



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

POLYADENOMATOSE MAMMAIRE

Centre de Référence
Pathologies Gynécologiques Rares PGR

FIRENDO, Filière de Santé Maladies Rares Endocriniennes

06/09/2021

Argumentaire du PNDS

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Polyadénomatose mammaire.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	4
Recherche documentaire et sélection des articles.....	5
1 Définition et prévalence.....	6
2 Diagnostic et évaluation initiale.....	7
2.1 Objectifs	7
2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	7
2.3 Circonstances de découverte	7
2.4 Evaluation clinique	8
2.5 Evaluation paraclinique	11
2.5.1 Radiologique	11
2.5.2 Anatomo-pathologique	13
3 Prise en charge thérapeutique.....	15
3.1 Objectifs	15
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
3.3 Chirurgie	15
3.4 Traitement radiologique	15
3.5 Traitement médical	17
4 Suivi à long terme.....	18
4.1 Objectifs	18
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3 Evolution	18
4.5 Examens complémentaires	19
4.6 Contraception	20
4.7 Grossesse et allaitement	21
4.8 Risque de cancer du sein	23
Annexe 1. Liste des participants.....	27
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, et de compétence.....	29
Références bibliographiques.....	31

Liste des abréviations

ACR	American College of Radiology
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
CNGOF	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
FA	Fibroadénome
HIFU	High Intensity Focus Ultrasound
NGS	Next Generation Sequencing
PAM	Polyadénomatoze Mammaire
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
TP	Tumeur Phyllode
VPP	Valeur Prédictive Positive
VPN	Valeur Prédictive Négative

Préambule

Le PNDS sur Polyadénomatose mammaire a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	PubMed ; Google Scholar
Période de recherche	1983-2021
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Fibraadenoma Multiple fibroadenomas Breast Benign breast disease Breast ultrasonography Breast MRI Breast cytology Breast pathology Genetic factors Iatrogenic factors
Nombre d'études recensées	443
Nombre d'études retenues	67

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

1 Définition et prévalence

Multiple fibroadenomas : 37

Nombre de publications retenues : 5

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Hughes LE, Br Med Bull 1991	Revue de la littérature	Etablissement de la classification ANDI (Aberrations of Normal Development and Involution). Elle classe les événements mammaires bénins en processus normal / aberration / pathologie, en fonction de la clinique, la physiopathologie et l'anatomopathologie. Le fibroadénome est décrit comme une aberration et la PAM comme une pathologie.
Courtillot C, Chakhtoura Z et al., JCEM 2010	Etude de cohorte prospective	Cohorte de 95 femmes ayant une PAM : - Age moyen $28,1 \pm 8,7$ ans - Âge moyen au diagnostic du 1 ^{er} FA : $21,1 \pm 6,6$ ans - Age moyen au diagnostic de la PAM : $25,5 \pm 8,8$ ans - Antécédent familial de cancer du sein : 34% - Antécédent familial de maladie bénigne mammaire : 39%
Grouthier V et al., Endocr Connect 2020	Etude observationnelle longitudinale	Suivi d'une cohorte de 72 patientes présentant une PAM : - Stabilité ou diminution en nombre dans 60% des cas. - Stabilité ou diminution en taille dans 80% des cas. - Le diagnostic tardif, la grossesse et les progestatifs sont associés à un effet bénéfique sur l'évolution de la PAM. - Progestatifs : * Acétate de chlormadinone : son utilisation est associée à une diminution de taille de $0,1 \pm 0,04$ mm par mois sur 10 ans ($p=0,02$) * Lynestrenol : son utilisation est associée à une diminution de taille de $0,2 \pm 0,03$ mm par mois sur 10 ans ($p<0,0001$) - Pas d'association pour les contraceptions oestroprogestative et microprogestative.
Organ CH et al., J Natl Med Assoc 1983	Etude rétrospective	Description de 70 patientes présentant des FA prouvés histologiquement : - Taille moyenne 2,8 cm. - 10% des femmes avaient une PAM. - 2/3 dans les quadrants externes. - 17% de récives - 57% avait un antécédent familial mammaire au 1 ^e degré.
Greenberg R et al., J Gen Intern Med 1998	Revue de la littérature	Description et prise en charge des FA. - L'examen clinique, la surveillance par échographie mammaire et la cytologie permettent d'avoir une approche conservatrice le plus souvent. - La dégénérescence en cancer est rare. - 10-16% de PAM

2 Diagnostic et evaluation initiale

2.1 Objectifs

2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

2.3 Circonstances de découvertes

Breast multiple fibroadenomas AND humans: 314

Breast multiple fibroadenomas AND review: 26

Nombre de publications retenues : 6

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Stachs A et al., Dtsch Arztebl Int 2019	Revue de la littérature	Revue des différentes pathologies bénignes du sein chez la femme.
Singh S et al., BMJ Case Rep 2013	Case report	Description d'une patiente de 28 ans présentant de multiples fibroadénomes dans le sein droit et dans des glandes mammaires axillaires (confirmation histologique).
Schneider et al., Gynecol Obstet Invest 1997	Case-report	Description du cas d'une patiente de 25 ans, présentant une augmentation de taille unilatérale du sein, sur fibroadénomes multiples géants unilatéraux (confirmation histologique).
Baxi M et al., Eur J Surg 2000	Case-report	Description d'une patiente de 16 ans présentant des fibroadénomes juvéniles géants, révélés par une augmentation progressive de la taille des seins, puis leur déformation (confirmation histologique).
Zhang RR et al., Breast Cancer (Auckl) 2012	Case-report	Description d'une patiente de 20 ans avec 29 fibroadénomes situés dans les seins et dans une glande mammaire axillaire gauche avec dilatation veineuse sous-cutanée (confirmation histologique). Elle avait eu 5 ans plus tôt l'exérèse d'1 fibroadénome.
Kaur N et al., J Pediatr Adolesc Gynecol 2015	Case-report	Description d'une patiente de 15 ans ayant des masses mammaires bilatérales, douloureuses, ayant augmenté de taille en 6 mois. Prise en charge par mastectomie bilatérale. Il s'agissait de multiples fibroadénomes juvéniles bilatéraux et dans les creux axillaires (confirmation histologique). Récidive sous forme d'1 fibroadénome 5 mois après la reconstruction mammaire différée.

2.4 Evaluation clinique

Breast multiple fibroadenomas AND humans: 314

Breast multiple fibroadenomas AND review: 26

Nombre de publications retenues : 23

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Stachs A et al., Dtsch Arztebl Int 2019	Revue de la littérature	Revue des différentes pathologies bénignes du sein chez la femme.
Duflos C et al., Endocr Dev 2012	Revue de la littérature	Revue des différentes pathologies mammaires chez les adolescentes.
Courtillot C, Chakhtoura Z et al., JCEM 2010	Etude de cohorte prospective	Cohorte de 95 femmes ayant une PAM : - Age moyen $28,1 \pm 8,7$ ans - Âge moyen au diagnostic du 1^{er} FA : $21,1 \pm 6,6$ ans - Age moyen au diagnostic de la PAM : $25,5 \pm 8,8$ ans - Antécédent familial de cancer du sein : 34% - Antécédent familial de maladie bénigne mammaire : 39%
Panda KM et al., Int J Surg, 2014	Case-report	Description d'une patiente de 46 ans ayant constaté des nodules mammaires bilatéraux apparus 1 an auparavant. L'exploration chirurgicale retrouve 17 fibroadénomes à droite et 10 à gauche, sans atypie ni malignité. Dans la famille, la sœur a été opérée d'un unique fibroadénome.
Zhang RR et al., Breast Cancer (Auckl) 2012	Case-report	Description d'une patiente de 20 ans avec 29 fibroadénomes situés dans les seins et dans une glande mammaire axillaire gauche avec dilatation veineuse sous-cutanée (confirmation histologique). Elle avait eu 5 ans plus tôt l'exérèse d'un fibroadénome.
Paepke S et al., Breast Care (Basel) 2018	Revue de la littérature	Revue des différentes pathologies bénignes du sein chez la femme.
Rao S et al., J Cancer Res Ther 2010	Case report	Description d'une patiente de 30 ans sans antécédent personnel ni familial notable, avec une masse principale et de multiples nodules plus petits du sein droit. L'échographie et la mammographie étaient en faveur de fibroadénomes multiples. Après plusieurs ponctions, microbiopsies, et tumorectomies, la patiente a bénéficié d'une mastectomie droite totale avec curage axillaire. L'examen histologique retrouvait de multiples fibroadénomes et des foyers de carcinome canalaire in situ et infiltrant, ainsi qu'un ganglion axillaire métastatique.
Tan PH et al., Modern Pathology 2021	Revue de la littérature	Les lésions dites bénignes du sein comprennent avant tout le fibroadénome mais aussi certaines formes de tumeurs phyllodes. Dans cette revue générale, le diagnostic anatomo-pathologique des fibroadénomes et des tumeurs phyllodes est rediscuté. Des nouveaux mécanismes moléculaires

