

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 54

**EVOLUTION SARCOMATEUSE
D'UNE TUMEUR PHYLLODE DU SEIN
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 13 Mars 2012

PAR

Mme. Najoua EL OUAHLI

*Née le 10 Septembre 1984 à Rabat
Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Sein – Tumeur phyllode – Sarcome – Histologie – Chirurgie.

JURY

Mme. S. AMRANI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. M. A. BENYAHIA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. M. YOUSFI MALKI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. ANSARI CHENGUITI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. N. CHERADI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUY Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |

47. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie
 48. Pr. TOLOUNE Farida* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne
 50. Pr. AOUNI Mohamed Médecine Interne
 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* Radiologie
 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali Cardiologie
 53. Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale
 54. Pr. CHKOFF Rachid Pathologie Chirurgicale
 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH Pédiatrie
 56. Pr. HACHIM Mohammed* Médecine-Interne
 57. Pr. HACHIMI Mohamed Urologie
 58. Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
 59. Pr. MANSOURI Fatima Anatomie-Pathologique
 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie
 61. Pr. SEDRATI Omar* Dermatologie
 62. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique
 64. Pr. ATMANI Mohamed* Anesthésie Réanimation
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale
 70. Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique
 71. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
 72. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie
 74. Pr. CHANA El Houssaine* Ophtalmologie
 75. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
 76. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
 77. Pr. FAJRI Ahmed* Psychiatrie
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* Chirurgie Générale
 79. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
 80. Pr. NEJMI Maati Anesthésie-Réanimation
 81. Pr. OUAALINE Mohammed* Médecine Préventive, Santé

Publique et Hygiène

82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie
 83. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale

85.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86.	Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
87.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
94.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
95.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
96.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
97.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
98.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
99.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

100.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
101.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
103.	Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
104.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies

Métaboliques

108.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112.	Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113.	Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie

126. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie

128. Pr. ABDELHAK M'barek

Chirurgie – Pédiatrique

129. Pr. BELAIDI Halima

Neurologie

130. Pr. BRAHMI Rida Slimane

Gynécologie Obstétrique

131. Pr. BENTAHILA Abdelali

Pédiatrie

132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali

Gynécologie – Obstétrique

133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Traumatologie – Orthopédie

134. Pr. CHAMI Ilham

Radiologie

135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Ophtalmologie

136. Pr. EL ABBADI Najia

Neurochirurgie

137. Pr. HANINE Ahmed*

Radiologie

138. Pr. JALIL Abdelouahed

Chirurgie Générale

139. Pr. LAKHDAR Amina

Gynécologie Obstétrique

140. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane

Réanimation Médicale

142. Pr. AMRAOUI Mohamed

Chirurgie Générale

143. Pr. BAIDADA Abdelaziz

Gynécologie Obstétrique

144. Pr. BARGACH Samir

Gynécologie Obstétrique

145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*

Urologie

146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha

Gastro-Entérologie

147. Pr. CHAARI Jilali*

Médecine Interne

148. Pr. DIMOU M'barek*

Anesthésie Réanimation

149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

Anesthésie Réanimation

150. Pr. EL MESNAOUI Abbas

Chirurgie Générale

151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Oto-Rhino-Laryngologie

152. Pr. FERHATI Driss

Gynécologie Obstétrique

153. Pr. HASSOUNI Fadil

Médecine Préventive, Santé

Publique et Hygiène

154. Pr. HDA Abdelhamid*

Cardiologie

155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Urologie

156. Pr. IBRAHIMY Wafaa

Ophtalmologie

157. Pr. MANSOURI Aziz

Radiothérapie

158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia

Ophtalmologie

159. Pr. RZIN Abdelkader*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

faciale

160. Pr. SEFIANI Abdelaziz

Génétique

161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

162.	Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163.	Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164.	Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165.	Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166.	Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167.	Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168.	Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169.	Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170.	Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171.	Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172.	Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
173.	Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174.	Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175.	Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176.	Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177.	Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178.	Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179.	Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180.	Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181.	Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182.	Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183.	Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184.	Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185.	Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186.	Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187.	Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188.	Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189.	Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190.	Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191.	Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192.	Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193.	Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194.	Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195.	Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196.	Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197.	Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
198.	Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199.	Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200.	Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201.	Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale

- | | | |
|------|------------------------|--------------------------|
| 202. | Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 203. | Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 204. | Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | | |
|------|----------------------|-----------------------|
| 205. | Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 206. | Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 207. | Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | | |
|------|------------------------------------|--------------------------|
| 208. | Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 209. | Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 210. | Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie |
| 211. | Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 212. | Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-ptisiologie |
| 213. | Pr. CHAOUI Zineb | Ophtalmologie |
| 214. | Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 215. | Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 216. | Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-ptisiologie |
| 217. | Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 218. | Pr. EL OTMANY Azzedine | Chirurgie Générale |
| 219. | Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 220. | Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 221. | Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 222. | Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 223. | Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 224. | Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 225. | Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 226. | Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

- | | | |
|------|---------------------------------|----------------------------|
| 227. | Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 228. | Pr. AIT OURHROUI Mohamed | Dermatologie |
| 229. | Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 230. | Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 231. | Pr. BENCHEKROUN Nabiha | Ophtalmologie |
| 232. | Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 233. | Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 234. | Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 235. | Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 236. | Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 237. | Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |
| 238. | Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies |
- Métaboliques

239.	Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240.	Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241.	Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242.	Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243.	Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244.	Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245.	Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie
	Maxillo-Faciale	
246.	Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

247.	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248.	Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254.	Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255.	Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256.	Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257.	Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258.	Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259.	Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260.	Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261.	Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262.	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263.	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264.	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265.	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266.	Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
267.	Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268.	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269.	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270.	Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271.	Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272.	Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273.	Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274.	Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275.	Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276.	Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277.	Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278.	Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279.	Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280.	Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie

