 19. Répartition en fonction des origines ethniques chez les patientes porteuses d'un fibroadénome géant de cellularité stromale élevée



Le tableau 15 ci-dessous compare les caractéristiques des fibroadénomes géants en fonction de la densité stromale. Les adénofibromes ayant une cellularité stromale élevée sont plus grands que les ceux de cellularité faible.

Tableau 14. Caractéristiques mammaires en fonction de la cellularité stromale

<i>Caractéristiques</i>	<i>Cellularité faible</i>	<i>Cellularité élevée</i>	<i>Cellularité stromale</i>	<i>Cellularité stromale</i>	<i>P</i>
<i>Taille (mm)</i>	68,8 ± 34,6 (50-250)	79,3 ± 3,1 (50-200)			0,13
<i>Sein gauche</i>	17/45 (37,8%)	26/45 (57,8%)			0,11
<i>Douleur localisée</i>	1/43 (2,3%)	5/45 (11,1%)			0,10
<i>Echographie typique</i>	43/43 (100%)	40/43 (93%)			0,11
<i>Traitement progestatif</i>	3/44 (6,8%)	6/44 (13,6%)			0,14

* Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (valeur minimale – valeur maximale). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en nombre/total cas (pourcentage)

SYNTHESE DES RESULTATS

Au total, les comparaisons en fonction du groupe d'âge et en fonction de l'ethnie semblent assez proches permettant de distinguer deux groupes de patientes.

Dans le premier groupe de patientes il s'agit de jeunes adolescentes, majoritairement d'origine africaine. Chez ces patientes le nodule apparait dans une période plus proche de la ménarche. Le nodule est très volumineux (81,7 mm) et apparait préférentiellement dans le sein gauche.

Le second groupe de patientes est plus âgé et majoritairement d'origine caucasienne. Chez ces patientes, le nodule semble apparaitre à distance de la ménarche. La taille du nodule est plus faible par rapport au premier groupe (66,8 mm) et sa croissance se déroule probablement progressivement sur plusieurs années.

Enfin les comparaisons en fonction des entités histologiques, de l'âge des patientes et des différentes ethnies nous ont permis de confirmer l'existence de ces deux formes d'adénofibromes géants. Chacun des deux groupes développe deux entités histologiques distinctes. Dans le premier groupe de jeunes adolescentes développant rapidement de gros nodules, on a pu observer des tumeurs fibro-épithéliales de cellularité élevées, contrairement au second groupe qui présentaient des tumeurs fibro-épithéliales dont la cellularité stromale était faible.

IV.4.7. Suivi et récurrence

Enfin, nous avons essayé de recueillir les données de ces femmes après leur intervention chirurgicale pour évaluer leur évolution et notamment le risque de récurrence à court et moyen terme. Malheureusement, nous avons, à ce jour, le suivi de ces patientes uniquement pour 24 d'entre elles.

Un suivi a pu être réalisé chez seulement 24 patientes (Tableau 16). 5 patientes ont eu une grossesse, dont 1 patiente a eu une récurrence de fibroadénome au cours de sa grossesse. Des récurrences ont été notées chez 8 patientes. 1 patiente a fait plusieurs récurrences.

Tableau 16. Evolution post-chirurgicale

<i>Evolution post chirurgicale</i>	<i>Résultats</i>
<i>Cycles réguliers après chirurgie</i>	21/25 (84%)
<i>Contraception oestroprogestative</i>	7/15 (46,7%)
<i>Contraception progestative</i>	5/15 (33,3%)
<i>Grossesse</i>	5/24 (20,8%)
<i>Récurrence unique</i>	7/24 (29,2%)
<i>Récurrence multiple</i>	1/24 (4,2%)

Nous n'avons pas encore pu contacter l'ensemble des patientes concernant le suivi en raison du délai pour obtenir les différentes autorisations des services concernés. Cependant notre objectif est de tenter de compléter l'ensemble des données du suivi de ces femmes afin d'évaluer de façon exhaustive, l'impact hormonal et le risque de récurrence de pathologie mammaire de ces femmes.

V. Discussion

L'influence hormonale semble être un facteur déclenchant uniquement pour un type particulier de fibroadénome géant que nous avons pu mettre en évidence à partir de notre large série de cas recrutés de façon multicentrique.

En effet nos résultats suggèrent que l'adénofibrome géant de l'adolescente se présenterait sous deux formes ou modes d'installation.