		intervenant dans la transition bénin-malin sont aussi discutés.
Naraynsingh V et al., Postgrad Med J 1985	Case-report	Description de 3 sœurs ayant chacune des fibroadénomes multiples, opérés, diagnostiqués à 22, 24 et 28 ans. Pas de fibroadénome chez les 4 autres sœurs
Cecilia J Im et al., BMC Women's Health 2021	Case report	Description d'une patiente de 18 ans avec multiples fibroadénomes bilatéraux. Aucune histoire familiale associée. Des études génétiques ont été menées et ont permis l'identification d'une mutation fonctionnelle du gène PTEN (phosphatase and tensin Homolog). ; ce variant est associé à un risque de développer un cancer du sein et est fréquemment retrouvé chez patientes avec maladie de Cowden. Ce cas clinique suggère qu'en présence de tableau atypique de polyadénomatose mammaire à révélation très précoce et avec fibroadénomes de très grande taille (ici jusqu'à 4 cm) des études génétiques plus poussées sont nécessaires.
Baildam AD et al., Br J Surg 1996	Étude de cohorte rétrospective	39 femmes de moins de 55 ans, transplantées rénales depuis au moins 1 an. Évaluation mammaire (clinique et échographie) systématique au cours de leur consultation de routine en néphrologie. Parmi les 29 femmes ayant reçu de la Ciclosporine pendant au moins 6 mois : - 13 femmes avaient au moins 1 fibroadénome. Ce diagnostic n'était pas connu chez 11 femmes - FA multiple chez 10 femmes - FA bilatéraux chez 1 femme - Au moins 5 FA chez 5 femmes - Pas de lien avec la dose, la concentration plasmatique, ni la durée du traitement par Ciclosporine Parmi les 10 femmes n'ayant jamais reçu de Ciclosporine, aucun cas de fibroadénome.
Campbell A et al., J Surg Res 1998	Étude de cohorte prospective	80 femmes pré-ménopausées, ayant eu une transplantation cardiaque, pulmonaire, ou cardio-pulmonaire. Toutes avaient reçu de la ciclosporine, de l'azathioprine et des stéroïdes. Toutes ont été examinées par des chirurgiens sénologiques : - 5 patientes ont développé des fibroadénomes (confirmation histologique) - Dont 4 avaient des fibroadénomes multiples

Cyrlak D et al., Radiographics, 1999	Case-report	Description d'une patiente de 28 ans sans antécédent sénologique, ayant présenté un doublement de la taille de sa poitrine 1 an après une transplantation rénale, sous Ciclosporine et stéroïdes. En 6 mois de surveillance, plusieurs masses avaient doublé ou triplé de taille. Echographie, mammographie puis biopsie confirment le diagnostic de fibroadénomes multiples géants bilatéraux.
Muttarak M et al., Australas Radiol 2001	Case-report	Description d'une patiente de 31 ans transplantée rénale, sans antécédent sénologique, ayant reçu de la ciclosporine à 5 mg/kg/jour. A 3 mois de traitement : apparition d'une masse du sein droit. A 6 mois de traitement : augmentation en taille de la masse à droite, et apparition de plusieurs masses dans les 2 seins. Biopsie en faveur d'un fibroadénome Après 2.5 ans de suivi : augmentation en taille et en nombre des masses, aspect radiologique typique de fibroadénomes Arrêt de la ciclosporine, remplacé par du Cellcept, permettant une stabilisation en taille des fibroadénomes.
Stefenon C et al., Breast J 2002	Case-report	Description d'une patiente de 37 ans mise sous Ciclosporine, Cellcept et Prednisone, puis transplantée (rein et pancréas). Au début du traitement : échographie mammaire retrouvant un surcroît de densité du sein droit sans masse. Sous traitement, apparition progressive de 12 fibroadénomes dans les 2 seins après la transplantation. Neuf mois après arrêt de la Ciclosporine, il ne restait plus que 8 fibroadénomes.
Singh S et al., BMJ Case Rep 2013	Case report	Description d'une patiente de 28 ans présentant de multiples fibroadénomes dans le sein droit et dans des glandes mammaires axillaires (confirmation histologique).
Kaur N et al., J Pediatr Adolesc Gynecol 2015	Case-report	Description d'une patiente de 15 ans ayant des masses mammaires bilatérales, douloureuses, ayant augmenté de taille en 6 mois. Prise en charge par mastectomie bilatérale. Il s'agissait de multiples fibroadénomes juvéniles bilatéraux et dans les creux axillaires (confirmation histologique). Récidive sous forme d'1 fibroadénome 5 mois après la reconstruction mammaire différée.

Courtillot et al., J Mammary Gland Biol Neoplasia 2005	Revue de la littérature	Revue des différentes pathologies bénignes du sein chez la femme.
Schneider B et al., Gynecol Obstet Invest 1997	Case-report	Description du cas d'une patiente de 25 ans, présentant une augmentation de taille unilatérale du sein, sur fibroadénomes multiples géants unilatéraux (confirmation histologique).
Amshel et al., Breast J 2001	Case-report	Description d'une patiente de 15 ans ayant constaté l'apparition d'une masse dans son sein droit, en début de grossesse. Pas d'évolution en taille durant la grossesse. Biopsie puis exérèse après l'accouchement, retrouvant 11 fibroadénomes du sein droit. L'échographie du sein gauche était normale.
Baxi, et al., Eur J Surg 2000	Case-report	Description d'une patiente de 16 ans présentant des fibroadénomes juvéniles géants, révélés par une augmentation progressive de la taille des seins, puis leur déformation (confirmation histologique).

2.5 Evaluation paraclinique

2.5.1 Radiologique

Nombre de publications retenues : 11

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Daraï E et al., Recommandations pour la pratique clinique des tumeurs bénignes du sein (CNGOF), France 2015	Recommandations de pratiques cliniques	Recommandations de prise en charge des tumeurs bénignes du sein.
Santen RJ, NEJM 2005	Revue de la littérature	Analyse des différents types de pathologies mammaires bénignes ; leur évaluation clinique et comment gérer la douleur ; discussion des attitudes thérapeutiques et discussion des options thérapeutiques pour prévenir la progression vers le cancer du sein
Carty NJ et al. Ann R Coll Surg Engl. 1995	Revue de la littérature	Indication d'une surveillance ou d'une chirurgie chez 70 patientes présentant un adénofibrome biopsié : 8 (32%) ont augmenté de taille (mediane 5 mm, 2-12mm).
Sawa M et al., Jpn J Radiol 2010	Revue de littérature	Intrérêt de l'utilisation IRM avec injection pour aider au diagnostic différentiel d'une masse mammaire : Le temps d'acquisition après injection au gadolinium a permis de distinguer l'origine bénigne de la lésion.