281.	Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282.	Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283.	Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284.	Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285.	Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286.	Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287.	Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288.	Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289.	Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290.	Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291.	Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292.	Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293.	Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294.	Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295.	Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296.	Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297.	Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298.	Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies
Métaboliques		
299.	Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300.	Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301.	Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302.	Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303.	Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304.	Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305.	Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306.	Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307.	Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308.	Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309.	Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310.	Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311.	Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312.	Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313.	Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314.	Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
315.	Pr. IKEN Ali	Urologie
316.	Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317.	Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318.	Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319.	Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
320.	Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321.	Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322.	Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie

323.	Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324.	Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325.	Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326.	Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327.	Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328.	Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329.	Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
330.	Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331.	Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332.	Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333.	Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334.	Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335.	Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336.	Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337.	Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338.	Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339.	Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340.	Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
	faciale	
341.	Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342.	Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343.	Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344.	Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345.	Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346.	Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347.	Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348.	Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349.	Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350.	Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351.	Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352.	Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353.	Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354.	Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355.	Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356.	Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357.	Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358.	Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359.	Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360.	Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361.	Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
------	----------------------	------------------------------------

362.	Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363.	Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364.	Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365.	Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366.	Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367.	Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368.	Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369.	Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370.	Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo
	Faciale	
371.	Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372.	Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373.	Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374.	Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376.	Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377.	Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378.	Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379.	Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380.	Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381.	Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382.	Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
383.	Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384.	Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385.	Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386.	Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387.	Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388.	Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389.	Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423.	Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424.	Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425.	Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426.	Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427.	Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428.	Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429.	Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430.	Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431.	Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432.	Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433.	Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434.	Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435.	Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436.	Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie

437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne

478. Pr. MRABET Mustapha *	hygiène	Médecine préventive santé publique et
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *		Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame		Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *		Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *		Virologie
483. Pr. GANA Rachid		Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *		Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira		Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine		Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria		Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *		ORL
489. Pr. AOUI Sarra		Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain		Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *		Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila		Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima		Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *		Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *		Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima		Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *		Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*		Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb		Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *		Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *		Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid		Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel		Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *		Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *		Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamy
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie |
| Chimique | |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of small diamonds and lines, forming a rectangular frame around the page.

REMERCIEMENTS

A NOTRE HONORABLE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU

JURY DE THÈSE

MADAME LE PROFESSEUR,

SABAH EL AMRANI

PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

CHU Ibn Sina- Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Votre compétence, votre rigueur et surtout vos qualités humaines ont toujours suscité notre admiration.

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour l'accueil que vous nous avez réservé.

Veillez croire l'expression de notre grande admiration et de notre profond respect.

*A NOTRE HONORABLE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE
THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR BENYAHIA
MOHAMMED ALI.*

*PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE
CHU Ibn-Sina- Rabat*

C'est pour nous un grand honneur d'accepter de diriger ce travail.

*Vous avez été notre conseiller et notre guide tout au long de ces
préparatifs.*

*Votre compétence et votre rigueur ont suscité en nous une admiration et
un profond respect.*

*Nous espérons avoir été dignes de la confiance que vous nous avez
accordée et veuillez accepter notre sincère reconnaissance.*

A NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JURY
MADAME LE PROFESSEUR YOUSFI MALKI MOUNIA
PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE
CHU Ibn-Sina –Rabat

Vous nous faites l'honneur de siéger et de juger notre travail.

*Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre expérience et
bienveillance durant ces trois dernières années.*

*Nous vous remercions de votre soutien sans faille, votre sympathie ainsi
que de vos précieux conseils.*

*Veillez accepter le témoignage de notre profond respect et de notre
reconnaissance pour la confiance que vous nous témoignez.*

A NOTRE HONORABLE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHENGUETI ANSARI

ANAS

PROFESSEUR DE GYNECOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

CHU Ibn-Sina –Rabat

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi cet honorable jury.

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui restent exemplaires.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE MADAME LE
PROFESSEUR CHERRADI NADIA
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHU Ibn- Sina –Rabat*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse.

*Votre sérieux, votre rigueur dans le travail et vos grandes qualités
humaines sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre respectueuse admiration et
notre grande estime.*



Je dédie cette thèse.....

A MES TRÈS CHERS PARENTS

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mon cher époux Ahmed SOURI

Tu es pour moi le mari idéal et compréhensif, l'ami intime, le confident sage dont je ne peux me passer.

Merci pour la joie que tu me procures et merci infiniment pour tes précieux conseils et ton aide à la réalisation de ce travail.

Puisse Dieu tout puissant jouir ta vie, te combler d'avantage, t'apporter bonheur, et t'aider à réaliser tous tes vœux.

QUE DIEU TE GARDE

A MA TRÈS CHÈRE SŒURETTE ABIR

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler.

QUE DIEU TE GARDE

A MON CHER FRÈRE ALAA

Je te remercie de ton soutien et de ton affection à mon égard.

Je te souhaite un avenir florissant et plein de réussite dans ta vie.

Que dieu te garde

A la mémoire de ma grand-mère maternelle

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur et de t'exprimer tout mon respect.

Puisse Dieu tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.

A mes grands parents paternels

Puisse Dieu vous protège du mal, vous procurer une longue vie pleine de bonheur.

A ma tante Safia, son mari Said

Ainsi que mes cousines Samya, saloua et salma

Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect.

Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie.

A mon oncle Nourddine, son épouse

Et leur charmante Nada

Avec tout mon estime, affection et respect, je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

A MES ONCLES ET TANTES.....

Vous avez contribué de près et de loin à ma réussite, vous m'avez épaulé et encouragé.

En espérant avoir été digne de notre grande famille.

A MA BELLE FAMILLE

Votre place dans mon cœur est immense.

Que dieu vous préserve et vous réalise vos espérances.

A MES COUSINS ET COUSINES

Surtout Aziz ELOUAHLI

En témoignage de mon respect et de mon profond attachement. Je vous souhaite longue et heureuse vie.

A mes très chères amies...

Basma, Hanane, Hind, Aazza

Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.