Premièrement un mode d'installation brutal avec une taille de fibroadénome importante chez des patientes jeunes parfois non réglées ou dans une période très proche de la ménarche. Chez ces patientes il n'existe pas de prise de contraception. Mais la proximité de la puberté et des modifications hormonales majeures qui en découlent jouent probablement un rôle fondamental. Le caractère douloureux y est plus fréquent sûrement en rapport avec la taille de la tumeur (taille moyenne de 79 mm) et la vitesse de croissance. La peau peut être inflammatoire et une dilatation veineuse cutanée peut y être associée. Ce mode d'installation s'observe de façon plus fréquente dans la population africaine (47%) par rapport aux populations d'autres origines et notamment caucasienne. Dans cette forme l'analyse histologique retrouve une prolifération fibro-épithéliale avec un stroma de cellularité élevée.

Le second mode d'installation est plus lent, moins « explosif ». Il concerne des patientes plus âgées. Il s'agit d'une augmentation de taille d'un nodule parfois déjà connu. La taille de la tumeur est plus petite (65.4 mm). Les antécédents familiaux mammaires notamment bénins sont plus élevés (20%). Le risque est plus important dans la population caucasienne (73.67%). L'analyse histologique retrouve une prolifération fibro-épithéliale cependant la composante stromale est de faible cellularité.

Pour comprendre et expliquer ces résultats nous avons effectué une revue de la littérature.

Ainsi, à l'adolescence une terminologie variée et prêtant à confusion s'est attachée à cette pathologie : *Adénofibrome juvénile*, *Adénofibrome cellulaire*, *Tumeur phyllode bénigne ou de bas grade*, Toutes ces appellations souvent utilisées, notamment dans la littérature ont de nombreux chevauchements et des limites floues. Ce sont cependant toutes des tumeurs fibro-épithéliales.

Revue de la littérature

Nous nous sommes intéressés aux différents travaux déjà réalisés concernant les adénofibromes géants chez l'adolescente (Tableau ci contre).

Nous avons effectué une recherche dans pubmed à l'aide mots clés : giant fibroadenoma et juvenile fibroadenoma nous permettant de retrouver dans un premiers temps 31 études.

A la lecture de ces articles nous avons étendu notre recherche à la tumeur phyllode. Certes, rare à l'adolescence mais à évoquer en raison de son potentiel caractère malin, la tumeur phyllode est le principal diagnostic différentiel de l'adénofibrome géant. Ces deux entités intimement liées, sont cliniquement semblables et seul l'examen histologique permet de les différencier. Nous avons ainsi ajouté à notre recherche Pub Med le mot clé : Phyllode Tumor.

Nous avons sélectionné 36 séries de cas publiées entre 1950 et 2012. Nous n'avons pas retenu les séries de cas, dont la taille du fibroadénome était inférieure à 5 cm. 14 études ont été réalisées aux USA, 6 en Afrique, et 6 en Europe dont l'Italie, la Suisse, et l'Angleterre. A ce jour, aucune série n'a été publiée en France.

La majorité de ces études concernent des cas de fibroadénomes géants, 6 séries s'intéressent aux adénofibromes juvéniles et 5 séries étudient des tumeurs phyllodes. 25 études ont été réalisées chez des patientes âgées de moins de 25 ans.

Notre première constatation s'est portée sur le nombre restreint de cas étudiés. Concernant les fibroadénomes géants, seules 3 études comportent un nombre de patientes supérieur à 20.

Actuellement la plus grande série publiée dans « The South American Journal of Surgery » en 1989 a été réalisée en Afrique du Sud par Naidu AG. Cette étude comprend 47 cas de fibroadénomes géants chez des jeunes femmes âgées de 13 à 16 ans. Etait défini comme adénofibrome géant, « une tumeur occupant la majeure partie du sein », le diagnostic était confirmé histologiquement. 42 patientes étaient africaines et 5 d'origine indienne. L'âge moyen de la ménarche était 13 ans et 9 patientes étaient non réglées au moment du diagnostic. 29 patientes ont développé un adénofibrome géant entre 13 et 16 ans c'est-à-dire autour de la ménarche. Aucune prise de contraception hormonale n'avait été relevée, aucune patiente n'avait été enceinte auparavant et seulement 2 patientes étaient enceintes au

moment du diagnostic. Cependant en dépit du nombre de cas, cette étude reste relativement succincte et peu informative.