Gordon PB et al. RSNA 2003	Etude prospective	Suivi échographique de 1070 femmes avec diagnostic d'adénofibrome sur une cytoponction : Augmentation acceptable de taille de 20% à 6 mois
Boerner S et al., Cancer Cytopathology 1999	Etude retrospective	Déterminer les performances diagnostiques de la cytoponction d'une masse non palpable de morphologie bénigne en association à un suivi échographique 1639 (1885 masses cytoponctionnées) Taux de faux négatifs : 3.7 %
Hubbard JL, et al., Clinical Journal of surgery 2015	Etude retrospective	Déterminer les critères qui nécessitent une résection chirurgicale chez 723 patientes ayant un diagnostic d'adénofibrome en microbiopsie 42 (6%) patientes ont eu un diagnostic final différent incluant notamment 25 tumeurs phyllodes Indications suggérées de chirurgie : âge > 35 ans, masse immobile ou mal limitée, taille > 2.5 cm, biopsie indéterminée
Aslam HM, et al. Diagn Pathol 2013	Etude transversale menée entre 2010 et 2012 au Pakistan	Evaluer les différentes pathologies mammaires en fonction des plaintes de 254 patientes, prévalence de la douleur suivant le type histologique. La plupart des patientes se plaignant de douleurs mammaires avaient un fibroadénome (63,2%) tout comme les patientes se plaignant de l'existence d'une masse mammaire (72,8%)
Kuijper A et al. Histopathology of fibroadenoma of the breast. 2001	Etude descriptive retrospective	Série histologique de 396 fibroadénomes du sein décrivant les lésions associées i.e. hyperplasie épithéliale (dans 32,3%) et carcinome in situ (dans 2,0 %). Aucun carcinome invasif n'était présent dans cette série. Les lésions connues à risque élevé dans et autour des fibroadénomes du sein surviennent fréquemment et principalement chez les patientes de plus de 35 ans. Ces résultats peuvent avoir des conséquences sur la prise en charge clinique d'un sous-groupe de patients atteints de fibroadénome
Courtillot C, Chakhtoura Z et al, JCEM 2010	Etude de cohorte prospective	Cohorte de 95 femmes ayant une PAM : - Age moyen $28,1 \pm 8,7$ ans - Âge moyen au diagnostic du 1 ^{er} FA : $21,1 \pm 6,6$ ans - Age moyen au diagnostic de la PAM : $25,5 \pm 8,8$ ans - Antécédent familial de cancer du sein : 34% - Antécédent familial de maladie bénigne mammaire : 39%
Wiratkapun C et al., Diagnostic and Interventional Radiology 2014	Etude descriptive retrospective	Identifier les facteurs permettant de distinguer les tumeurs phyllodes des fibroadénomes pour les lésions ayant un diagnostic anapath sur microbiopsie de lésion fibroépithéliale, 200 patientes (213 lésions) Facteurs devant faire suspecter une phyllode : .masse palpable .masse douloureuse .augmentation de volume à l'examen clinique . présence de microkystes dans la masse . présence d'une fente dans la masse

2.5.2 Anato-mo-pathologique

Nombre de publications retenues : 12

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Courtillot C, Chakhtoura Z et al., JCEM 2010	Etude de cohorte prospective	Cohorte de 95 femmes ayant une PAM : - Age moyen $28,1 \pm 8,7$ ans - Âge moyen au diagnostic du 1^{er} FA : $21,1 \pm 6,6$ ans - Age moyen au diagnostic de la PAM : $25,5 \pm 8,8$ ans - Antécédent familial de cancer du sein : 34% - Antécédent familial de maladie bénigne mammaire : 39%
Wiratkapun C et al., Diagnostic and Interventional Radiology 2014	Etude descriptive retrospective	Identifier les facteurs permettant de distinguer les tumeurs phyllodes des fibroadénomes pour les lésions ayant un diagnostic anapath sur microbiopsie de lésion fibroépithéliale, 200 patientes (213 lésions) Facteurs devant faire suspecter une phyllode : .masse palpable .masse douloureuse .augmentation de volume à l'examen clinique . présence de microkystes dans la masse . présence d'une fente dans la masse
Hartman LC et al., NEJM 2005	Etude retrospective	Identifier le risque de cancer du sein chez les patientes ayant un antécédent de lésion mammaire bénigne 9087 femmes . 67 % lésions non proliférantes . 30% lésions proliférantes sans atypie . 4% hyperplasie atypique - Taux de cancer du sein chez les patientes ayant un antécédent de diagnostic de lésion mammaire bénigne versus population générale -Risque relatif de cancer: 1.56 (IC 95%1.45-1.68) RR 1.27 (IC 95% : 1.15-1.41) pour le sous groupe des lésions non prolifératives
Dupont WD et al., NEJM 1994	Etude retrospective cohorte suivie pendant 18 ans	Série consécutive de patients atteints de fibroadénome (diagnostiqués entre 1950 et 1968) avec suivi pour 1835 patients. Après comparaison avec 2 groupes témoins, le taux de cancer du sein invasif était 2,17 fois plus élevé chez les patientes atteintes de fibroadénome que chez les témoins. Le risque relatif passait à 3,10 chez les patients atteints de fibroadénomes complexes et restait élevé pendant des décennies après le diagnostic. Cette étude souligne donc que le fibroadénome est un facteur de risque à long terme du cancer du sein. Le risque est accru chez les femmes présentant des fibroadénomes complexes, une maladie proliférative ou des antécédents familiaux de cancer du sein.
Grouthier V, Medecine	Etude descriptive	Description de l'évolution sur 5 ans des

humaine et pathologie 2015		fibroadénomes de patientes suivies pour une PAM 243 patientes Plus l'âge de découverte de la PAM est tardif et plus la taille et le nombre de FA est petit
Santen RJ et al., NEJM 2005	Revue de la littérature	Analyse des différents types de pathologies mammaires bénignes ; leur évaluation clinique et comment gérer la douleur ; discussion des attitudes thérapeutiques et discussion des options thérapeutiques pour prévenir la progression vers le cancer du sein
Daraï E et al., Recommandations pour la pratique clinique des tumeurs bénignes du sein (CNGOF), France, 2015	Recommandations de bonnes pratiques	Recommandations de prise en charge des tumeurs bénignes du sein.
Dent DM et al., World J Surg, 1989	Revue	Analyse clinique et histologique de 321 lésions du sein ; place de la cytologie qui permet avec une grande sensibilité (87%) et spécificité (76%) de distinguer un FA d'une autre lésion mammaire bénigne
Littrup PJ et al., RSNA 2005	Etude prospective	Evaluer le protocole de congélation, imagerie et le résultat clinique 29 patientes (42 FA) Cryoablation de 42 FA puis suivi par échographie à 1, 3, 6 et 12 mois Volume post-cryoablation Diminution de volume de 4.2 cm ³ +/- 4.7 DS à 0.7 cm ³ +/- 0.8 DS à 12 mois de suivi (73% de réduction, p<.001)
Cant PJ et al., Br J Surg 1995	Etude prospective non randomisée	99 femmes (273 masses mammaires) Surveillance échographique versus chirurgie : Taille des lésions lors d'un suivi échographique sur 5 ans Disparition de 38% des fibroadénomes, 15 % de stabilité. 26% de chirurgie 21 % de perdus de vue Pas de différence d'évolutivité entre les lésions uniques et les lésions multiples
Sklair Levy et al., AJR Am J Roentgenol 2008	Etude descriptive	Sur 401 FA analysés en anatomo-pathologie, 63 se sont avérés complexes, décrits le plus souvent chez la femme plus âgée, sans transformation maligne plus importante après 2 ans de suivi
Dowlatshahi K et al., Breast J 2010	Serie de cas	Evaluer le résultat clinique d'ablation percutanée par laser sur FA 2 patientes (3FA) Suivi clinique et échographique sur 6 et 8 ans de 3 FA de 1.9, 2.5 et 2.6 cm Diminution de 40 et 50% en taille des FA
Teh HS et al., Breast J 2010	Serie de cas	Evaluer le résultat clinique d'ablation percutanée par radiofréquence sur FA mammaires 2 2 patientes Radiofréquence sur 2 FA de 30 et 23 mm Suivi en IRM et clinique Regression complète de la lésion en IRM Bonne tolérance Persistance d'une masse palpable (cystostéatonécrose)