A ma très chère équipe de garde

Dr yahyaoui zineb

Dr koraichi issam

Dr benani meryem

Dr rquibi aazza

Dr chafik hind

Dr benhoucham zakaria

Dr demnati siham

Dr chagou moncef

Dr ramssis hanane

Dr rahmoune amine

Dr benmamsour keltoum

*A MES TRÈS CHERS COLLEGUES DU SERVICE DE
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE DE LA MATERNITE SOUISSI*

..... surtout

Dr el halouat hatim

Dr achaabane mouad

Dr draibine aafia

*A MES AMIS ET COLLEGUES INTERNES EN
PARTICULIER LA PROMOTION 2008*

*Ensemble nous avons partagé tant de moments, tant de souvenirs,
parfois pas si plaisant...*

Ensemble nous avons fait face aux cafouillis des urgences...

*Ensemble nous avons du faire face à la mort, aux pleurs des familles en
détresse...*

*Ensemble, nous avons vu des sourires se dessiner sur le visage des
patients soulagés...*

Une expérience unique, qu'est l'internat...

Une promotion unique

*Sans oublier bien sûr toutes les personnes qui de près comme de loin nous
ont accompagné dans notre parcours.*

Merci à vous.



I. INTRODUCTION	1
II. RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES DU SEIN	4
A. EMBRYOLOGIE :	5
1. Differentiation epitheliale :	5
2. Differentiation du mesenchyme :	6
B. ANATOMIE DESCRIPTIVE	7
1. Situation.....	7
2. Configuration externe.....	7
2.1. La zone périphérique.....	7
2.2. L'aréole	7
2.3. Le mamelon	8
3. Configuration Interne :	8
3.1. Chez l'homme et chez l'enfant	8
3.2. Chez la femme	8
4. Structure et dimensions	9
5 Les moyens de fixité du sein	10
C. LES RAPPORTS DE LA GLANDE MAMMAIRE	11
1. Plan cutané.....	11
1.1. Le fascia pré mammaire	11
1.2. En périphérie.....	11
2. Plan profond.....	11
2.1. Le fascia rétro mammaire.....	11
2.2. Le tissu cellulo-adipeux rétromammaire.....	12
2.3. Le plan musculaire superficiel.....	12
2.4. Le plan musculaire profond	12
2.5. Le plan squelettique	12

D. VASCULARISATION	13
1. Vascularisation artérielle	13
2. Vascularisation veineuse	15
3. Les lymphatiques du sein	16
4. Innervation.....	17
E. HISTOLOGIE :	18
1. Segmentation galactophorique et unité terminale ducto-tubulaire :.....	18
2. Histologie :.....	18
3. Immuno-histochimie :	19
III. MATERIELS ET METHODES	20
A. OBSERVATION CLINIQUE :	21
B. DONNEES DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	22
IV. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE	24
A. GENERALITE ET HISTORIQUE :	25
B. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :	27
C. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES :	27
1) Sexe :	29
2) Âge :	29
3) Antécédents de pathologie mammaire :	30
4) Statut ménopausique :	30
5) Taille tumorale :	31
6) Bilatéralité :	32
7) Récepteurs hormonaux :	33
8) Examens paracliniques :	35
8.1 Aspect radiologique des tumeurs phyllodes :.....	35
8.2 Aspect IRM des tumeurs phyllodes :	36

D. CARACTERES HISTOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES.	37
1. Histologie standard :	37
a) Macroscopie :	37
b) Microscopie :	40
2. Apport de l'immunohistochimie :	51
a) Les cytokératines :	51
b) le Ki 67 :	51
c) l'hyperexpression de VEGF :	53
d) le rôle de l' EGFR59 :	54
e) Le rôle des anticorps :	55
f) hyperexpression de c-kit :	57
g) Le P53 et les gènes suppresseurs de tumeurs :	59
h) Hyperexpression de c-Myc :	60
i) La B.Caténine :	60
3. Profil génétique des tumeurs phyllodes :	61
E. DIAGNOSTIC PREOPERATOIRE DES TUMEURS PHYILLODES :	63
1. Cytologie et microbiopsie :	64
2. Examen Extemporane :	66
F. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	67
1) Tumeurs phyllodes de Grade 1 :	67
1.1 L'adénofibrome juvénile (photo 15).....	67
2) Tumeurs phyllodes de Grade 3 :	69
2.1 Les sarcomes primitifs :	69
2.2 Le carcinome métaplasique sarcomatoïde :	69
G. ETIOPATHOGENIE :	70
H. LES FACTEURS PRONOSTIQUES DE RECIDIVE :	71

1. Les facteurs histologiques :	71
2. Les facteurs biologiques et moléculaires :	72
I. EVOLUTION :	73
a. Récidive locale :	73
b. Métastases :	74
J. TRAITEMENT :	75
1. Traitement chirurgical :	75
2. Curage ganglionnaire :	80
3. Radiothérapie :	81
4. Chimiothérapie :	82
V. CONCLUSION ET RECOMMANDATION	87
VI. RESUME	92
VII. BIBLIOGRAPHIE	96



I. Introduction

Les tumeurs phyllodes du sein sont un ensemble de lésions faisant partie du groupe des tumeurs rares mammaires qui représentent à l'instar des maladies dites orphelines un vaste ensemble hétéroclite.

Leur présentation anatomopathologique permet de distinguer trois sous types de lésions. Elles sont classées en grade allant de 1 à 3, de la forme bénigne à la forme maligne. Les anglo-saxons assimilant le sous type de grade 3 au sarcome phyllode du sein. Ils le distinguent comme une entité spécifique de sarcome du sein composé d'éléments épithéliaux et de stroma conjonctif alors que les autres types de sarcomes du sein sont composés de tissu mésoenchymateux.