Selon l'ensemble des différentes études, l'adénofibrome géant semble être plus souvent unilatéral (Mac Donald 1950, Hanna 2002, Nambiar 1974.) et semble survenir aussi bien dans le sein droit que dans le sein gauche. Alagaratnam(1995) dans son étude réalisée en Chine sur 26 cas de FA géant notera 16 cas dans le sein droit contre 10 cas dans le gauche.

La majorité des cas rapportés survenaient aux alentours de la ménarche chez des patientes réglées, avec des cycles réguliers. Sur 18 cas de fibroadénomes juvéniles rapportés par Ashikari (1971), seulement 2 patientes n'étaient pas réglées et 3 avaient des cycles irréguliers.

Peu de cas de mastodynie ont été relevés, sur 19 patientes Alagaratnam (1995) n'a relevé que 3 cas de mastodynies.

Très peu de cas de prise de contraception hormonale n'ont été retrouvées (Raganoonan 1987, d'Otu 1990, Remadi 1994 et West 1995), et seulement 2 cas de grossesses ont été rapporté (Naidu 1989).

La population africaine est une population à risque dans la survenue de l'adénofibrome géant. (El Tamer 1999, Farrow 1999, Naidu 1989).

Par ailleurs nous avons constaté dans la littérature de réelles confusions dans la terminologie de ces différentes tumeurs : adénofibrome géant, juvénile, tumeur phyllode, cystosarcome phyllode, dont les frontières paraissent floues.

Une des plus grandes séries de fibroadénome géants a été réalisée par Nambiar en Malaisie. Cette étude publiée en 1974 dans *British Journal Of Surgery*, intitulée « Giantfibroadenoma (cystosarcoma phyllodes) in adolescent females - a clinicopathological study nous illustre l'ambiguïté de la relation de ces deux tumeurs. Dans cette étude de 25 cas de FA géants chez des jeunes femmes âgées de 11 à 20 ans, Nambiar décrit deux modes de présentation. Chez 7 jeunes femmes de moins de 15 ans, l'apparition du FA géant est soudaine en moins de 6 mois, alors que les jeunes filles de 18 à 20 ans, la tumeur déjà connue avait augmenté de volume depuis quelques mois.

Concernant les tumeurs phyllodes la plus grande série réalisée en Chine par Chen WH en 2005 et publiée dans « *Journal of Surgical Oncology* » comprend 57 cas de tumeurs

phyllodes chez des femmes de 31.9 ans d'âge moyen. Cette série étudie le taux de récurrence en fonction du type histologique et de la prise en charge chirurgicale. Selon cette étude, 46% des tumeurs se développeraient dans le quadrant supéro-externe. Cependant, cette étude issue d'un service de chirurgie, ne décrit pas précisément la population concernée et n'étudie aucun paramètre hormonal.

Nous avons pu constater que les études concernant les tumeurs phyllodes concernaient une population plus âgée. Ces études, toutes issues de services de chirurgie, sont probablement le reflet d'un biais de recrutement et l'interprétation y est difficile.

L'étude de Bouhafa réalisée au Maroc et publiée en 2009, concernant 53 tumeurs phyllodes relève un point important. Il existe une réelle difficulté diagnostique entre le fibroadénome géant et la tumeur phyllode de grade I. Selon Bouhafa, l'adénofibrome géant se différencierait de la tumeur phyllode par la présence d'une capsule vraie.

La grande majorité des études réalisées chez des adolescentes sont issues de services de chirurgie, afin d'étudier le taux de récurrence en fonction du type de chirurgie pratiquée. En effet, les données cliniques y sont rares. A ce jour, l'étude des différents paramètres hormonaux n'a pas encore été étudiée.

Ainsi, nous n'avons pas retrouvé d'études permettant une comparaison directe de nos résultats avec une autre série de cas publiée.

Au total

La grande majorité des études réalisées chez des adolescentes sont issues de services de chirurgie, afin d'étudier le taux de récurrence en fonction du type de chirurgie pratiquée. Les données cliniques y sont donc rares. A ce jour, l'étude des différents paramètres hormonaux n'a pas encore été étudiée. Ainsi, nous n'avons pas retrouvé d'étude permettant une comparaison directe de nos résultats avec une autre série de cas publiée. La distinction des deux groupes de fibroadénomes géants que nous avons définis nous semble intéressante pour comprendre les différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de cette pathologie.