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

3.3 Chirurgie

Nombre de publications retenues : 3

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Cant PJ et al., British J of Surgery 1995	Etude rétrospective	99 patientes 56 : 1 seul FA chirurgie après 10 mois de surveillance 43 : plusieurs FA chirurgie à 38 mois de Surveillance
Hubbard JL et al., Am J Surg 2015	Etude rétrospective	723 patientes recherche critères de prise en charge chirurgicale 681 patientes (94%) FA 42 patientes (6%) 23 tumeurs phyllodes , 2 tumeurs phyllodes malignes , 1 hyperplasie atypique , 1 papillome Aucun cancer Patientes opérées : plus de 35 ans , tumeur fixe de plus de 25 mm.
Grouthier V, Medecine humaine et pathologie 2015	Etude prospective	60 patientes 36 patientes opérées 55 nodules enlevés Taille moyenne 22 mm 2 cancers : 1 cancer lobulaire à 46 ans et 1 cancer infiltrant à 37 ans : chacune avait un antécédent familial de cancer du sein et un fibroadénome connu

3.4 Traitement radiologique

Nombre de publications retenues : 10

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Daraï E et al., Recommandations pour la pratique clinique des tumeurs bénignes du sein (CNGOF), France 2015	Recommandations de bonnes pratiques	Recommandations de prise en charge des tumeurs bénignes du sein.
Sperber et al., Arch Surg Chic 2003	Prospective	Mesurer les performances diagnostiques d'une macrobiopsie (Macrobiopsie-exérèse de masses évocatrices de fibroadénomes sur le

		bilan radiologique standard) 52 femmes (56 lésions) suivi à court terme : 100% des lésions de moins de 1.5 cm ont été complètement excisées. En cas d'excision incomplète, un suivi échographique est indiqué
Grady I et al., Breast J 2008,	Prospective	Suivi à long terme des patientes ayant bénéficié d'une macrobiopsie exérèse d'un fibroadénome 62 femmes (69 fibroadénomes) Macrobiopsie exérèse de FA compris entre 0.4 et 3 cm Evaluation à 6 mois et ultérieurement si possible 8/52 (15%) recidives, toutes asymptomatiques ; 33% de récidive à 59 mois Toutes les récurrences sont survenues pour des lésions > 2 cm.
Nurko J et al., Am J Surg 2005	Prospective	Evaluer le suivi à 6 mois et 12 mois des patientes ayant eu une cryoablation pour fibroadénome 444 fibroadénomes Pour les FA de moins de 2 cm, pas de masse palpable résiduelle. 78% des FA de plus de 2 cm sont tjrs palpables après cryoablation
Kaufman CS et al., Breast J 2005	Prospective non randomisée	Evauation à long terme (2-3 ans) de FA traités par cryoablation 37 FA Surveillance post cryoabalation pendant 2 à 3 ans (mediane 2.6 ans) / Caractère palpable / Taille de la lésion / Satisfaction : 16% des FA restent palpables 97% des patientes et medecins sont satisfaits de la procédure sur le long terme
Littrup PJ et al., RSNA 2005	Etude prospective	Evaluer le protocole de congélation, imagerie et le résultat clinique 29 patientes (42 FA) Cryoablation de 42 FA puis suivi par échographie à 1, 3, 6 et 12 mois Volume post-cryoablation Diminution de volume de 4.2 cm3 +/- 4.7 DS à 0.7 cm3 +/-0.8 DS à 12 mois de suivi (73% de reduction, p<.001)
Kovatcheva R et al., J Ther ultrasound 2015	Multicentrique prospective	Evaluer le resultat clinique et la sécurité d'une thermoablation par technique d'HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) sur des FA 42 patientes (51 FA) HIFU échoguidée d'adénofibromes préalablement confirmés histologiquement par microbiopsie Réduction de volume en échographie Aspect de la cicatrice Reduction significative de volume progressive, à 1 an : 72.5%+/- 16.7%, p<0.001 Brulure avec cicatrice chéloïde chez 3/42 patientes
Dowlatsahi K et al. Breast J 2010	Serie de cas	Evaluer le résultat clinique d'ablation percutanée par laser sur FA 2 patientes (3FA)

		Suivi clinique et échographique sur 6 et 8 ans de 3 FA de 1.9, 2.5 et 2.6 cm Diminution de 40 et 50% en taille des FA
Peek MCL et al., Int J Hyperthermia 2016	Etude prospective non randomisée	Vingt-deux patientes avec FA ont été traitées par HIFU
Teh HS et al., Breast J 2010	Serie de cas	Evaluer le résultat clinique d'ablation percutanée par radiofréquence sur FA mammaires 2 2 patientes Radiofréquence sur 2 FA de 30 et 23 mm Suivi en IRM et clinique Regression complète de la lésion en IRM Bonne tolérance Persistance d'une masse palpable (cytostéatonécrose)

3.5 Traitement médical

Multiple fibroadenomas AND Treatment : 7

Multiple fibroadenomas AND Progestins : 1

Fibroadenoma AND hormonal treatment : 5

Nombre de publications retenues : 2

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Grouthier V et al., Endocr Connect 2020	Etude observationnelle longitudinale	Suivi d'une cohorte de 72 patientes présentant une PAM : - Stabilité ou diminution en nombre dans 60% des cas. - Stabilité ou diminution en taille dans 80% des cas. - Le diagnostic tardif, la grossesse et les progestatifs sont associés à un effet bénéfique sur l'évolution de la PAM. - Progestatifs : * Acétate de chlormadinone : son utilisation est associée à une diminution de taille de 0,1+/-0,04 mm par mois sur 10 ans (p=0,02) * Lynestrenol : son utilisation est associée à une diminution de taille de 0,2+/-0,03 mm par mois sur 10 ans (p<0,0001) - Pas d'association pour les contraceptions oestroprogestative et microprogestative.
Weill A et al., B MJ, 2021	Recommandations	Acétate de nomégestrol/acétate de chlormadinone et risque de méningiome : recommandations d'utilisation et de suivi des patientes.

4 Suivi à long terme

4.1 Objectifs

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

4.3 Evolution

Breast multiple fibroadenomas AND humans: 314

Breast multiple fibroadenomas AND review: 26

Nombre de publications retenues : 6

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Duflos C et al., Endocr Dev 2012	Revue de la littérature	Revue des différentes pathologies mammaires chez les adolescentes. Les fibroadénomes augmentent habituellement en taille durant les 6-12 premiers mois, puis restent stables ou diminuent, voire disparaissent.
Grouthier V et al., Endocr Connect 2020	Étude de cohorte longitudinale	Suivi d'une cohorte de 72 patientes présentant une PAM. Durée moyenne de suivi : 7.6 ans. - 60% de stabilité ou diminution du nombre, 40% d'augmentation - 80% de stabilité ou diminution en taille, 20% d'augmentation En cas de tumorectomie (doute clinique ou radiologique) : 88.3% de fibroadénome et 9% de tumeur phyllode
Cant PJ et al., British J of surgery 1995	Etude rétrospective	99 patientes 56 : 1 seul FA chirurgie après 10 mois de surveillance 43 : plusieurs FA chirurgie à 38 mois de surveillance
Organ et al., J Natl Med Assoc 1983	Etude rétrospective	Cohorte de 70 patientes avec fibroadénomes ou polyadénomatoïse mammaire. En cas de récurrence, celle-ci était unique ou multiple, uni ou bilatérale.
Williamson ME et al., Ann R Coll Surg Engl 1993	Case-report	Description d'une patiente de 18 ans ayant 2 et 1 fibroadénomes dans chaque sein, réséqués. Au cours du suivi pendant 10 ans, de nouveaux fibroadénomes sont apparus, certains ont été opérés, d'autres ont été surveillés et ont augmenté en taille, d'autres ont diminué en taille. Lors de la dernière évaluation, elle

Ismail S et al., J Med Case Rep 2019	Case-report	avait 19 fibroadénomes en place. Description d'une patiente âgée de 17 ans initialement, opérée à 4 reprises pour des fibroadénomes multiples récidivants. 1. Première chirurgie de 5 masses du sein gauche. Diagnostic histologique de fibroadénomes juvéniles multiples. 2. Deuxième chirurgie 1 an plus tard : 5 masses du sein gauche et 1 masse du sein droit. Diagnostic histologique de fibroadénomes cellulaires sans atypie. 3. Troisième chirurgie quelques mois plus tard : masse de 15 cm du sein gauche. Diagnostic histologique d'un fibroadénome géant cellulaire sans atypie. Dernière chirurgie 6 mois plus tard : plusieurs masses opérées. Diagnostic histologique de plusieurs fibroadénomes cellulaires, et d'une tumeur phyllode de haut grade (cystosarcome phyllode). Pas de métastase. Radiothérapie adjuvante puis surveillance.
--------------------------------------	-------------	---

