

Reprendre les 7 illustrations dans l'ancienne version p. 206 à 217

LESIONS BENIGNES DU SEIN

Anatomie Pathologique
Anne de Roquancourt - Brigitte Roche

Lésions pseudotumorales

Galactophorites

Cette maladie primitive du canal galactophore de siège souvent rétro-mamelonnaire peut affecter secondairement les lobules.

Il peut s'agir - soit d'une simple *ectasie canalaire* où les canaux dilatés sont occupés par un matériel acidophile correspondant à la rétention de produits de sécrétion.

- soit d'une *galactophorite ectasiente* où les canaux dilatés ont une paroi épaissie, siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire (1)

- enfin, la *mastite périductale ou mastite à plasmocytes* représenterait l'évolution ultime de la galactophorite ectasiente. La progression de la réaction inflammatoire entraînerait une destruction de la paroi des canaux s'accompagnant d'une réaction à corps étranger au contact des débris de nécrose et du matériel lipidique provenant de la lumière du canal. Le tissu mammaire environnant est le siège d'un infiltrat inflammatoire mononucléé très riche en plasmocytes.

Mastite granulomateuse :

Cette lésion atteignant des femmes plus jeunes que la mastite à plasmocytes est de siège plutôt périphérique que juxta-aréolaire. Elle se caractérise sur le plan histologique par des lésions granulomateuses de topographie lobulaire sans dilatation des canaux, sans cristaux d'acides gras ni phénomènes de saponification.

Mastopathie lymphocytaire - Mastopathie fibreuse

Les mastopathies lymphocytaires sont des lésions inflammatoires non infectieuses du parenchyme mammaire. Elles se caractérisent par un infiltrat lymphocytaire d'intensité variable, de topographie lobulaire, péricanalaire, périvasculaire et par une sclérose collagène avec atrophie progressive du lobule. Cet infiltrat lymphocytaire est de nature B lymphocytaire. Le tissu conjonctif, densément collagène peut contenir des myofibroblastes à cytoplasme globuleux, eosinophile, exprimant l'actine muscle lisse. L'évolution de ces lésions, se fait progressivement vers l'atrophie lobulaire et la sclérose correspondant alors à ce que l'on nomme "mastopathie fibreuse". Cette lésion peut être associée avec un

diabète insulino-dépendant, une thyroïdite d'Hashimoto, un syndrome de Sjögren, un lupus érythémateux disséminé, suggérant une origine auto-immune. Le traitement en est l'exérèse chirurgicale large et complète pour éviter les récives

Cytostéatonécrose :

La plupart des cytotéatonécroses sont d'origine traumatique, se traduisant histologiquement par la présence de vacuoles optiquement vides correspondant à des corps gras avec à leur contact présence d'un granulome inflammatoire fait de volumineux histiocytes à cytoplasme spumeux, de cellules géantes et de lymphoplasmocytes. En périphérie de cet infiltrat inflammatoire, il existe une fibrose extensive évoluant avec le temps. La nécrose peut secondairement se calcifier.

Des réactions à corps étrangers peuvent s'observer dans le sein au contact de différentes substances prothétiques : silicone, paraffine ...

Hamartome :

Cette lésion pseudotumorale, bien limitée, mesure de 1 à 20 cm. Son aspect macroscopique est fonction de la proportion des différents constituants de la lésion.

Histologiquement, l'hamartome est constitué de structures glandulaires : galactophores et lobules et de tissu conjonctif collagène et adipeux en quantité variable. Ces différentes structures sont organisées de façon normale mais réalisent une formation bien limitée, indépendante du tissu mammaire de voisinage. Au sein de l'hamartome peuvent exister des remaniements dystrophiques à type de kyste, métaplasie apocrine, adénose.

Hyperplasie Stromale Pseudoangiomateuse-PASH

Cette lésion peut être microscopique, réaliser un envahissement diffus ou une lésion localisée, palpable ou non.

L'hyperplasie stromale pseudoangiomateuse focale ou multifocale, sans masse individualisée, serait retrouvée dans 23% des biopsies. Elle est observée dans au moins 25% des gynécomasties. La PASH est une prolifération de myofibroblastes mélangés à des structures épithéliales

Histologiquement, on observe dans et entre les lobules des fentes anastomosées bordées de cellules fusiformes exprimant les marqueurs CD 34, actine, calponine et les récepteurs à la progestérone ; elles sont négatives pour les marqueurs endothéliaux (facteur VIII et CD 31). Entre les fentes il existe du tissu collagène hyalinisé. Cette lésion est bénigne, mais peut récidiver après exérèse (2).