Conclusion

L'adolescence est une période clé dans le développement mammaire et l'apparition de pathologies mammaires bénignes. Le fibroadénome mammaire est une anomalie, un « écart à la normalité », survenant au cours du développement lobulaire. Le fibroadénome géant est une forme pathologique de fibroadénome.

A l'adolescence le fibroadénome mammaire géant se présenterait sous deux formes bien distinctes. Premièrement une forme « brutale » apparaissant chez de jeunes adolescentes et majoritairement dans la population africaine. Dans cette forme le nodule apparaît en quelques mois avant ou après la ménarche, période d'importantes modifications hormonales. Le tissu mammaire semble, localement, répondre de manière inadaptée à la stimulation estrogénique. Le nodule apparaît et grossit rapidement jusqu'à atteindre une taille très importante. Une dilatation veineuse, des signes inflammatoires locaux dont la douleur peuvent ainsi apparaître. En dehors de sa rapidité d'apparition et de son volume parfois impressionnant, cette tumeur fibro-épithéliale présente une cellularité stromale élevée. La question d'un traitement hormonal dans cette période et avant la chirurgie reste posée. Cette stratégie thérapeutique n'a jamais été évaluée dans ce contexte. Une indication chirurgicale doit être posée rapidement afin de maintenir l'élasticité de la peau.

L'autre forme de fibroadénome géant, se rapproche de la forme adulte. Il apparaît chez des adolescentes plus âgées ou chez des jeunes femmes. Le nodule déjà préexistant grossit progressivement. Cette forme plus fréquente dans la population caucasienne associe souvent plusieurs fibroadénomes. Les antécédents familiaux de pathologies mammaires bénignes sont plus fréquents. Histologiquement cette tumeur fibro-épithéliale présente une faible cellularité stromale.

Cette première forme de tumeur « explosive » très particulière et propre à l'adolescence présente de nombreuses similitudes et chevauchements notamment histologiques avec la tumeur phyllode de bas grade. Toutes deux sont en effet des tumeurs fibro-épithéliales de cellularité stromale élevée. Cependant à la différence de la tumeur phyllode cette forme d'adénofibrome cellulaire ne récidiverait pas et ne présente pas de caractère malin chez l'adolescente. Cette appellation « tumeur phyllode de bas grade » source de confusion et d'inquiétude ne semble pas adéquate chez l'adolescente. Le point important est de distinguer

le fibroadénome dans sa forme bénigne « cellulaire » d'une forme maligne, rare le cystosarcome.

A ce jour, aucune étude publiée n'a fait la distinction entre ces deux types de fibroadénomes géants. Cette séparation nous semble intéressante à la fois pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de cette (ces) pathologie (s), mais aussi pour la discussion de stratégies thérapeutiques adaptées en fonction de ces deux groupes.

Annexe 1

Questionnaire fibroadénome géant

Identification de la patiente

Numéro du dossier :

NOM : Prénom :

Date de naissance : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

Origine :

Date de première consultation : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

Date de la dernière consultation (Nouvelles): /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

Poids /_/_/_/_/ kg Taille /_/_/_/_/ cm

Age des premières règles : /_/_/ ans /_/_/ mois

Histoire des Cycles réguliers (régularité ? longueur ?) :

Histoire de la contraception (type ? Date ?) :

Signes cliniques d'hyperandrogénie : (acné ? pilosité ?)

Mastodynies :

Grossesse (a terme, FCS, IVG) :

Antécédents familiaux mammaires bénins et malins :

Maladie (antécédent) :

Traitement au moment du diagnostic

Informations Mammaires – Fibroadénome

Fibroadénome géant :

Localisation (quadrant, cote)

Taille (mm)

Douleur localisée ?

Adénopathie

Examens complémentaires du diagnostic :

Echographie

Mammographie

IRM

Cytoponction /biopsie

Autres nodules mammaires :

Type

Nombre

Localisation (quadrant, cote)

Taille

Traitement médicamenteux pré chirurgical :

Traitement chirurgical :

Nom du chirurgien :

Date :

Histologie :

Traitements médicaux post chirurgical :

Contraception après chirurgie (date de début, date de fin, type successif) :

Cycles après chirurgie :

Grossesse (a terme, FCS, IVG) :

Récidive :