4.5 Examens complémentaires

Breast multiple fibroadenomas AND humans: 314

Breast multiple fibroadenomas AND review: 26

Nombre de publications retenues : 4

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Grouthier V et al., Endocr Connect 2020	Étude de cohorte longitudinale	Suivi d'une cohorte de 72 patientes présentant une PAM. Durée moyenne de suivi : 7.6 ans. En échographie : - 59% de stabilité ou diminution du nombre - 83% de stabilité ou diminution en taille En IRM : - 59% de stabilité ou diminution du nombre - 80% de stabilité ou diminution en taille
Harvey et al., ACR appropriateness criteria palpable breast masses. J Am Coll Radiol JACR. 2013	Avis experts	Determiner les critères cliniques et d'imagerie permettant de classer une lésion selon l'ACR
Daraï E et al., Recommandations pour la pratique clinique des tumeurs bénignes du sein (CNGOF), France, 2015	Recommandations de bonnes pratiques	Recommandations de prise en charge des tumeurs bénignes du sein.
Gordon PB et al., Radiology, 2003	Etude prospective	Connaitre l'augmentation de volume acceptable d'un adénofibrome afin de poser l'indication d'une cytoponction

		1070 femmes avec diagnostic d'adénofibrome sur une cytoponction Augmentation acceptable de taille de 20% à 6 mois
--	--	--

4.6 Contraception

Multiple fibroadenomas AND contraception OR progestins OR combined contraceptives: 1

Fibroadenomas AND contraception OR progestins OR combined contraceptives: 35

Nombre de publications retenues : 5

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Grouthier V et al., Endocr Connect 2020	Etude observationnelle longitudinal	Suivi d'une cohorte de 72 patientes présentant une PAM : - Stabilité ou diminution en nombre dans 60% des cas. - Stabilité ou diminution en taille dans 80% des cas. - Le diagnostic tardif, la grossesse et les progestatifs sont associés à un effet bénéfique sur l'évolution de la PAM. - Progestatifs : * Acétate de chlormadinone : son utilisation est associée à une diminution de taille de 0,1+/-0,04 mm par mois sur 10 ans (p=0,02) * Lynestrenol : son utilisation est associée à une diminution de taille de 0,2+/-0,03 mm par mois sur 10 ans (p<0,0001) - Pas d'association pour les contraceptions oestroprogestative et microprogestative.
Rohan TE et al., Int J Cancer 1999	Etude de cohorte ancillaire de la National Breast Screening Study (étude randomisée contrôlée)	2116 femmes présentant une maladie bénigne du sein, 5338 témoins. La contraception orale n'était pas associée à une augmentation de risque. Elle était associée à une diminution de risque de maladie bénigne du sein non proliférative IRR 0,64 (IC 95% 0,47-0,87).
Vessey M et al., Contraception 2007	Etude observationnelle	17.032 femmes utilisant une contraception, dont 2196 présentant une pathologie bénigne du sein (185 avaient des FA confirmés par une cytologie ou des biopsies). La contraception oestroprogestative (quel que soit la dose d'œstrogène) ou progestative n'était pas associée à une augmentation de risque d'avoir un FA, quel que soit la durée d'utilisation.
Charreau I et al., Eur J Cancer Prev 1994	Etude cas-témoin	226 femmes présentant une maladie bénigne du sein prouvée histologiquement, 382 témoins. La contraception oestroprogestative (quel que soit la dose d'œstrogène) : - était associée à une diminution de

		risque d'avoir une pathologie mammaire bénigne avant une grossesse, quel que soit la durée d'utilisation. - aucune différence n'était observée après une grossesse, quel que soit la dose d'œstrogène ou la durée d'utilisation.
Canny PF et al., Am J Epidemiol 1988	Etude cas-témoin	251 femmes ayant un FA biopsié, 1081 témoins. La contraception orale était associée à une diminution de risque d'avoir un FA avant 45 ans (OR 0,57 ; IC 95% 0,42-0,79). Pas de différence entre les groupes après 45 ans (OR 1,65 ; 0,58-4,68).

4.7 Grossesse et allaitement

Nombre de publications retenues : 10

Source Référence article	Méthodologie Gradation	Commentaires et résultats
Grouthier V et al., Endocr Connect, 2020	Etude de cohorte observationnelle prospective longitudinale	Suivi d'une cohorte de 72 patientes présentant une PAM : - Stabilité ou diminution en nombre dans 60% des cas. - Stabilité ou diminution en taille dans 80% des cas. - Le diagnostic tardif, la grossesse et les progestatifs sont associés à un effet bénéfique sur l'évolution de la PAM. - Association bénéfique en nombre : allaitement / en taille : âge plus élevé lors du 1er diagnostic de FA multiples, antécédants familiaux de cancer du sein, obésité, grossesse, allaitement, progestatifs (Lynestrenol, Acétate de Chlormadinone)
Yu H et al., Am J Epidemiol 1992	Etude descriptive	Evaluation des facteurs de risque de fibroadénome 117 patientes avec un diagnostic de fibroadénome Le risque de FA diminue avec le nombre de grossesse
Kermarrec E et al., Imagerie de la femme, 2020	Revue de littérature	Sensibiliser les médecins aux risques et à la sécurité des examens d'imagerie mammaire pendant la grossesse et l'allaitement
Diflorio-Alexander RM et al., ACR, 2018	Recommandations de bonne pratique	Déterminer la place des différents examens diagnostics et prélèvements dans la prise en charge de la femme enceinte ou l'allaitante
Robbins J et al., AJR 2011	Retrospectif	Déterminer les performances de la mammographie et échographie pendant la grossesse et l'allaitement sur 155 femmes enceintes ou allaitantes 164 lésions dont 4 malignes 82% des lésions ont eu une histologie

		ou un suivi > 12 mois - Classification Birads des lésions malignes Toutes les lésions malignes avaient bien été classées Birads 4 ou 5 par au moins une des deux modalités soit une sensibilité de 100%. La spécificité de la mammo était de 93% et celle de l'écho était de 86%
Gordon PP et al., Radiology, 2003	Etude prospective	Connaitre l'augmentation de volume acceptable d'un adénofibrome afin de poser l'indication d'une cytoponction 1070 femmes avec diagnostic d'adénofibrome sur une cytoponction Suivi échographique. Modification de taille en échographie Augmentation acceptable de taille de 20% à 6 mois
Vashi R et al., Am J Roentgenol 2013	Revue Générale	Etat des lieux de changements clinique, histologique et radiologique du sein normal et des pathologies mammaires bénignes pendant la grossesse et l'allaitement
Hartman LC et al., NEJM 2005	Etude retrospective	Identifier le risque de cancer du sein chez les patientes ayant un antécédent de lésion mammaire bénigne 9087 femmes . 67 % lésions non proliférantes . 30% lésions proliférantes sans atypie . 4% hyperplasie atypique - Taux de cancer du sein chez les patientes ayant un antécédent de diagnostic de lésion mammaire bénigne versus population générale - Risque relatif de cancer : 1.56 (IC 95% 1.45-1.68) RR 1.27 (IC 95% : 1.15-1.41) pour le sous groupe des lésions non prolifératives
Strizek B et al., Radiology 2015	Etude de cas	Evaluer les effets sur les fœtus d'une exposition au champ magnétique après une IRM 1.5 Tesla 751 nouveaux nés exposés comparés à 10042 nouveaux nés non exposés - Evaluation auditive et pondérale à la naissance Pas d'effet négatif de l'IRM sur l'audition et le poids à la naissance
Ray JG et al., JAMA 2016	Rétrospective	Evaluer la sécurité sur le long terme d'une exposition fœtale à une IRM lors du premier trimestre de grossesse 1737 fœtus exposés 1418451 fœtus non exposés - Survenue d'une mort fœtale in utéro ou néonatale. Survenue dans les 4 ans qui suivent la naissance de pathologies rhumatologiques, inflammatoires, cutanées - Augmentation non significative du risque de mort fœtale, de malformations congénitales, de néoplasie, de baisse d'acuité visuelle

		ou auditive pour une IRM sans injection. - Augmentation significative du risque de mort fœtale in utero, mort néonatale, de complications rhumatologiques, inflammatoires ou cutanées après IRM réalisée avec injection de gadolinium
--	--	--

4.9 Risque de cancer du sein

Cette revue de la littérature concernant la PAM et le risque de cancer du sein a été limitée par le nombre d'articles disponibles. En effet, il s'agit d'une maladie rare. Les études sur les fibroadénomes et le cancer du sein ont permis une approche plus globale mais la majorité était des cas rapportés, des revues de la littérature et des études rétrospectives. Il semblerait que les fibroadénomes soient associés à un sur-risque de cancer du sein, s'ils sont complexes, apparus à un âge plus avancé, avec atypies, d'évolution rapide, ou dans un contexte d'histoire familiale de cancer du sein. Indemne de cela, les fibroadénomes ont une évolution rassurante et une prise en charge conservatrice serait justifiée. Cependant, il demeure des incertitudes particulièrement concernant la PAM du fait de l'absence d'étude épidémiologie sur le long terme de cette maladie rare, qu'il faudrait mener.