Gynécomastie :

Définie comme une hypertrophie uni ou bilatérale réversible de la glande mammaire chez l'homme, la gynécomastie est une affection soit idiopathique soit en relation avec un hyperoestrogénisme, soit le plus souvent d'origine iatrogène.

Histologiquement, l'aspect de cette lésion varie selon la proportion relative des structures épithéliales canalaire et du tissu conjonctif. Les canaux galactophores, en nombre augmenté, revêtus par une double assise de cellules épithéliales et myoépithéliales sont enchâssés dans un stroma fibreux mélangé à du tissu adipeux. Deux principales formes sont décrites, mais peuvent coexister au sein de la même lésion :

La forme « *floride* » se caractérise par la présence de canaux irrégulièrement branchés et dont le revêtement épithélial hyperplasique peut prendre un aspect végétant ou en "touffes". Le tissu conjonctif péri-canalair est lâche, oedémateux souvent cellulaire.

La forme « *fibreuse* » est caractérisée par un stroma hyalin, renfermant de rares canaux à bordure épithéliale aplatie, entourés d'un petit manchon de tissu conjonctif cellulaire.

Certains produits comme l'Aldactone peuvent provoquer des atypies cellulaires.

Tumeurs bénignes

Tumeurs épithéliales

Papillomes

Le papillome *solitaire* survient le plus souvent dans la région rétro-aréolaire mais peut s'observer partout ailleurs dans le sein. Lorsque ce papillome siège dans un canal dilaté, il prend le nom de cystadénome papillaire. Survenant aux alentours de l'âge de 60 ans, ce papillome est habituellement révélé par un écoulement mamelonnaire hémorragique, plus rarement par une masse palpable. Siégeant dans les grands canaux galactophores, il peut atteindre trois ou quatre centimètres de diamètre.

Histologiquement, il s'agit d'une *formation arborescente constituée* de papilles possédant des axes conjonctifs fibreux, par endroits épais, sclérohyalins et qui sont parfois coalescentes. Les axes conjonctifs ainsi que les formations glanduliformes réalisées sont revêtus par une double assise cellulaire, épithéliale interne cylindrique ou cubique, myoépithéliale externe prenant parfois un aspect clair (fig.1) Les cellules épithéliales peuvent être en métaplasie sudorale apocrine. Des phénomènes de nécrose hémorragique sont parfois observés. Ces papillomes peuvent être le siège d'une hyperplasie épithéliale

simple ou atypique. Le risque de survenue ultérieure d'un cancer du sein est multiplié par deux pour les papillomes simples, sans lésion hyperplasique de voisinage (3).

Les *papillomes multiples* surviennent dix ans plus tôt que le papillome solitaire et se traduisent par des masses palpables de siège périphérique. Du point de vue histologique, ces papillomes multiples peuvent présenter une hyperplasie épithéliale et myoépithéliale et être associés à une hyperplasie épithéliale canalaire de voisinage avec ou sans atypie. Les papillomes multiples ont un caractère récidivant et s'accompagnent d'un risque accru de survenue de cancer du sein concomitant ou ultérieur (4), multiplié par trois (3).

Ces papillomes multiples récidivants ne doivent pas être dénommés "papillomatose", le terme papillomatose étant synonyme pour certains d'hyperplasie épithéliale de type canalaire ou épithéliose.

Il convient en outre de distinguer les papillomes multiples des papillomes microscopiques de siège toujours distal, fréquemment associés à l'hyperplasie épithéliale de type canalaire dont ils ne modifient pas le pronostic.

Papillomes avec hyperplasie canalaire atypique et Carcinome canalaire in situ (CIS).

Ces papillomes se caractérisent par la présence de foyers de cellules monomorphes ayant les caractères cytologiques et architecturaux du cancer in situ de bas grade. La distinction entre hyperplasie atypique et le CIS est fonction de l'extension et de la proportion des foyers de cellules monomorphes. Pour certains le cut-off est à 3 mm ; en dessous de 3 mm ils retiennent le diagnostic de papillome avec hyperplasie épithéliale canalaire atypique et au dessus de 3 mm celui de carcinome in situ sur papillome. D'autres auteurs utilisent un cut-off de 30% . Quand la prolifération cellulaire est de grade intermédiaire ou de haut grade, quelle que soit sa quantité, le diagnostic de carcinome in situ sur papillome est retenu (5).