<i>Auteurs</i>	<i>Dates</i>	<i>Investigation</i>	<i>Lieu</i>	<i>Cas (n)</i>	<i>Age moyen</i>	<i>Range âge</i>	<i>Suivi (année)</i>	<i>Récidives</i>	<i>Taille grand axe (cm)</i>	<i>Histologie</i>
Mc Donald JR	1950	1904-1943	USA	13	31.9	NA	NA	NA	17	FA
Smith C	1951	1946-1949	USA	5	43.8	32-57	2	0	9.4	FA
Wulsin JH	1960	Cas Rapportés	USA	2	13.5	13-14	1	0	13.5	FA
Jordal K	1961	Cas Rapportés	Danemark	2	18.5	18-19	NA	NA	14.5	FA
Farrow JH	1969	1958-1968	USA	12	14	10-18	NA	NA	2.5-19	FAJuvénile
Ashikari R	1971	1950-1968	USA	18	15	10-20	NA	NA	6	FAJuvénile
Nambiar R	1974	1964-1972	Malaisie	25	NA	11-20	5	0	12	FA
Golstein DP	1981	1972-1980	USA	6	16.3	8-20	NA	NA	NA	FAJuvénile
Cole-Beuglet C	1983	3 mois	USA	5	32	NA	NA	NA	7.4	FA
Pike AM	1985	1946-1983	USA	4	16	11-19	8.8	0	> 5	FAJuvénile
Raganonon C	1987	1975-1984	Angleterre	6	15.3	12-18	3	1	8.25	FA
Naidu AG	1989	1983-1988	Af. du Sud	47	13	13-20	2 (8patientes)	1	Majeure partie du sein	FA
Otu AA	1990	1980-1987	Nigeria	8	23	15-40	5	NA	NA	FA
Siegal A	1992	1979-1990	Israël	NA	16.6	13-19	NA	NA	0.5 à 15	FA
Remadi S	1994	18 années	Suisse	7	16.4	12-20	4	2	3 à 6	FAJuvénile
Alagaratnam TT	1995	1980-1989	Chine	26	20	15-51	3 à 7	0	<11	FA
West KW	1995	1980-1993	Inde	9	NA	10-18	NA	3	> 5	FA
Cifci AO	1996	1970-1995	Turquie	7	14.9	8-16	2 à 8	0	> 5	FA
Pacinda SJ	1998	15 années	USA	2	17.9	11-21	NA	NA	NA	FAJuvénile
El Tamer MB	1999	10 années	USA	19	18	13-19	NA	NA	> 5	FA
Hanna RM	2002	1980-2009	Koweït	11	22.3	15-25	2 mois à 3 ans	1	11	FA
AbdelHadi M	2005	1990-2004	Arabie S.	9	19 à 23	14-23	6	0	8 à 14	FA
Gobbi D	2008	Cas Rapportés	Italie	2	13.5	12-14	1	0	14	FA
Vade A	2008	6 années	USA	2	14.8	13-19	NA	NA	NA	FA
Bewtra C	2009	2 mois	Ghana	7	22	14-49	NA	NA	> 5	FA
Biggers BD	2009	2000-2008	USA	4	13	11-15	8	0	11.35	FAJuvénile
Gatta G	2011	2001-2008	Italie	17	45.4	18-75	NA	NA	> 4	10 FA, 7 TP
Ezer SS	2012	2003-2011	Turquie	3	14.5	10-17	1	0	6	1 FA, 2 TP
Kaur N	2012	2007-2009	Inde	8	17.9	16-35	NA	NA	> 5	FA
Cheng PJ	2012	Cas Rapportés	USA	3	16.7	13-17	1	0	7.7	FA
Ugburo AO	2012	2002-2010	Nigeria	16	14	12-18	NA	0.65-3.3 kg	NA	FA
Amerson JR	1970	1961-1969	USA	6	13.5	10-17	2.3	0	10.7	TP
Mangi AA	1999	17 années	USA	5	41.3	17-74	NA	NA	NA	TP
Chen WH	2005	1985-2003	Chine	57	37	11-73	NA	6	5 à 30	TP
Foxcroft LM	2006	1988-2004	Australie	8	49	15-72	NA	NA	5.5	TP
Bouhafa T	2008	1998-2006	Maroc	53	37.2	15-67	2	10	10.25	TP