Nombre de publications retenues : 4

Source Reference article	Méthodologie gradation	Commentaires et résultats
Dupont WD et al., NEJM 1994	Etude rétrospective multicentrique	N =2458 femmes avec un FA diagnostiqué. Suivi possible de 1835 cas et 1640 contrôles. Objectif : évaluer le lien entre le type histologique de FA et le risque de cancer du sein. Résultat principal : Augmentation du risque de cancer du sein à long terme chez les femmes ayant un FA de type complexe, associé à des antécédents familiaux ou une maladie proliférative. Risque de cancer du sein : - chez les porteuses de FA : RR 2.17 (IC 95% 1.5-3.2) - si FA complexe (adénose sclérosante, calcifications épithéliales, modifications papillaires apocrines) : RR 3.10 (IC 95% 1.9-5.1), persistant plus de 20 ans - si maladie bénigne proliférative adjacente au FA : RR 3.88 (IC 95%, 2.1-7.3) - si antécédents familiaux et FA complexe : RR 3.72 (IC 95% 1.4-10)
Nassar A et al., Breast Cancer Res Treat 2015	Etude de cohorte prospective	<u>Objectif principal</u> : évaluer le risque de cancer du sein associé aux FA, de manière globale et stratifiée sur le caractère complexe ou simple des FA. 9076 femmes : 6940 (76.5 %) sans FA, 1835 (20.2 %) avec simple FA; et 301 (3.3 %) avec complexe FA. <u>Résultats principaux</u> : - FA totaux : RR 1.60 (IC 95 %, 1.38–1.85) - Sans FA : RR 1.51 (IC 95%, 1.4-1.63) - FA complexe : RR 2.27 (IC 95%, 1.63-3.1) - FA simple : RR 1.49 (IC 95%, 1.26-1.74) Mais, dans les analyses secondaires avec stratification par type histologique, le risque de cancer du sein avec FA serait plutôt associé au degré de prolifération épithéliale (prolifération sans atypie ou hyperplasie atypique, soit à l'intérieur ou à côté du FA), que la seule présence de FA : - FA proliférative vs non prolif : RR 1.20 (95 % CI 0.97–1.45),

		- Prolifération sans hyperplasie atypique : RR 2.73 (95 % CI 1.99–3.66), - Hyperplasie Atypique : RR 4.07 (95 % CI 1.49–8.86; P\0.001) Dans les analyses stratifiées par le statut d'involution et l'absence d'atypie, le FA complexe n'est pas un marqueur de risque indépendant de cancer du sein. Le FA complexe ne confère pas de risque accru de cancer du sein au-delà d'autres caractéristiques histologiques établies.
Grouthier V et al., Endocr Connect 2020	Etude de cohorte observationnelle prospective longitudinale	Cohorte de 72 patientes avec PAM <u>Objectif principal</u> : déterminer l'évolution radiologique de la PAM et identifier les facteurs pouvant être associés positivement à son évolution, en particulier le traitement hormonal. <u>Résultat principal</u> : l'évolution de la PAM est proche de celle d'un FA unique. - Majorité de diminution ou stabilité en nombre : à l'écho 38/64 et à l'IRM 26/44 - Majorité de diminution en taille : à l'écho 53/64 et à l'IRM 35/44 <u>Résultats secondaires</u> : - Association bénéfique en nombre : allaitement / en taille : âge plus élevé lors du 1^{er} diagnostic de FA multiples, antécédent familiaux de cancer du sein, obésité, grossesse, allaitement, progestatifs (Lynestrenol, Acétate de Chlormadinone) - Association négative sur le nombre : antécédents familiaux de cancer du sein / sur la taille : aucun. Concernant le risque de cancer du sein : 2 cas de cancer du sein chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, mais pas de conclusion possible du fait du type d'étude avec cohorte jeune sans groupe témoin. Cependant, nécessité de confirmation histologique des FA atypiques et suivi échographique plus long des PAM que des FA du fait de la limitation de l'examen clinique.

Chakhtoura Z et al., J Clin Endocrinol Metab 2016	Etude multicentrique prospective	3 groupes de patientes : PAM (N=71), contrôle (N=496) et cancer du sein (N=119). 2 Souris transgéniques PRLR^{I146L} ou PRLR^{WT}. <u>Objectif principal</u> : évaluer le rôle potentiel du variant du récepteur à la prolactine avec gain de fonction dans la PAM et le cancer du sein avec une approche clinique et expérimentale. <u>Résultat principal</u> : pas de différence de prévalence des variants PRLR^{I146L} et PRLR^{I176V} entre les 3 groupes. L'expression de hPRLR^{I146L} n'a pas induit de tumeur mammaire chez la souris. Il n'existe donc pas d'association entre les variants du récepteur à prolactine PRLR^{I146L} et PRLR^{I176V}, et le cancer du sein ou la PAM. Cependant, il ne peut pas être exclue que cela contribue ou facilite le développement pathologique.
--	---	--

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Philippe Touraine, Centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares (Site constitutif, APHP - Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière Charles Foix - Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75651 Paris CEDEX 13).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Ph Touraine, endocrinologue, Centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares, Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Zeina Chakhtoura, gynécologue médicale, Centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares, Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Géraldine Cartron, gynécologue obstétricienne, CHU de Toulouse
- Dr Fatima Kebir-Seladji, anatomo-cyto-pathologiste, Sorbonne Université Médecine, Site Tenon, Paris
- Dr Nathalie Ly, gynécologue médicale, Centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares, Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Audrey Milon, radiologue, Sorbonne Université Médecine, Site Tenon, Paris
- Mme Isabelle Tejedor, Technicienne Etudes Cliniques, Centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares, Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière, Paris
- Pr Isabelle Thomassin-Naggara, radiologue, Sorbonne Université Médecine, Site Tenon, Paris
- Pr Charlotte Vaysse, chirurgien oncologue gynécologique, CHU de Toulouse

Relecteurs

- Pédiatres ou médecins de l'adolescente
Pr Michel Polak, Paris
Dr Catherine Pienkowski, Toulouse
- Gynécologues médicaux / Endocrinologues
Pr Geneviève Plu-Bureau, Paris
Pr Nathalie Chabbert-Buffet, Paris
Dr Lise Duranteau, Paris
Dr Maud Bidet, Rennes
Dr Sabrina Da Costa, Paris
Dr Perrine Ernoult, Toulouse
Dr Dominique Leroyer, Paris
- Sénologue

Dr Marc Espié, Paris

- Chirurgien

Pr Catherine Uzan, Paris

- Radiologue

Dr Yasmina Badachi, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, et de compétence

FIRENDO, Filière de Santé Maladies Rares Endocriniennes, <http://www.firendo.fr>

- Animateur : Pr Jérôme Bertherat
Bureau "FIRENDO", Hôpital Cochin
Service d'Endocrinologie, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 Paris

Centre de référence coordonateur des Pathologies Gynécologiques Rares, <http://hopital-necker.aphp.fr/pgpr/>