Adénome canalaire

Lésion rare développée dans les canaux galactophores dont l'individualité est discutée. Tavassoli et Rosen la considère comme un papillome sclérosant. L'aspect est celui d'un nodule adénomateux comblant plus ou moins la lumière d'un canal, remanié par des secteurs fibreux (4)

Adénome du mamelon .

Cette lésion bénigne du mamelon, peu fréquente, est rapportée dans la littérature sous de multiples vocables : adénomateuse érosive, adénose érosive, adénome papillaire...

Elle se présente macroscopiquement comme une masse bien limitée pouvant entraîner une dilatation des canaux galactophores sous-jacents.

Histologiquement, la lésion est mal limitée, constituée d'une prolifération de multiples petits canalicules se développant dans le tissu conjonctif du mamelon qui apparaît très réduit, siège de remaniements scléreux. Ces remaniements du tissu conjonctif ont pour conséquence une déformation de la lumière des canalicules. Les canalicules possèdent une double assise cellulaire épithéliale interne, myoépithéliale externe (PS100 positive, P63 positive, actine positive) ce qui confirme le caractère bénin de cette lésion. Cette prolifération tumorale peut ulcérer le revêtement cutané. Elle peut être associée à de véritables papillomes développés soit dans la lumière des canalicules constituant l'adénome, soit dans la lumière de grands canaux galactophores de la région mamelonnaire. Le revêtement épithélial des canalicules peut être le siège de modifications métaplasiques de type sudoral apocrine, malpighienne ou d'une hyperplasie épithéliale qui peut présenter des caractères atypiques. La survenue d'un cancer dans un adénome mamelonnaire a été rapportée.

Sur le plan histologique, cette tumeur bénigne ne doit pas être prise à tort pour un cancer. Le diagnostic différentiel se fera également avec un exceptionnel syringome localisé au mamelon.

Une grande variété d'adénomes sont décrits dans le sein : les plus fréquents sont les adénomes tubuleux et les adénomes lactants.

Adénome tubuleux

Cette tumeur nodulaire bien limitée est constituée de canalicules réguliers entre lesquels le tissu conjonctif est peu abondant.

Adénome lactant

Cette tumeur nodulaire bien limitée est constituée de formations tubulo-acineuses comportant des signes sécrétoires analogues à ceux observés au cours de la grossesse et de la lactation. Les canalicules ont une lumière large et sont bordés par des cellules épithéliales comportant des vacuoles claires intracytoplasmiques situées au pôle apical des cellules.

Adénome pléomorphe

Cette tumeur analogue à celle des glandes salivaires est très rare dans le sein. Cliniquement elle est palpable ; macroscopiquement, elle est bien limitée, lobulée, blanchâtre un peu translucide à la coupe. Elle est constituée d'une double composante épithéliale et myoépithéliale enchâssée dans un stroma chondroïde renfermant

fréquemment des plages d'ossification. La composante épithéliale réalise des structures tubuliformes. Cette lésion d'évolution bénigne doit être traitée par simple exérèse.

Tumeurs épithéliales et conjonctives

Adénofibrome

Cette tumeur bénigne survient essentiellement chez l'adulte jeune souvent avant 25 ans. Macroscopiquement, le fibroadénome de **type adulte** correspond à un nodule bien limité de consistance ferme, mesurant généralement entre 2 et 4 cm de diamètre. A la coupe, ce nodule blanchâtre fait discrètement saillie par rapport au parenchyme mammaire de voisinage. La tranche de section a un aspect variable en fonction du caractère hyalin ou myxoïde du tissu conjonctif. Le **fibroadénome géant** mesure plus de 8-10 cm .

Histologiquement, cette lésion comporte une double composante épithéliale et conjonctive (fig.2). Selon l'architecture, certains individualisent des adénofibromes intracanaux et péricanaux : cette distinction n'a pas d'intérêt pronostic. L'aspect des adénofibromes est variable selon la quantité et l'aspect du tissu conjonctif qui peut être oedémateux ou hyalin voire renfermer des calcifications. Les adénofibromes oedémateux présentant des zones hypercellulaires auraient une propension à la récurrence. Les modifications de la composante épithéliale peuvent consister en des remaniements métaplasiques de type apocrine, de la métaplasie sécrétante au cours de la grossesse, des lésions d'*hyperplasie épithéliale* qui peuvent être marquées (floride) ou présenter des caractères atypiques.