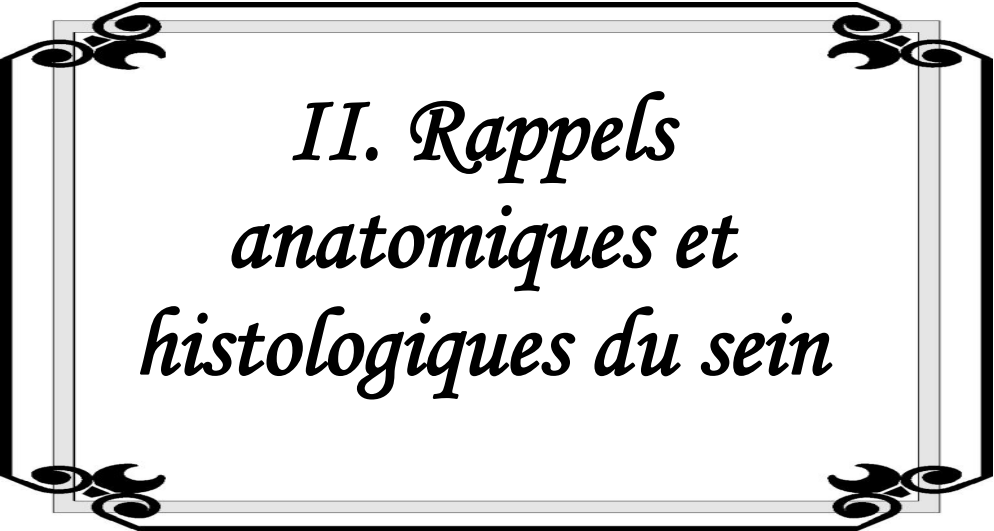
Ces tumeurs du fait de leur rareté et de leur polymorphisme échappent à la réalisation d'essais thérapeutiques et font ainsi l'objet de traitements empiriques calqués le plus souvent sur la prise en charge de pathologies ressemblantes.

Les tumeurs phyllodes ont un excellent pronostic de survie mais ont pour particularité de récidiver localement parfois sous forme d'un grade histologique plus péjoratif que la lésion initiale.

En raison d'un diagnostic préopératoire souvent insuffisant la problématique actuelle est d'isoler les facteurs cliniques et histologiques permettant de reconnaître les lésions ayant un fort potentiel de récurrence.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer les facteurs prédictifs cliniques et histologiques du contrôle local à la fin du traitement initial des tumeurs phyllodes.

L'objectif secondaire est d'étudier la survie globale, la survie spécifique et la survie sans récurrence dans la littérature des patientes prises en charge pour une tumeur phyllode et de déterminer les facteurs pronostiques de récurrence.



*II. Rappels
anatomiques et
histologiques du sein*

La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale.

La connaissance des caractéristiques anatomique et histologique du sein est d'une importance capitale en matière de sénologie.

A. EMBRYOLOGIE :

Apparaissant plus tôt que les autres ébauches dérivées de l'épithélium de surface, la glande mammaire est plus longue à atteindre son développement complet et sa différenciation est très particulière. Cette différenciation épithéliale et mésenchymateuse débute chez l'embryon humain dès la 5^{ème} semaine de vie.

1. Différenciation épithéliale :

Chez l'embryon de 5 à 10mm, la bandelette est formée par un épaissement de 2 à 4 couches de cellules ectodermiques, tout au long de la paroi latérale du thorax et de l'abdomen.

Chez l'embryon de 12 à 18mm, l'ébauche mammaire forme une masse hémisphérique en continuité avec l'épithélium de recouvrement, qui pénètre dans le tissu sous-jacent. Pendant les 10 à 12 semaines suivantes, le bourgeon mammaire se forme, s'invagine en profondeur et surtout s'entoure par un mésenchyme dense, au rôle inducteur primordial.

Avant la 20^{ème} semaine, les bourgeons secondaires plats se détachent du bourgeon principal et constituent l'ébauche du système galactophorique adulte.

De la 20^{ème} à la 24^{ème} semaine, ces bourgeons se canalisent. La terminaison des canalicules reste pleine et la croissance ultérieure se fait par prolifération de ces bourgeons terminaux.

Pendant le 8^{ème} et le 9^{ème} mois, les canalicules montrent encore une activité importante en s'allongeant et se divisant.

A la naissance, le nombre de galactophores est définitif. Leur canalisation près du mamelon est réalisée, mais leur division n'est pas terminée, il n'existe encore aucun lobule.

2. Différenciation du mésenchyme :

La différenciation du mésenchyme est très importante. Elle possède un rôle inducteur primordial pour le développement du sein.

En dessous de l'ébauche primitive de la glande mammaire, le mésenchyme se densifie, les fibres musculaires lisses et les premières couches du tissu conjonctif de mamelon se différencient. Une deuxième zone moins dense forme la plus grande partie du mamelon, une troisième, sous-jacente, constitue un mésenchyme lâche, une quatrième zone enfin est formée par des couches superposées du mésenchyme lâche.

Les galactophores passent à travers les deux premières zones de mésenchyme et s'entourent des cellules de la troisième couche qui forment une enveloppe concentrique lâche. Le mésoderme de la quatrième couche forme les septa interlobulaires qui sépare les galactophores des lobules.

Le mamelon apparaît chez le fœtus de 4 mois. Il est constitué par une dépression entourée par un épiderme légèrement surélevé. A la naissance, le mamelon est encore aplati. Sa surélévation est liée à la prolifération du mésenchyme sous-épidermique. Ce phénomène dépend de l'action des œstrogènes.

B. ANATOMIE DESCRIPTIVE

1. Situation

La glande mammaire se développe dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antérolatérale du thorax, depuis le bord inférieur de la 3ème côte jusqu'au 6ème cartilage costal et, transversalement depuis le bord latéral du sternum jusqu'à la ligne axillaire antérieure. La position du mamelon se situe, en général, sur une ligne horizontale passant par le milieu du bras, entre 18 à 20 cm du manubrium sternal. La distance inter-mamelonnaire est de 20 cm.

2. Configuration externe

Elle comporte 3 zones :

2.1. La zone périphérique

La peau est dans son ensemble lisse et souple ; elle est fine, mobile et glisse facilement sur la glande ; elle se plisse en donnant de nombreux et fins sillons ; glabre chez la femme et l'enfant, elle est revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme surtout près de la ligne médiane. Le revêtement cutané est typique avec tous ses éléments constitutifs: poils (fin duvet), glandes sébacées et sudoripares. Sous ce plan cutané existe un pannicule adipeux plus ou moins développé.