Bibliographie

1. Abdelhadi MSA. Giant juvenile fibroadenoma: experience from a university hospital. *J Family Community Med.* mai 2005; 12(2):91-95.
2. Alagaratnam TT, Ng WF, Leung EY. Giant fibroadenomas of the breast in an oriental community. *J R CollSurgEdinb.* juin 1995;40(3):161-162.
3. Amerson JR. Cystosarcomaphyllodes in adolescent females. A report of seven patients. *Ann Surg.* juin 1970;171(6):849-856.
4. Ashikari R, Farrow JH, O'Hara J. Fibroadenomas in the breast of juveniles. *SurgGynecol Obstet.* févr 1971;132(2):259-262.
5. Azzopardi JG. Sarcoma in the breast. In: Benningron J, editor. *Problems in breast pathology, II.* Philadelphia: WB Saunders; 1979. p. 355.
6. Bewtra C. Fibroadenoma in women in Ghana. *Pan Afr Med J [Internet].* 21 juill 2009 [cité 26 nov 2012];2. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2984278/>
7. Biggers BD, Lamont JP, Etufugh CN, Knox SK. Inframammary approach for removal of giant juvenile fibroadenomas. *J. Am. Coll. Surg.* juin 2009;208(6):e1-4.
8. Boisserie-Lacroix 1998, *Sénologie de l'enfant et de l'adolescente, médecine-Science*, Flammarion 1998.
9. Boisserie-Lacroix M. , *Pathologie mammaire de l'adolescente : tableau clinique et stratégie diagnostique* 32èmes Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010.
10. Bouhafa T, Masbah O, Bekkouch I, Afqir S, Mellas N, Ismaili N, et al. [Phyllodes tumors of the breast: analysis of 53 patients]. *Cancer Radiother.* avr 2009;13(2):85-91.
11. Bricout N. Problème posés par la chirurgie plastique chez l'adolescente, 32èmes Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010.
12. Brisken C, Kaur S, Chavarria TE, Binart N, Sutherland RL, Weinberg RA, et al. Prolactin Controls Mammary Gland Development via Direct and Indirect Mechanisms. *Developmental Biology.* 1 juin 1999;210(1):96-106.
13. Chen W-H, Cheng S-P, Tzen C-Y, Yang T-L, Jeng K-S, Liu C-L, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J SurgOncol.* 1 sept 2005; 91(3):185-194.
14. Choquet M., Ledoux S, *attente et comportement des adolescents*, Paris Inserm 2007.

15. Chang DS, McGrath MH. Management of benign tumors of the adolescent breast. *Plast. Reconstr. Surg.* juill 2007;120(1):13e-19e.
16. Cheng PJ, Vu LT, Cass DL, Hicks MJ, Brandt ML, Kim ES. Endoscopic specimen pouch technique for removal of giant fibroadenomas of the breast. *J. Pediatr. Surg.* avr 2012;47(4):803-807.
17. Chung EM, Cube R, Hall GJ, González C, Stocker JT, Glassman LM. From the archives of the AFIP: breast masses in children and adolescents: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* juin 2009;29(3):907-931.
18. Ciftci AO, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Female breast masses during childhood: a 25-year review. *Eur J Pediatr Surg.* avr 1998;8(2):67-70.
19. Cole-Beuglet C, Schwartz G, Kurtz AB, Patchefsky AS, Goldberg BB. Ultrasound mammography for the augmented breast. *Radiology.* mars 1983;146(3):737-742.
20. Deguelte-Lardièrre, S. E. Monceau, T. Routiot, M.-L. Poli-Mérol. Pathologie mammaire de l'adolescente. *EMC - Gynécologie* 2007:1-8 [Article 802-A-35].
21. Dickson RB : Biochemical control of the breast development. In : JR Harris, ME Lippman, M Morrow, S Hellman, *Diseases of the breast.* Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, 1996:15-25.
22. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD Jr, Rados MS, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N. Engl. J. Med.* 7 juill 1994;331(1):10-15.
23. El-Tamer MB, Song M, Wait RB. Breast masses in African American teenage girls. *Journal of Pediatric Surgery.* sept 1999;34(9):1401-1404.
24. Ezer SS, Oguzkurt P, Ince E, Temiz A, Bolat FA, Hiçsönmez A. Surgical Treatment of the Solid Breast Masses in Female Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 14 nov 2012;
25. Farrow JH, Ashikari H. Breast lesions in young girls. *Surg. Clin. North Am.* avr 1969;49(2):261-269.
26. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases. *Breast.* févr 2007;16(1):27-37.
27. Gatta G, Iaselli F, Parlato V, Di Grezia G, Grassi R, Rotondo A. Differential diagnosis between fibroadenoma, giant fibroadenoma and phyllodes tumour: sonographic features and core needle biopsy. *Radiol Med.* sept 2011;116(6):905-918.
28. Gobbi D, Dall'Igna P, Alaggio R, Nitti D, Cecchetto G. Giant fibroadenoma of the breast in adolescents: report of 2 cases. *J. Pediatr. Surg.* févr 2009;44(2):e39-41.