Dupont et Page (6) font état d'un risque relatif augmenté de survenue ultérieure de cancer du sein (RR3) associé au **fibroadénome complexe**. Les fibroadénomes complexes sont définis par la présence de kystes de taille > à 3mm, d'une adénose sclérosante, de calcifications épithéliales ou d'une métaplasie apocrine de type papillaire. Les fibroadénomes complexes représentent 16 à 23% de tous les fibroadénomes

Les modifications de la composante conjonctive correspondent en des remaniements myxoïdes ou hyalins . De rares cas de métaplasie osseuse ou musculaire lisse ont été décrits. Des cellules géantes multinuclées peuvent être observées dans le tissu conjonctif.

Les **fibroadénomes géants** correspondent pour certains auteurs à de volumineux fibroadénomes de taille > à 5cm, d'aspect histologique habituel.

Adénofibrome juvénile

L'adénofibrome juvénile représente 5 à 10% des fibroadénomes survenant chez l'adolescente ; il peut se rencontrer chez l'adulte. C'est un adénofibrome à croissance rapide pouvant atteindre un vingtain de centimètres et dont la composante conjonctive est richement cellulaire.

Les structures épithéliales sont régulièrement réparties, elles sont parfois hyperplasiques, réalisant des aspects analogues à ceux observés dans la gynécomastie. Il peut être difficile, voire impossible de distinguer un fibroadénome juvénile d'une tumeur phyllode.

Carcinome dans un adénofibrome

La survenue d'un carcinome dans un adénofibrome est une éventualité rare qu'il convient de distinguer de l'envahissement d'un adénofibrome par un carcinome de voisinage. L'âge moyen de survenue du cancer sur adénofibrome est de 43 ans (vingt ans plus tard que l'âge moyen des adénofibromes). Plus de 50% des tumeurs sont des carcinomes lobulaires in-situ. Viennent ensuite les carcinomes canaux in-situ puis d'autres variétés de carcinome invasif. Le pronostic et le traitement de ces lésions développées au sein d'un fibroadénome sont identiques à ceux des lésions habituelles de même type.

Tumeurs phyllodes

Ces tumeurs présentant une double composante épithéliale bénigne et conjonctive richement cellulaire représentent 0,3% de toutes les tumeurs du sein et 2,5% des tumeurs fibro-épithéliales du sein. L'âge moyen de survenue est de 45 ans.

Macroscopiquement, ces tumeurs plus ou moins bien limitées, de taille très variable, peuvent atteindre un volume important. Elles se caractérisent par une structure foliaire. Leur aspect est charnu, leur coloration blanc grisâtre. Lorsqu'elles sont très volumineuses, ces tumeurs sont le siège de remaniements nécrotiques et hémorragiques.

Histologiquement, ces tumeurs se distinguent des adénofibromes par la richesse cellulaire de la composante conjonctive. La composante épithéliale bénigne est plus ou moins développée, faite de canaux déformés, étirés, réalisant des aspects foliaires (fig.3). Le revêtement épithélial de ces canaux peut présenter des phénomènes de métaplasie ou être hyperplasique. La composante conjonctive hétérogène présente des zones richement cellulaires, le plus souvent de type fibroblastique avec parfois des atypies cyto-nucléaires (fig.4) et des mitoses.

Grade des tumeurs phyllodes selon l'OMS (5) : les tumeurs phyllodes sont classées en tumeurs *bénignes*, tumeurs *maliges* et tumeurs *à la limite de la malignité* sur la base de critères histologiques comportant le degré d'hypercellularité du stroma, le nombre de mitoses, les atypies cytologiques, la présence de plages purement conjonctives, l'aspect des bords. La plupart de tumeurs phyllodes sont bénignes, mais des récurrences peuvent survenir et des métastases par voie hématogène dans un petit nombre de cas, en particulier dans les tumeurs phyllodes où le diagnostic de malignité a été porté.

Les *tumeurs phyllodes bénignes* ont un stroma plus cellulaire que celui des fibroadénomes, de densité cellulaire hétérogène ; les mitoses sont rares < à 5 pour 10 champs au grossissement 40 ; les bords de la tumeur sont bien limités. Elles représentent 60 à 75% des tumeurs phyllodes.

Les *tumeurs phyllodes malignes* se caractérisent par une hypercellularité de la composante conjonctive, un pléomorphisme nucléaire marqué, un nombre de mitoses ≥ 10 pour 10 champs au grossissement 40, des zones stromales dépourvues de composante épithéliale appréciées au faible grossissement, des bordures infiltrantes et la présence d'éléments hétérologues adipeux, chondroïdes ou osseux. Elles représentent 10 à 20% des tumeurs phyllodes.