2.2. L'aréole

C'est un disque assez régulier de 40 à 50 mm de diamètre entourant la base du mamelon avec lequel elle se continue. Elle est pigmentée, de coloration brunâtre, plus foncée chez les bruns que chez les sujets blonds. Doublée à sa face profonde par le muscle de l'aréole, elle renferme des glandes sudoripares et des glandes sébacées qui font saillie à sa face extérieure constituant les tubercules de

Morgagni. Ces derniers se développent au cours de la grossesse pour former les tubercules de Montgomery.

2.3. Le mamelon

Il est placé au centre de l'aréole et forme une surélévation cylindrique de 10 à 12 mm de long et de 9 à 10 mm de large. De même coloration brunâtre que l'aréole, il présente à son extrémité une série de petits orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores. Sa face profonde, comme celle de l'aréole, est doublée par des fibres musculaires lisses constituant le muscle mamillaire dont la contraction est à l'origine du thélotisme ou érection du mamelon. La forme du mamelon est enfin extrêmement variable. Peu développé chez l'homme et chez la jeune fille, il s'allonge chez la femme en particulier au cours de la grossesse. Il peut parfois s'invaginer, c'est le phénomène d'ombilication ou de rétraction du mamelon.

3. Configuration Interne :

3.1. Chez l'homme et chez l'enfant

La glande se réduit à un petit amas glandulaire de coloration blanc grisâtre, de forme discoïde située immédiatement en arrière de l'aréole. De consistance fibreuse, elle a néanmoins la même structure histologique que la glande adulte et reste susceptible de présenter les mêmes lésions pathologiques.

3.2. Chez la femme

La glande mammaire se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de coloration blanc bleuâtre, de forme grossièrement circulaire située à la face antérieure de la partie externe du muscle grand pectoral. Elle présente :

- une face postérieure sensiblement plane,
- une face antérieure convexe, irrégulière, présentant une série de crêtes plus ou moins marquées : les *crêtes fibro-glandulaires de Duret* qui donnent attache à des lamelles conjonctives du tissu cellulaire sous-cutané constituant les *ligaments de Cooper*.

- une circonférence, très irrégulière, émettant des prolongements dont un seul est constant : *le prolongement axillaire* qui contourne le bord inférieur du muscle grand pectoral et empiète plus ou moins sur les plans superficiels du creux axillaire.

C'est une masse fibro-adipeuse, parsemée de lobules qui donne à la palpation du sein une sensation grenue.

4. Structure et dimensions

C'est une glande en grappe, constitué de 10 à 20 lobes, subdivisés eux-mêmes en lobules et acini. Les acini sont groupés de façon très dense autour d'un canal alvéolaire (canal galactophore de 3^e ordre). Plusieurs canaux alvéolaires se réunissent à leur tour et forme un canal lobulaire (canal de 2^e ordre) qui draine un lobule. Plusieurs canaux lobulaires se réunissent à leur tour pour former un canal galactophore de premier ordre et l'ensemble des lobules qu'ils drainent forme un lobe glandulaire. Chaque lobe se comporte comme une glande indépendante, possédant son propre canal excréteur (canal galactophore ou conduit lactifère). Ces conduits lactifères (en nombre égal aux lobes) convergent vers le mamelon, en suivant un trajet sinueux. Avant de pénétrer dans le mamelon, ils présentent une dilatation longue de 1 cm (le sinus lactifère). Ils s'ouvrent au sommet du mamelon par des pores. Les lobes sont

séparés entre eux par des cloisons de tissu conjonctif dense et l'individualisation d'un lobe est chirurgicalement impossible.

La glande se développe à partir de la plaque aréolo-mamelonnaire dans le tissu grasseux sous-cutané. Ce dernier est donc divisé en une lame grasseuse antérieure, pré glandulaire, et une lame grasseuse postérieure rétro glandulaire.

Elles sont très variables avec le degré d'activité glandulaire. En moyenne, après la puberté, elles sont de 10 cm de hauteur, 12 cm de largeur, 6 cm d'épaisseur. La glande mammaire augmente de volume lors de la grossesse, de l'allaitement et en période prémenstruelle.

5 Les moyens de fixité du sein

Le sein, de formation embryologiquement cutanée est solidaire de la peau. Il est rattaché à celle-ci par les canaux galactophores au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire et par l'adhérence entre la glande et l'aréole. Les cloisons fibreuses décrites par Cooper en 1840 jouent un bien moindre rôle.

Le plan de décollement rétroglandulaire est donc le plan de glissement entre la couche grasseuse rétromammaire dont la face profonde est limitée par le fascia superficialis, et l'aponévrose de recouvrement du muscle grand pectoral. En tant qu'organe cutané, le sein est absolument indépendant du muscle grand pectoral. Par contre, le sein suit les déplacements de la peau lors des mouvements du bras.

C'est donc la peau qui représente le seul soutien du sein. Il s'agit d'une unité cutanéoglandulaire. La partie la plus immuable du sein est le sillon sous mammaire. La liaison peau-glande est la plaque aréolo-mamelonnaire.

C. LES RAPPORTS DE LA GLANDE MAMMAIRE

1. Plan cutané

La peau est particulièrement fine et souple.

La glande est entourée par les fascias pré et rétro glandulaires.

1.1. Le fascia pré mammaire

Il n'existe pas de plan de clivage entre la glande et la peau, ni de loge mammaire. En effet, le tissu est uni au derme par les ligaments de Cooper. Ces ligaments de Cooper sont des amarres conjonctives et vasculo-nerveuses, suspendant la glande au plan cutané. Le fascia pré glandulaire ne peut être individualisé. Soulevée par ces ligaments, la glande dessine les crêtes de Duret, qui encadrent les lobules adipeux. Ces rapports intimes entre le derme et la glande expliquent la difficulté à réaliser des mastectomies sous-cutanées totales (risque de dévascularisation en retirant l'ensemble des crêtes).