- Médecin coordonnateur : Pr POLAK Michel
Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris
Service d'Endocrinologie, Gynécologie et Diabétologie pédiatriques, 149 rue de Sèvres
75743 PARIS Cedex 15

Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques rares, sites constitutifs

- Médecin Coordonnateur : Pr TOURAINE Philippe
Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière
Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75651 Paris CEDEX 13
- Médecin Coordonnateur : Dr PIENKOWSKI Catherine
CHU Toulouse
Hôpital des enfants, Pédiatrie - Endocrinologie, génétique et gynécologie médicale, 330 avenue de Grande-Bretagne 31059 Toulouse CEDEX 12

Centres de Compétence des Pathologies Gynécologiques rares

- **Centre de compétence Amiens**
CHU Amiens Picardie - Médecine Pédiatrique & Médecine de l'Adolescent - POLE FEMME, COUPLE, ENFANT, Place Victor Pauchet 80800 Amiens France
- Centre de compétence Angers
CHU Angers - Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, 4 rue Larrey 49933 Angers CEDEX 9 France
- Centre de compétence Besançon
CHU Besançon - Hôpital Jean Minjoz, boulevard A.Fleming 25000 Besançon France
- Centre de compétence Bordeaux
CHU Bordeaux - GH Pellegrin - Hôpital des Enfants - Unité d'endocrinologie et de diabétologie de l'enfant et de l'adolescent, Place Amélie Raba Léon 33076 Bordeaux CEDEX France
- Centre de compétence Brest
CHU Brest - Hôpital de La Cavale Blanche - Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, Boulevard Tanguy Prigent 29610 Brest CEDEX France

- Centre de compétence Clermont-Ferrand
CHU Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied - Endocrinologie diabétologie, maladies métaboliques, 58 rue Montalembert 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 03 France
- Centre de compétence La Réunion - Saint-Pierre
CHU de Réunion - Site Sud, 97 Avenue du Président Mitterrand 97410 Saint-Pierre
- Centre de compétence Lille
CHRU Lille - Hôpital Jeanne-de-Flandre - Service de Pédiatrie-endocrinologie, Rue Eugène Avinée 59037 Lille CEDEX France
- Centre de compétence Marseille
P-HM - Hôpital de la Conception - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques Adulte, 147 Boulevard Baille 13385 Marseille CEDEX 5 France
- Centre de compétence Montpellier
CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier CEDEX 5 France
- Centre de compétence Nancy
CHU Nancy - Hôpital Brabois, Rue du Morvan 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy France
- Centre de compétence Nantes
CHU Nantes - Hôpital Mère et Enfant - Clinique médicale pédiatrique - Centre d'endocrinologie pédiatrique, 7 quai Moncousu 44093 Nantes CEDEX 1 France
- Centre de compétence Nice
CHU Nice - Hôpital L'Archet 2 - Département d'Endocrinologie-Diabétologie & Reproduction, 151 Route Saint Antoine de Ginestière 06200 Nice France
- Centres de compétence Paris et Ile de France
 - Hôpital Port-Royal-Cochin, Unité de Gynécologie médicale 123 Boulevard Port-Royal, 75014 Paris France
 - Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc 94270 Kremlin Bicêtre CEDEX France
 - Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil - Service de Gynécologie Obstétrique, 40 avenue de Verdun 94010 Créteil CEDEX
 - Institut Mutualiste Montsouris, Service de Gynécologie Obstétrique, 42 boulevard Jourdan 75014 Paris France
- Centre de compétence Reims
CHU Reims, Rue du Général Koenig 51092 Reims CEDEX France
- Centre de compétences Rennes
CHU Rennes - Hôpital Sud - Endocrinologie Pédiatrique, 16 Bd de Bulgarie 35033 Rennes CEDEX 2 France
- Centre de compétence Rouen
CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle - Département de Pédiatrie Médicale, 1 rue Germont 76031 Rouen France
- Centre de compétence Strasbourg
CHU Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil - Service d'endocrinologie, diabète, nutrition, 1 place de l'Hôpital 67091 Strasbourg CEDEX France
- Centre de compétence Tours
CHRU Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37044 Tours CEDEX 9 France

Références bibliographiques

- 1 Hugues LE, Br Med Bull. 1991 Apr;47(2):251-7.
- 2 Courtillot C, Chakhtoura Z, Bogorad R, Genestie C, Bernichtein S, Badachi Y, et al. Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast fibroadenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2010 95(1):271–9.
- 3 Grouthier V, Chakhtoura Z, Tejedor I, Badachi Y, Goffin V, Touraine P. Positive association between progestins and the evolution of multiple fibroadenomas in 72 women. Endocr Connect. 2020 9(6):570-57
- 4 C H Organ Jr, B C Organ Fibroadenoma of the female breast: a critical clinical assessment J Natl Med Assoc 1987;5(7):701-4.
- 5 Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O.J Management of breast fibroadenomas. Gen Intern Med. 1991;3(9):640-5.
- 6 Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(33-34):565-574.
- 7 Singh S, Mishra AK, Tewari S, Kumar S. BMJ Bilateral axillary masses mimicking as accessory breast with multiple fibroadenoma and bilateral gigantomastia in HIV-positive patient. Case Rep. 2013:bcr2013008563.
- 8 Schneider B, Laubenberger J, Kommoss F, Madjar H, Gröne K, Langer M. Multiple giant fibroadenomas: clinical presentation and radiologic findings. Sc. Gynecol Obstet Invest. 1997;43(4):278
- 9 M Baxi , A Agarwal, A Mishra, G Agarwal, S K Mishra. Multiple bilateral giant juvenile fibroadenomas of breast Eur J Surg, 2000 166 (10),:828-30.
- 10 Zhang RR, Bevan S, Sun P, Lu JZ, Peng Y. Unusual presentation of multiple fibroadenomas in bilateral breasts and axillary accessory breast. Breast Cancer (Auckl). 2012;6:95-9
- 11 Kaur N, Saini S, Somasekhar S, Gupta A.J Bilateral Florid Juvenile Fibroadenomas of the Breast in an Adolescent: A Rare Indication for Subcutaneous Mastectomy. Pediatr Adolesc Gynecol. 20128(5):e135-7
12. C Duflos, G Plu-Bureau, E Thibaud, F Kuttann Breast diseases in adolescents Endocr Dev 2012;22:208-22
- 13 Panda KM, Naik R.J Clin Diagn Res. A Clinicopathological Study of Benign Phyllodes Tumour of Breast with Emphasis on Unusual Features. 2016,10(7):EC14
- 14 Paepke S, Metz S, Brea Salvago A, Ohlinger R. Benign Breast Tumours - Diagnosis and Management. Breast Care (Basel). 201813(6):403-4
- 15 Rao S, Latha PS, Ravi A, Thanka J.J Ductal carcinoma in a multiple fibroadenoma: diagnostic inaccuracies. Cancer Res Ther. 200,6(3):38
- 16 Tan PH. Fibroepithelial lesions revisited: implications for diagnosis and management .Mod Pathol. 2021 34 (Suppl 1):15-37
- 17 Naraynsingh V, Raju GC Familial bilateral multiple fibroadenomas of the breast. Postgrad Med J. 1985 ;61(715):439-40.