Les *tumeurs phyllodes à la limite de la malignité* présentent certains, mais pas tous les caractères des tumeurs phyllodes malignes. Elles représentent 15 à 20% des tumeurs phyllodes.

Le pronostic de ces tumeurs est incertain, dominé par le risque de récurrence pour toutes les tumeurs phyllodes et qui s'observe dans 21% des cas, avec des taux de 10-17%, 14-25% , 23-30% respectivement pour les tumeurs bénignes, à la limite de la malignité et malignes

. L'aspect histologique des récurrences peut être identique à celui de la tumeur initiale ou être plus richement cellulaire et comporter des atypies.

Modifications dystrophiques de la glande mammaire

La mastose fibrokystique est une entité confuse regroupant des lésions de significations différentes, décrites sous de multiples vocables dans la littérature : maladie fibrokystique, fibro-adénose kystique, maladie de Reclus ou de Schimmelbush, dysplasie mammaire... Après de longues années de débats entre chirurgiens et pathologistes, le Collège des Pathologistes Américains a adopté en 1986 le terme de "modifications fibrokystiques" pour désigner ces lésions considérant qu'il s'agissait non pas d'une maladie mais de l'exagération de phénomènes physiologiques. Ce groupe de travail décida en outre de faire sortir de ce cadre les lésions d'hyperplasie épithéliale en raison du risque accru de développement ultérieur d'un cancer du sein qui leur est associé.

Lésions élémentaires :

La sclérose ou fibrose est difficile à apprécier quant à son intensité.

Les kystes sont très fréquents. La plupart mesurent 1 à 2 mm de diamètre mais ils peuvent atteindre plusieurs centimètres. Les kystes mammaires sont uniloculaires et se développent à partir de structures lobulaires (ductules ou canaux terminaux). Histologiquement, ils possèdent un revêtement épithélial cylindrique prenant souvent un aspect cubique ou aplati. Ce revêtement épithélial peut être en métaplasie idrosadénoïde, c'est-à-dire prendre un aspect de type sudoral apocrine avec parfois formation de papilles endoluminales n'ayant aucun caractère péjoratif. Ces kystes peuvent être le siège de remaniements : l'épithélium de revêtement est alors abrasé, la paroi siège d'un infiltrat inflammatoire mononucléé souvent riche en macrophages.

Lésions sclérosantes

L'adénose correspond à une augmentation de taille des lobules liée à une augmentation du nombre des ductules (7) (fig.5). Dans sa forme simple, également rapportée sous le terme de "Blunt Duct Adenosis", cette lésion fait partie des "modifications fibrokystiques" de la glande mammaire.

- L'adénose sclérosante : est une lésion rare, dans la plupart des cas de pronostic favorable, ne donnant que très rarement lieu à un cancer.

Cette lésion peut simuler un cancer du point de vue macroscopique, histologique et même radiologique du fait de sa richesse en microcalcifications. L'adénose est retrouvée sur un peu plus de 12% des pièces d'exérèse chirurgicale de lésions bénignes et sur 5,3 à 7% des pièces d'exérèse de cancer du sein. L'adénose sclérosante peut être une lésion focale ou être plus floride et diffuse. Elle peut aussi réaliser des formations nodulaires palpables pouvant atteindre 2,5 cm de diamètre ; elle est alors dénommée adénose pseudotumorale.

Histologiquement, il s'agit d'une lésion organoïde, constituée de nombreux canalicules ou ductules à lumière déformée, étirée, parfois collabée. Les canalicules enchâssés dans la sclérose sont revêtus par une double assise de cellules épithéliales internes, myoépithéliales externes aplaties. La couche myoépithéliale peut être mise en évidence à l'aide des anticorps anti-actine muscle lisse de haut poids moléculaire, anti CD 10, anti p 63. Au sein des lésions d'adénose sclérosante s'observent des microcalcifications et dans 3% des cas une métaplasie sudorale apocrine ; il est également possible d'y trouver des lésions d'hyperplasie épithéliale soit de type canalaire soit de type lobulaire ou des lésions de carcinome "in-situ".

- L'adénose microglandulaire

L'adénose microglandulaire est une lésion rare dans la plupart des cas d'évolution favorable, ne donnant que rarement lieu à un cancer (5).

Le plus souvent de découverte histologique, elle peut se traduire macroscopiquement soit sous forme d'un foyer irrégulier blanc grisâtre, soit par une masse vaguement circonscrite de consistance ferme ou caoutchouteuse.