1.2. En périphérie

Il n'existe pas de ligne de réflexion nette entre le fascia pré et rétro glandulaire. Le tissu mammaire s'amincit sur les côtés, progressivement et irrégulièrement.

2. Plan profond

2.1. Le fascia rétro mammaire

Il est, contrairement au fascia pré mammaire, bien individualisable et repose sur l'aponévrose du muscle grand pectoral. L'espace entre ces deux feuillets est un plan de clivage utile au chirurgien, car avasculaire.

2.2. Le tissu cellulo-adipeux rétromammaire

Cette couche de tissu fibro-adipeux, encore appelée "bourse séreuse rétromammaire de Chassaignac", est développée en arrière du fascia rétromammaire, se continue en haut avec le fascia superficialis. Elle constitue un véritable ligament suspenseur du sein de densité très variable suivant les sujets. Elle peut plaquer étroitement la glande à la face antérieure du muscle grand pectoral ou au contraire se distendre et s'étirer de façon parfois considérable (sein pédiculé). Elle permet le glissement normal de la glande sur les plans musculaires sous-jacents, glissement qui disparaît en cas d'envahissement des plans musculaires au cours des cancers du sein.

2.3. Le plan musculaire superficiel

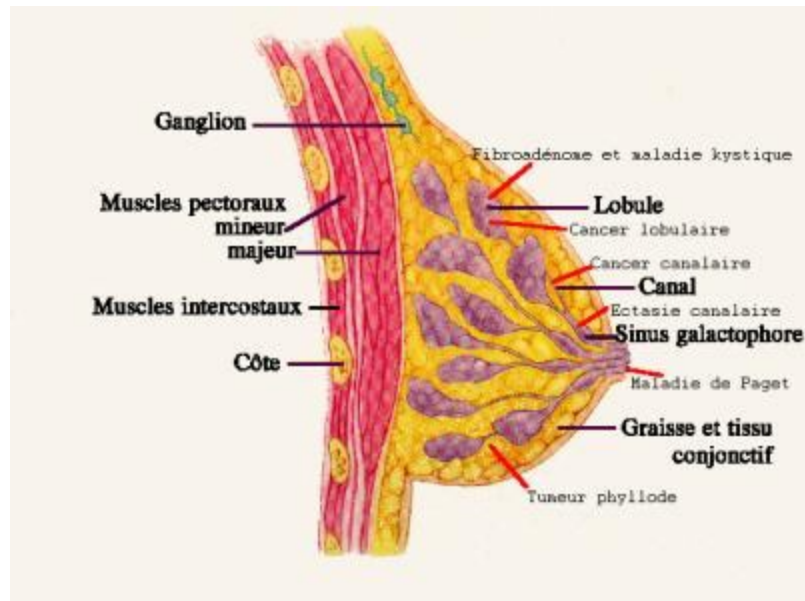
Il est constitué principalement par le *muscle grand pectoral*, accessoirement par les muscles droit de l'abdomen et oblique externe de l'abdomen.

2.4. Le plan musculaire profond

Il est constitué par les muscles sub-clavier et petit pectoral entourés du fascia clavi-pectoro-axillaire. Ce dernier est une nappe fibreuse importante protégeant en arrière le paquet vasculo-nerveux du creux axillaire.

2.5. Le plan squelettique

Le sein répond aux faces antérieures des 3^e, 4^e, 5^e, et 6^e côtes et des espaces intercostaux correspondants.



D. VASCULARISATION

1. Vascularisation artérielle

Elle provient de 3 sources

- Artère thoracique interne : c'est une branche de l'artère sous-clavière. Elle donne des branches perforantes qui traversent les 6 premiers espaces intercostaux pour vasculariser la partie interne de la glande mammaire.

- Les artères intercostales postérieures donnent des branches latérales qui naissent à la partie moyenne de l'espace et perforent de dedans en dehors les muscles intercostaux. Elles se ramifient sur la paroi thoracique et vascularisent le muscle dentelé antérieur, les muscles pectoraux, la glande mammaire et les téguments de la face latérale du thorax.

- Les collatérales de l'artère axillaire :

- l'artère thoracique suprême,

- la branche thoracique de l'artère thoraco-acromiale,
- l'artère sous-scapulaire,
- et surtout l'artère thoracique externe. Cette dernière descend verticalement sur la face externe du muscle dentelé antérieur, donne des branches à la paroi thoracique et aux muscles pectoraux et vascularise la partie externe de la glande mammaire.

On décrit trois réseaux: un réseau sous dermique, pré glandulaire et rétro- glandulaire.

- Le réseau sous dermique : il vascularise la peau et forme un réticule qui anastomose les branches cutanées venues des artères thoraco-acromiales, scapulaire inférieure (a. axillaire) et sus scapulaire (a. sous-clavière). Il émet dans la région mammaire des artérioles perforantes qui cheminent dans les ligaments de Cooper et vont se réunir avec les branches des artères pré glandulaires.

- Le réseau pré glandulaire provient de deux pédicules : un pédicule supéro-externe ou artère principale externe formé par l'artère thoracique externe dont les branches s'anastomosent avec les branches homologues de l'artère thoracique interne en formant un cercle périaréolaire ; un pédicule interne formé par une branche de l'artère thoracique interne, qui perfore les 3^e et 4^e espaces intercostaux très en dedans et chemine presque horizontalement devant la glande, avant de s'anastomoser avec l'artère thoracique externe dans la région péri aréolaire.

- Le réseau rétroglandulaire est constitué par les artères postérieures, issues des perforantes cutanées des 3^e, 4^e, 5^e, et 6^e artères intercostales. Il aborde la face postérieure de la glande.