- 18 Cecilia J Im , Ashlie Miller, Ronald Balassanian , Rita A Mukhtar Early onset, multiple, bilateral fibroadenomas of the breast: a case report BMC Womens Health; 2021 ;21(1):170
- 19 Baildam AD, Higgins RM, Hurley E, Furlong A, Walls J, Venning MC, Ackrill P, Mansel RE Cyclosporin A and multiple fibroadenomas of the breast.Br J Surg. 1996, 83(12):17
- 20 A Campbell , N Moazami, B A Ditkoff, E Kurtz, A Estabrook, F Schnabel
Short-term outcome of chronic immunosuppression on the development of breast lesions in premenopausal heart and lung transplant patientsSurg Res1988,;78(1):27-3
- 21 Cyrlak D, Pahl M, Carpenter Breast imaging case of the day. Multiple giant fibroadenomas associated with cyclosporin A therapy. SE.Radiographics. 1999;19(2):549
- 22 Muttarak M, Peh WC, Chaiwun B, Lumlertgul D Multiple bilateral giant fibroadenomas associated with cyclosporine A therapy in a renal transplant recipient.Australas Radiol. 2001 45(4):57-9
- 23 Caetano Stefenon C, de Oliveira Lima R, Gualandi Murad AL Cyclosporine and the development of multiple mammary nodules.Breast J. 2002, 8(3):177-9
- 24 Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V, Kuttenn F, Kelly PA, Touraine P.J Benign breast diseases. Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005,10(4):325-35
- 25 C E Amschel , E Sibley Multiple unilateral fibroadenomaBreast J 2001;7(3):189-9
- 26 RPC-SEIN-TUMEURS-BENIGNES.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/2015-RPC-SEIN-TUMEURS-BENIGNES.pdf>
- 27 Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. N Engl J Med. 2005 Jul 21;353(3):275–85.
- 28 Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. Ann R Coll Surg Engl. 1995;77(2):127–30.
- 29 Sawa M, Kawai N, Sato M, Takeuchi T, Tamaki T, Oura S. Fibroadenoma of the axillary accessory breast: diagnostic value of dynamic magnetic resonance imaging. Jpn J Radiol. 2010, 28(8):613–7.
- 30 Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow-up. Radiology. 2003 229(1):233–8.
- 31 Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute-supported recommendations on the uniform approach to breast FNA. Cancer. 1999, 25;87(1):19–24.
- 32 Hubbard JL, Cagle K, Davis JW, Kaups KL, Kodama M. Criteria for excision of suspected fibroadenomas of the breast. Am J Surg. 201, 209(2):297–301.
- 33 Aslam HM, Saleem S, Shaikh HA, Shahid N, Mughal A, Umah R. Clinico- pathological profile of patients with breast diseases. Diagn Pathol. 2013, 9;8:77.
- 34 Kuijper A, Mommers EC, van der Wall E, van Diest PJ. Histopathology of fibroadenoma of the breast. Am J Clin Pathol. 2001, 115(5):736–42.

- 35 Wiratkapun C, Piyapan P, Lertsithichai P, Larbcharoensub N. Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*. 2014, 20(1):27–33.
- 36 Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229–37.
- 37 Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer Jr WD, Rados MS, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med*. 1994;331(1):10–15.
- 38 Virginie Grouthier. Suivi prospectif de 60 femmes présentant une polyadénomatose mammaire : description radiologique et facteurs associés à son évolution. *Médecine humaine et pathologie*. 2015.dumas-01223448.
- 39 Dent DM, Cant PJ. Fibroadenoma. *World J Surg*. 1989 13(6):706–10.
- 40 Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, White M, Amerikia KC, Bouwman D, et al. Cryotherapy for breast fibroadenomas. *Radiology*. 2005 234(1):63–72.
- 41 Cant PJ, Madden MV, Coleman MG, Dent DM. Non-operative management of breast masses diagnosed as fibroadenoma. *Br J Surg*. 1995 82(6):792–4.
- 42 Sklair-Levy M, Sella T, Alweiss T, Craciun I, Libson E, Mally B. Incidence and management of complex fibroadenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 190(1):214-8.
- 43 Dowlathshahi K, Wadhwani S, Alvarado R, Valadez C, Dieschbourg J. Interstitial laser therapy of breast fibroadenomas with 6 and 8 year follow-up. *Breast J*. 2010,16(1):73-6.
- 44 Teh HS, Tan S-M. Radiofrequency ablation - a new approach to percutaneous eradication of benign breast lumps. *Breast J*. 2010,16(3):334–6.
- 45 Sperber F, Blank A, Metser U, Flusser G, Klausner JM, Lev-Chelouche D. Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2003,138(7):796–800.
- 46 Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Long-term outcome of benign fibroadenomas treated by ultrasound-guided percutaneous excision. *Breast J*. 2008 14(3):275–8.
- 47 Nurko J, Mabry CD, Whitworth P, Jarowenko D, Oetting L, Potruch T, et al. Interim results from the FibroAdenoma Cryoablation Treatment Registry. *Am J Surg*. 2005 90(4):647–51; discussion 651-652.
- 48 Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Smith JS, Francescatti D, Simmons R, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up. *Breast J*. 2005 11(5):344–50.
- 49 Kovatcheva R, Guglielmina J-N, Abehsera M, Boulanger L, Laurent N, Poncelet E. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma-a multicenter experience. *J Ther Ultrasound*. 2015;3(1):1.
- 50 Peek MCL, Ahmed M, Scudder J, Baker R, Pinder SE, Douek M, et al. High intensity focused ultrasound in the treatment of breast fibroadenomata: results of the HIFU-F trial. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 2016;32(8):881–8.
- 51 Alain Weill , Pierre Nguyen, Moujahed Labidi , Benjamin Cadier, Thibault Passeri , Lise Duranteau , Anne-Laure Bernat , Isabelle Yoldjian , Sylvie Fontanel , Sébastien Froelich , Joël Coste Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study *BMJ*; 2021,;372:n37.

- 52 Ismail S, Alaidi S, Jouni S, Kassab Y, Al-Shehabi Z Recurrent giant fibroadenomas with transformation to cystosarcoma phyllodes in a 17-year-old girl: a rare case report from Syria. *Med Case Report* 2019 13(1):378
- 53 Williamson ME, Lyons K, Hughes LE. Multiple fibroadenomas of the breast: a problem of uncertain incidence and management. *Ann R Coll Surg Engl.* 199 75(3):161-3.
- 54 Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D'Orsi C, et al. ACR appropriateness criteria palpable breast masses. *J Am Coll Radiol JACR.* 2013 Oct;10(10):742-74
- 55 Rohan TE, Miller ABA cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease.. *Int J Cancer.* 1999 82(2):191-6.
- 56 Vessey M, Yeates D Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception.* 2007, 76(6):418-24
- 57 Charreau I, Plu-Bureau G, Bachelot A, Contesso G, Guinebreti re JM, L  MG Oral contraceptive use and risk of benign breast disease in a French case-control study of young women..*Eur J Cancer Prev.* 1993, 2(2):147-54
- 58 P F Canny , G S Berkowitz, J L Kelsey, V A LiVolsi Fibroadenoma and the use of exogenous hormones. A case-control study *Am J Epidemiology* 1988;127(3):454-61.
- 59 Yu H, Rohan TE, Cook MG, Howe GR, Miller AB. Risk factors for fibroadenoma: a case-control study in Australia. *Am J Epidemiol.* 1992, ;135(3):247–58.
- 60 Kermarrec et al., *Imagerie de la femme*, 2020 mar, 30(1), 13-22.
- 61 Expert Panel on Breast Imaging:, diFlorio-Alexander RM, Slanetz PJ, Moy L, Baron P, Didwania AD, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Imaging of Pregnant and Lactating Women. *J Am Coll Radiol JACR.* 2018(11S):S263–75.
- 62 Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 96(3):716–22.
- 63Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Imaging Modalities and Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Am J Roentgenol.* 2013 200(2):321–8.
- 64 Strizek B, Jani JC, Mucyo E, De Keyzer F, Pauwels I, Ziane S, et al. Safety of MR Imaging at 1.5 T in Fetuses: A Retrospective Case-Control Study of Birth Weights and the Effects of Acoustic Noise. *Radiology.* 2015, 275(2):530–7.
65. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016,316(9):952–61
- 66 Nassar A, Visscher DW, Degnim AC, Frank RD, Vierkant RA, Frost M, Radisky DC, Vachon CM, Kraft RA, Hartmann LC, Ghosh K Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study..*Breast Cancer Res Treat.* 2015, 153(2):397-405
- 67 Chakhtoura Z, Laki F, Bernadet M, Cherifi I, Chiche A, Pigat N, Bernichtein S, Courtillot C, Boutillon F, Bi che I, Vacher S, Tanguy ML, Bissery A, Grouthier V, Camparo P, Foretz M, Do Cruzeiro M, Pierre R, Rakotozafy F, Tichet J, Tejedor I, Guidotti JE, Sigal-Zafrani B, Goffin V, Touraine P. Gain-of-function Prolactin Receptor Variants Are Not Associated With BreastCancer and Multiple Fibroadenoma Risk.*J Clin Endocrinol Metab.* 2016 101(11):4449-4460