Histologiquement, cette lésion est constituée de nombreuses formations glandulaires de petite taille à lumière arrondie, ouverte, occupée par un matériel sécrétoire acidophile, PAS+ diastase résistante. Ces tubes, disposés de manière anarchique au sein d'un tissu conjonctif pauvrement cellulaire d'aspect particulier, peuvent infiltrer le tissu adipeux. Ils sont revêtus par une seule assise de cellules épithéliales cubiques à cytoplasme vacuolaire. Ces cellules expriment les cytokératines, la protéine S100, mais pas l'EMA.

Le diagnostic différentiel de cette lésion avec un carcinome tubuleux est difficile, reposant uniquement sur l'analyse morphologique. En effet, l'immunohistochimie ne résout pas le problème car l'assise myoépithéliale (actine+) est manquante dans ces deux lésions.

Centre prolifératif d'Aschoff ou cicatrice radiaire, lésion sclérosante complexe

La plupart des cicatrices radiaires (8-9) n'excèdent pas quelques millimètres de diamètre et sont de découverte microscopique; néanmoins, cette lésion peut être plus volumineuse, pseudo-tumorale, pouvant être supérieure à 1 cm de diamètre. Les lésions les plus volumineuses, présentant des aspects histologiques plus complexes, sont dénommées *lésion sclérosante complexe*.

Lorsqu'elle est visible à l'oeil nu, elle peut simuler un cancer en raison de sa fermeté, du caractère rétracté du centre avec présence de stries jaunâtres correspondant aux remaniements élastociniques.

Histologiquement, cette lésion stellaire possède un centre scléreux riche en substance élastocinique, renfermant des formations glanduliformes réparties de façon irrégulière. En périphérie, galactophores et lobules siège de lésions d'adénose et d'hyperplasie épithéliale, forment une couronne à disposition radiaire (fig.7). A ces lésions peuvent s'associer des kystes. Une grande variété d'aspects morphologiques peut s'observer selon l'abondance relative du centre scléro-élastocinique et de la couronne périphérique. Le risque relatif RR attribué à la cicatrice radiaire est de 1,5-2. ; en outre, la présence d'une cicatrice radiaire associée à des lésions d'hyperplasie double le risque attribué à ces lésions. Ainsi, l'association : hyperplasie modérée ou floride et cicatrice radiaire aurait un RR de 3, le risque passant à 5,8 lorsque l'hyperplasie est atypique. Le risque de survenue de cancer du sein augmente encore avec le nombre et la taille (>4 mm) des cicatrices radiaires. Le

centre prolifératif d'Aschoff ne doit pas être confondu avec un cancer infiltrant notamment lors de l'examen extemporané.

Il convient de ne pas méconnaître l'association d'une cicatrice radiaire avec un carcinome infiltrant à un stade débutant, de type tubuleux ou autre (10).

Métaplasie cylindrique

La **métaplasie cylindrique** simple est une lésion de l'unité terminale ductulo-lobulaire dont tout ou partie des structures dilatées possèdent un revêtement épithélial unistratifié constitué de **cellules cylindriques hautes** à noyau basal à cytoplasme comportant une hernie apicale. Les cellules myoépithéliales sont bien visibles. La présence de microcalcifications dans la lumière des canalicules explique le mode de révélation de cette lésion par la mammographie (10)

Lorsqu'il existe une *pluri-stratification des noyaux*, la métaplasie cylindrique est dite **hyperplasique**.

La **métaplasie cylindrique atypique** ou " flat epithelial atypia " des anglosaxons consiste en un remplacement de l'épithélium d'une ou partie de l'unité ductulo-lobulaire par une ou plusieurs couches de cellules dont les noyaux arrondis monomorphes sont analogues à ceux du carcinome lobulaire in situ. Ces cellules comportent une hernie apicale. Cette lésion doit être distinguée du " clinging carcinoma " décrit par Azzopardi (1-12) qui est un **cancer canalaire in situ** caractérisé par une ou plusieurs couches de cellules épithéliales anaplasiques, ayant perdu leur polarité.

Ces 3 types de métaplasie cylindrique peuvent être *associés avec des lésions d'hyperplasie épithéliale*, soit canalaire *simple ou atypique*, soit lobulaire *atypique*, ce qui *conditionne le pronostic* (13) .