EN RESUME : La partie interne du sein est vascularisée par des branches profondes de l'artère thoracique interne. Les parties externes et inférieures reçoivent des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et de l'artère thoracique suprême. Le tissu cellulaire et la peau sont irrigués par le même dispositif artériel car la glande et la peau ont la même origine embryologique. Il existe un réseau anastomotique artériel très riche dans la glande mammaire.

2. Vascularisation veineuse

Son étude est importante, essentiellement parce qu'elles sont parallèles aux lymphatiques et que les métastases suivent leur trajet.

Quatre groupes de veines drainent le sein :

- Les branches perforantes de la veine mammaire interne qui se jettent dans les veines innominées, s'abouchant directement au réseau capillaire pulmonaire et expliquant les embolies carcinomateuses au niveau des poumons.
- La veine axillaire, qui naît de nombreuses veines en provenance de la face profonde du sein. Son trajet veineux conduit également au réseau capillaire du poumon et constitue une seconde voie pour les embolies carcinomateuses.
- Les veines intercostales, les plus importantes, qui se jettent dans la veine azygos pour aboutir à la veine cave supérieure puis aux poumons.

- Le système veineux vertébral, constitue un trajet veineux très différent. Il draine les os du bassin, les extrémités supérieures du fémur et les masses musculaires voisines, la ceinture scapulaire, l'extrémité supérieure du fémur et les os du crâne. La pression sanguine y est basse et facilite le reflux sanguin, ce qui explique la fréquence des métastases osseuses périphériques d'origine mammaire, en particulier au niveau vertébral.

3. Les lymphatiques du sein

La circulation lymphatique est très importante au niveau du sein.

Le cancer du sein est très lymphophile, il colonise les nœuds lymphatiques en premier.

La connaissance précise de l'envahissement lymphatique est un élément très important pour l'adaptation du traitement.

Il existe 3 voies de drainage :

1- Lymphocentre axillaire satellite des vaisseaux thoraciques latéraux et subscapulaire drainant les cadrans supérieur et inférieur externes du sein

2- Les cadrans internes seront plutôt drainés par les nœuds thoraciques internes, eux se trouvent derrière les côtes et ne sont donc pas palpables et sont satellite de l'artère thoracique interne.

3- Les voies profondes qui vont gagner le nœud supra claviculaire et qui partent de la face postérieure du sein.

4. Innervation

Le sein est innervé par trois groupes de nerfs qui convergent vers la plaque aréolo-mammelonnaire.

- Le groupe antérieur comprend les branches cutanées antérieures des 2^e, 3^e, 4^e et 5^e nerfs intercostaux. Elles émergent 1cm en dehors du sternum avec les branches perforantes de l'artère thoracique interne. Il se divise en une grosse branche externe à destinée mammaire et une branche interne, petite pour la peau pré sternale. Ces branches cheminent devant la glande.

- Le groupe latéral provient des rameaux cutanés latéraux des 4^e et 5^e nerfs intercostaux. Les nerfs de ce groupe perforent l'espace intercostal sur la ligne axillaire moyenne et se divise en une branche antérieure à destinée mammaire et une branche postérieure à destinée thoracique. Ces branches cheminent entre le fascia superficialis et l'aponévrose du muscle grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure. Ils suivent les travées conjonctives interlobaires puis entre les galactophores. Ils donnent des collatérales glandulaires et des branches qui suivent les ligaments de Cooper et innervent la peau périaréolaire.

- Le groupe supérieur provient de la branche sus claviculaire du plexus cervical superficiel. La peau de la région mammaire correspond aux dermatomes T2, T3, T4 et T5, le mamelon et l'aréole correspondent à T4.

E. HISTOLOGIE :

1. Segmentation galactophorique et unité terminale ducto-tubulaire :

La glande mammaire est formée de 9 à 10 galactophores principaux ou proximaux, s'abouchant au niveau du mamelon par un orifice distinct. A proximité de l'orifice, chaque canal est le siège d'une dilatation à contours irréguliers correspondant au sinus lactifère. Ces galactophores se ramifient ensuite en canaux de plus en plus petits pour aboutir à l'unité terminale ducto-tubulaire. Cette unité est composée de canalicules extra et intra lobulaires se terminant par la structure épithéliale la plus petite du lobule : l'acinus. Ces acini ne sont fonctionnels que pendant la grossesse et la lactation.

2. Histologie :

Les glandes mammaires correspondent en fait à des glandes sudoripares très modifiées, dont la taille, la densité et la nodularité varient en fonction du cycle hormonal et de l'activité génitale.

Chez la femme en activité génitale, les structures canalaire et lobulaires sont situées dans un stroma fibro-adipeux plus ou moins vascularisé. Le tissu inter lobulaire est plus fibreux, dense, d'architecture réticulée avec présence en périphérie de tissu adipeux. Le tissu conjonctif intra lobulaire est plus lâche et plus cellulaire, très vascularisé. Une bande de tissu similaire, d'aspect assez lâche, entoure toute l'unité ductulo-lobulaire et est considérée comme le tissu spécialisé du sein, hormono-sensible.

Les canaux sont délimités par une membrane basale desmoplastique. A l'exception d'un court trajet au niveau des canaux collecteurs du mamelon, ils sont bordés par des cellules épithéliales cubiques ou prismatiques basses, unistratifiées possédant des noyaux ovalaires et nucléolés. Les canaux plus larges peuvent être bistratifiés. Ils possèdent une couche discontinue de cellules myoépithéliales, d'axe perpendiculaire aux premières. Ces cellules sont plus ou moins dodues, au cytoplasme non coloré et au noyau aplati. Pour certains, une troisième catégorie de cellules claires, basales, dites intermédiaires serait également présente. Pour la majorité des auteurs, ces aspects correspondraient plutôt à des lésions de métaplasie touchant les cellules épithéliales ainsi que les cellules myoépithéliales.