29. Goldstein DP, Miler V. Breast masses in adolescent females. *ClinPediatr (Phila)*. janv 1982;21(1):17-19.
30. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim. Care*. juin 2006;33(2):455-502.
31. Haagensen CD. Self-examination of the breasts. *J Am Med Assoc*. 24 mai 1952;149(4):356-360.
32. Hanna RM, Ashebu SD. Giant fibroadenoma of the breast in an Arab population. *AustralasRadiol*. sept 2002;46(3):252-256.
33. Houdebine LM : La physiopathologie du sein en dehors de la lactation et physiologie de la lactation. In : M. Espié, A. Gorins. *Le Sein*. Paris, Eska, 1995 : 46-56.
34. Hughes L, Mansel R, Webster DT. Aberrations of the normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *The Lancet*. déc 1987;330(8571):1316-1319.
35. Hugues, Mansel & Webster 's, *Benign Disorders and Diseases of the Breast*, third edition, 2009, Saunders Elsevier.
36. Jayasinghe Y, Simmons PS. Fibroadenomas in adolescence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. oct 2009;21(5):402-406.
37. Jordal K, Sorensen B. Giant fibroadenoma of the breast. Report of two cases, one treated with mammoplasty. *ActaChir Scand*. sept 1961;122:147-151.
38. Kaur N, Agarwal N, Panwar P, Mishra K. Clinicopathologic profile of benign breast conditions in Indian women: prospective study based on aberrations of normal development and involution classification. *World J Surg*. sept 2012;36(9):2252-2258.
39. Lemerle S., L'adolescence, ses prises de risque : la place du pédiatre, *psychologie de l'adolescent Rev Prat* 2005 ; 55(10)1064
40. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ, Souba WW. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg*. mai 1999;134(5):487-492; discussion 492-493.
41. Mc Donald JR, Harrington SW. Giant fibro-adenoma of the breast, cystosarcoma phyllodes. *Ann. Surg*. févr 1950;131(2):243-251, illust.
42. Naidu AG, Thomson SR, Nirmul D. Giant fibro-adenomas in black and Indian adolescents. *S Afr J Surg*. déc 1989; 27(5):171-172.
43. Nambiar R, Kutty MK. Giant fibro-adenoma (cystosarcomaphyllodes) in adolescent females--a clinicopathological study. *Br J Surg*. févr 1974;61(2):113-117.
44. Neinstein LS. Breast disease in adolescents and young women. *Pediatr. Clin. North Am*. juin 1999;46(3):607-629.

45. Otu AA. Benign breast tumours in an African population. *J R CollSurgEdinb.* déc 1990;35(6):373-375.
46. Oluwole SF, Freeman HP. Analysis of benign breast lesions in blacks. *Am. J. Surg.* juin 1979;137(6):786-789.
47. Pacinda SJ, Ramzy I. Fine-needle aspiration of breast masses. A review of its role in diagnosis and management in adolescent patients. *J Adolesc Health.* juill 1998;23(1):3-6.
48. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J.* juill 2001;77(909):428-435.
49. Pike AM, Oberman HA. Juvenile (cellular) adenofibromas. A clinicopathologic study. *Am. J. Surg. Pathol.* oct 1985;9(10):730-736.
50. Poirier J. *Histologie humaine fascicule 7, Peau et phanères, sein, organes des sens*, 1971
51. Pons JY : Hormones et Sein. In : A. Le Treut. *Les mastopathies bénignes*, 17^{ème} journées nationales de la société française de sénologie et Pathologie mammaire. Paris Arnette Blackwell, 1995 : 9-21.
52. Raganoonan C, Fairbairn JK, Williams S, Hughes LE. Giant breast tumours of adolescence. *Aust N Z J Surg.* avr 1987;57(4):243-247.
53. Remadi S, Ismail A, Karpuz V, Finci V, Zacharie S, Vassilakos P. [Cellular (juvenile) fibroadenoma of the breast. A clinico-pathologic and immunohistochemical study of 7 cases]. *Ann Pathol.* 1994;14(6):392-397.
54. Russo J, Russo IH :Developpement of the human mammary gland. In : MC Neuville, CW Daniel. *The mammary gland*. New York, Plenum, 1987.
55. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989;63:2532-6.
56. Siegal A, Kaufman Z, Siegal G. Breast masses in adolescent females. *J SurgOncol.* nov 1992;51(3):169-173.
57. Smith C, Parsons RJ, Bogart WM. GiantIntracanicularFibroadenoma. *Calif Med.* août 1951;75(2):101-104.
58. Tanner JM: *Growth at Adolescence*. Oxford, Blackwell, 1969.
59. Uguro AO, Olajide TO, Fadeyibi IO, Mofikoya BO, Lawal AO, Osinowo AO. Differential diagnosis and management of giant fibroadenoma: comparing excision with reduction mammoplasty incision and excision with inframammary incision. *J PlastSurg Hand Surg.* oct 2012;46(5):354-358.
60. Vade A, Lafita VS, Ward KA, Lim-Dunham JE, Bova D. Role of breast sonography in imaging of adolescents with palpable solid breast masses. *AJR Am J Roentgenol.* sept 2008;191(3):659-663.

61. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J. Natl. Cancer Inst.* août 1975;55(2):231-273.
62. West KW, Rescorla FJ, Scherer LR 3rd, Grosfeld JL. Diagnosis and treatment of symptomatic breast masses in the pediatric population. *J. Pediatr. Surg.* févr 1995;30(2):182-186; discussion 186-187.
63. World Health Organization. 2nd ed. Histologic typing of breast tumors, 2. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1981. p. 22.
64. Wulsin JH. Large Breast Tumors in Adolescent Females. *Ann Surg.* juill 1960; 152(1):151-159.

Résumé

Les fibroadénomes constituent la pathologie mammaire bénigne la plus fréquente à l'adolescence. Le fibroadénome géant est une présentation clinique rare des fibroadénomes qui nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique particulière. Les objectifs de notre travail sont, d'une part, l'évaluation de l'influence hormonale dans l'étiologie du fibroadénome géant et, d'autre part, l'évaluation de leur prise en charge initiale en termes de diagnostic, de traitement et d'évolution à long terme.

Nous avons réalisé une étude multicentrique dans cinq hôpitaux universitaires parisiens, analysant de façon rétrospective les dossiers de jeunes femmes âgées de 11 à 25 ans ayant eu un fibroadénome géant entre de 1990 à 2012. Quarante vingt dix patientes ont ainsi été incluses. L'âge moyen au diagnostic était de 17,0 ans (11-25 ans), l'IMC moyen était de 20,1 kg/m² (15,7-27,0). Des mastodynies étaient constatées chez 33% des patientes. Le délai moyen entre les 1^{ères} règles et le diagnostic était de 4,7 années (0-13). Deux patientes avaient déjà été enceintes. Une polyadénomatoase était associée chez 13 patientes (18,6%). Nous avons effectué plusieurs comparaisons en fonction de différentes caractéristiques démographiques et cliniques afin de tester l'homogénéité de cette population. Ces analyses ont permis de distinguer de façon claire deux groupes de patientes. Un premier groupe dans lequel les jeunes adolescentes âgées de moins de 16 ans sont majoritairement d'origine africaine (p=0.02). Le nodule mammaire apparait dans une période proche de la ménarche (2,3 ans), préférentiellement dans le sein gauche, qui grossit rapidement et devient très volumineux (taille moyenne : 81,7mm). Dans ce groupe la tumeur fibro-épithéliale présente une cellularité élevée. Le second groupe est constitué de patientes plus âgées, majoritairement d'origine caucasienne. La croissance du fibroadénome se fait progressivement sur des années et le nodule est, dans ce groupe, moins volumineux (taille moyenne : 66,8 mm), sa cellularité stromale est faible. Il semble donc exister deux types distincts de fibroadénomes géants dont l'un aurait une influence hormonale majeure, car se développant en période péri-pubertaire.

A ce jour, aucune étude publiée n'a fait la distinction entre ces deux types de fibroadénomes géants. Cette typologie nous semble intéressante et à approfondir, à la fois pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de cette (ces) pathologie (s), mais aussi pour la discussion de stratégies thérapeutiques adaptées en fonction de ces deux groupes.

Mots-clefs : fibroadénome géant, fibroadénome juvénile, pathologie mammaire bénigne, adolescente, puberté, sein, tumeur phyllode, hormones.