Hyperplasie épithéliale :

Les structures canalaire quel que soit leur niveau dans l'arbre galactophorique sont revêtues par une double assise de cellules épithéliales internes, myoépithéliales externes aplaties. L'hyperplasie consiste en une augmentation du nombre de cellules tapissant la membrane basale. Le nombre de couches de cellules doit être au minimum de quatre pour parler d'hyperplasie épithéliale. Deux types d'hyperplasie épithéliale sont décrites en

fonction de leur aspect morphologique : l'hyperplasie épithéliale de type canalaire et l'hyperplasie épithéliale de type lobulaire.

- L'hyperplasie épithéliale de type canalaire peut siéger à n'importe quel niveau dans l'arbre galactophorique mais dans la majorité des cas survient au niveau des lobules ou des canaux terminaux intralobulaires. Elle est constituée de cellules rappelant celles de l'arbre galactophorique. Ces cellules d'aspect très polymorphe se chevauchent, les limites cytoplasmiques sont mal visibles. Des aspects de "courant cellulaire" sont parfois réalisés où les cellules se disposent parallèlement les unes aux autres. Les espaces cellulaires ont des contours irréguliers, d'aspects fenestrés (fig 6).

L'hyperplasie est dite *légère* lorsque la lumière des galactophores est bordée par trois ou quatre couches de cellules, *modérée*, par 5 à 6 couches, « *floride* » ou florissante, plus de 6 couches. L'hyperplasie peut être d'architecture papillaire. L'hyperplasie est qualifiée *d'atypique* sur des critères architecturaux et cytologiques : apparition de plages de cellules monomorphes similaires à celles du carcinome canalaire in situ de bas grade, noyaux parfois irréguliers, modification du rapport nucléo-cytoplasmique avec hyperchromatisme (14-15).

L'hyperplasie épithéliale canalaire est dénommée par de nombreux auteurs *épithéliose*. Aux USA, cette lésion est décrite sous le vocable de "papillomatose" : ce terme de papillomatose prête à confusion avec de véritables lésions papillaires comportant un axe conjonctif revêtu d'une double assise cellulaire.

L'hyperplasie épithéliale lobulaire intéresse les structures distales canaliculaires du lobule. Elle peut s'étendre au canal intra ou sus-lobulaire. L'hyperplasie lobulaire est dite *atypique* lorsque la lumière des canalicules du lobule non distendue est occupée par une prolifération de cellules claires, monomorphes, dépourvues d'atypies. Il persiste souvent de petites lumières au sein de la prolifération tumorale. Cette lésion est très proche du carcinome lobulaire in-situ dans lequel il existe une distension des lumières canaliculaires et où les lésions sont plus étendues. Pour Haagensen (16), il existerait un continuum entre les lésions d'hyperplasie épithéliale lobulaire atypique et le carcinome lobulaire in-situ; cet auteur propose de regrouper l'ensemble de ces lésions sous le terme de *néoplasie lobulaire* : l'hyperplasie lobulaire atypique répondant à la néoplasie lobulaire de grade 1.

Les lésions d'hyperplasie présentent un risque relatif accru de survenue ultérieure de cancer du sein, surtout en cas d'antécédent familiaux (14-15-16-17-18).

La papillomatose juvénile

Individualisée par Rosen et col. (18) comme une entité clinique et histologique distincte, elle ne figure pas dans l'OMS de 2012 (5). Cette dénomination "papillomatose juvénile" bien que retenue par l'usage est impropre, car il ne s'agit pas d'une lésion papillaire mais d'une lésion dystrophique avec hyperplasie qui si elle est observée dans 2/3 des cas avant 25 ans, a été décrite après 40 ans

Cliniquement, elle se présente soit sous l'aspect d'un placard, soit comme un nodule peu spécifique. L'aspect macroscopique est particulier avec présence de multiples kystes enchassés dans un tissu blanc jaunâtre, réalisant un aspect de "fromage de gruyère".

Histologiquement, cette lésion se caractérise par l'association d'une fibrose, de nombreux kystes et d'une hyperplasie épithéliale canalaire floride. L'hyperplasie épithéliale peut être atypique. L'association d'un carcinome intracanaire avec une papillomatose juvénile est rare.

Le traitement de cette affection est chirurgical, assorti d'une surveillance chez les patientes présentant des lésions bilatérales, récidivantes ou multifocales et des antécédents familiaux de carcinome mammaire ; en effet, seules ces patientes présentent un risque accru de survenue ultérieure d'un cancer du sein.

<p>Fibrose et kystes associés sont classés parmi les lésions de <i>dystrophie simple</i>. Fibrose, kystes et adénose sont classés parmi les lésions de <i>dystrophie complexe</i>. Les lésions d'hyperplasie épithéliale sont classées parmi les <i>lésions proliférantes atypiques ou non</i>.</p>

- 1 - AZZOPARDI J.G.
Problems in breast pathology
Philadelphie WB SAUNDERS 1979
- 2- GRESIK CM.; GODELAS C.; ARANHA GC.; RAJAN P.; SHOUP M.
Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: a contemporary approach to its clinical and radiologic features and ideal management.
Surgery 2010;148:752-757
- 3- LEWIS JT.; HARTMANN LC.;VIERKANT RA.; MALONEY SD.; SHANE PANCRATZ V.; ALLERS TM.; FROST MH.;VISSHER DW.;
An analysis breast cancer risk in women with single, multiple and atypical papilloma.
Am J Surg Pathol 2006; 30:665-672
- 4 - ROSEN P.P., OBERMAN H.A.
Tumors of the Mammary gland
Atlas of Tumor Pathology
Washington DC
Armed Forces Institute of Pathology 1993
- 5- LAKHANI SR, ELLIS IO, SCHNITT SJ, PUAY HOON TAN, VAN DE VIJVER
WHO Classification of tumors of the breast
IARC Lyon 2012
- 6- DUPONT W.D., PAGE D.L.,PARL FF
Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma
N. Engl. J. Med. 1994 ; 331 : 10-15
- 7 - MC DIVITT R., STEWART F., BERG J.
Tumors of the breast
Atlas of Tumor Pathology, Washington D.C. Armed Forces
Institute of Pathology. 1968
- 8- LINNELL F., LJUNGBERG O., ANDERSSON T.
Breast carcinoma : aspects of early stages progression and related problems
Acta Pathol. Scand. (sect A). 1980 (suppl) ; 272 : 1-2333
- 9- D'AMORE E., MONTES E., LE M.G., LACOMBE M.J., BERTIN F., CASTAIGNE D., CONTESSO G.
Le Centre de Prolifération d'Aschoff- Expérience de l'Institut Gustave-Roussy
Ann. Pathol. 1985 ; 5 : 173-182
- 10- RAKHA EA., LEE AH, JENKIS JA., MURPHY AE.; HAMILTON LJ.; ELLIS LO.
Characterisation and outcome of breast needle core biopsy of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening.

Cancer 2010;129: 1417-1424

11- FRASER JL, RAZA S, CHORNY K, CONNOLLY JL, SCHNITT SJ.
Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications.

Am. Surg. Pathol 1998; 22:1521-7

12-SCHNITT SJ;

Clinging carcinoma: an American perspective.

Semin. Diagn. Pathol. 2010;27:31-36

13- BOULOS FI.; DUPONT WD.; SIMPSON JF.; SCHUYLER PA .; SANDERS ME.; FREUDENTHAL ME. ; PAGE DL

Histologic associations and long-term cancer risk in columnar cell lesions of the breast : a retrospective cohort and a nested case-control study

Cancer 2008;113:2415-2421

14- DUPONT W.D., PAGE D.L.,

Risk factors for breast cancer in women with proliferative disease.

N. Engl. J. Med. 1985; 312 : 146-151

15- DUPONT DW.; PARL FF.; HARTMANN WH.; BRINTON LA.;

WINFIELD AC.; WORRELL JA.; SCHUYLER PA.; PLUMMER WD.

Breast cancer risk associated with proliferative disease and atypical hyperplasia

Cancer 1993; 71:128-1265

16- HAAGENSEN C.D.

Disease of the breast ed 3

Philadelphie WB SAUNDERS 1986

17-HARTMANN LC.; SELLERS TA.; FROST MH.; LINGLE WL.;

DEGNIM AC.; GHOSH K.; VIERKANT RA.; MALONEY SD.; PANKRATZ

VS.; HILLMAN DW.; SUMAN VJ.; JOHNSON J.; BLAKE C.; TLSTY T.;

VACHON CM.; MELTON LJ.; VISSCHER DW.

Benign breast disease and the risk of breast cancer

Engl. J. Med. 2005;353:229-237

18 HARTMANN LC., DEGNIM AC., SANTEM RJ., DUPONT WT., GHOSH K

Atypical hyperplasia of the breast – Risk Assessment and Management Options

N. Engl. J. Med. 2015;372: 78-89

19- ROSEN P.P., HOLMES G., LESSER M.L. et al

Juvenile papillomatosis of the breast. A follow-up study of 41 patients having biopsies before 1979

Am. J. Clin. Pathol. 1990 ; 95 : 599-603