3. Immuno-histochimie :

Les caractéristiques immuno-histochimiques des cellules composant les différents constituants du sein sont résumés dans le tableau suivant :

	CK	Vim	PS100	AML	Coll IV	FV	RH
Cellules épithéliales	+	-	+/-	-	-	-	+
Cellules myoépithéliales	+/-	-	+/-	+	-	-	-
Membranes basales	-	-	-	-	+	-	-
Cellules stromales	-	+	-	-	-	-	-
Cellules endothéliales	-	+	-	-	-	+	-

CK : cytokératines

Vim : Vimentine

PS100 : protéine 100

AML : Actine Muscle Lisse

Coll IV : collagène de type IV

FV : facteurs vasculaires FVIII, CD31, CD34, UEA-1

RH : récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone.



*III. Matériels et
méthodes*

Notre étude portera sur un cas de tumeur phyllode du sein ayant évolué en sarcome phyllode colligé au niveau de la maternité du CHU de Rabat Salé.

A. OBSERVATION CLINIQUE :

Melle M.J, âgée de 29 ans, célibataire, sans antécédents pathologiques notables, a été hospitalisé au niveau du service de gynécologie obstétrique et de cancérologie à la maternité du CHU Rabat Salé pour bilan étiologique et prise en charge thérapeutique d'un nodule du sein droit.

Le début de la symptomatologie remonte au 14/12/2007 par l'apparition d'un nodule au niveau du sein droit non douloureux et n'augmentant pas de volume évoluant dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

⇒ A son admission, l'examen clinique trouve :

*À l'inspection :- sein de taille normal.

-absence de voussure avec respect du revêtement cutané.

-Le mamelon est d'aspect normal.

*À la palpation : - présence au niveau du quadrant supéro externe du sein droit d'un nodule de 2cm/ 2cm, de contours réguliers, bilobé, mobile par rapport aux deux plans, ferme, plus ou moins élastique et indolore.

- la manœuvre de TILLAUX est négative.

- absence d'adénopathies satellites. Absence d'écoulement mamelonnaire associé et absence de signes cutanés en regard.

Le sein controlatéral est normal.

L'examen des aires ganglionnaires ne retrouve pas d'adénopathies axillaire ou sus claviculaire.

⇒ Un examen clinique complet fut alors réalisé :

- ✓ L'examen gynécologique était normal.
- ✓ L'examen abdominal trouve un abdomen souple qui respire normalement sans hépatomégalie ou splénomégalie palpable cliniquement.
- ✓ L'examen ostéo-articulaire trouve des articulations libres, sans douleurs à la mobilisation.
- ✓ L'examen pleuro pulmonaire et cardio-vasculaire était normal.

⇒ Ceci nous a amené à réaliser une échographie mammaire afin de pouvoir aboutir à une décision thérapeutique adéquate.

B. DONNEES DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1. Echographie mammaire

- Le balayage échographique révèle un fond de dystrophie fibrokystique bilatérale avec la présence au niveau du quadrant supéro-externe du sein droit d'une formation nodulaire grossièrement ovalaires, bilobé, hypoéchogène, hétérogène, bien limité mesurant 29mm.

- Absence de lésion nodulaire du sein gauche.

Une biopsie exérèse a été réalisée avec à l'examen anatomopathologique une tumeur phyllode de bas grade avec limites pathologiques.

Quatre mois après (23/04/2008), la patiente consulte pour récurrence d'un nodule en regard de l'ancienne cicatrice.

Une tumorectomie large fut réalisée et qui a objectivé une tumeur phyllode de grade 2.

Trois mois après (18/07/08), la patiente a représenté une deuxième récurrence de 4/4cm prenant le reste de tout le sein d'où la réalisation d'une mastectomie du sein droit.

L'étude anatomopathologique a montré qu'il s'agit d'un sarcome phyllode avec limites de résection saines.

La patiente fut perdue de vue jusqu'au janvier 2010 où elle consulte pour l'apparition d'un petit nodule de 0,5 cm, ferme, sur le prolongement axillaire droit.

- Le complément échographique révèle la présence de deux petites formations hypoéchogènes juxtaposées entourées par une couronne hyperechogène, hypervascularisée mesurant 5mm.

Un curage axillaire droit fut réalisé dont l'étude anatomopathologique révèle :

- localisation inter ganglionnaire d'une prolifération sarcomateuse d'une tumeur phyllode.
- adénites réactionnelles 15N-/15N.

Notre patiente a reçu par la suite un complément de radiothérapie au niveau de la paroi thoracique à dose de 45 Gy avec un complément de dose au lit opératoire de 30 Gy répartie sur 30 séances.



*IV. Discussion et
revue de la
littérature*

A. GENERALITE ET HISTORIQUE :

Les tumeurs phyllodes mammaires sont des tumeurs rares du sein décrites pour la première fois par Muller en 1938.

Les premiers aspects de cette tumeur furent décrits en 1827 par Cumin et Chelius.

C'est en 1938 que le premier cas de tumeur phyllode fut rapporté par Muller dans sa revue scientifique de Reimer à Berlin et que le terme de « cystosarcome phyllode » fût introduit.

C'est Lee et Pack, en 1931, qui décrivent un cas histologiquement malin de tumeur phyllode puis White en 1940 qui rapporte la première observation de tumeur phyllode métastatique.

Ce terme de phyllode fût employé pour décrire cette lésion dont la surface découpée s'apparentait à une feuille (phyllos en Grec). La dénomination de sarcome était en rapport avec un aspect charnu et une taille très importante de cette tumeur. (Photo 1 et 2).

Contrairement à leur dénomination initiale les tumeurs phyllodes sont rarement kystiques (préfixe cysta-) et ont une évolution majoritairement bénigne.

Il existe déjà à ce moment une discordance entre leur dénomination initiale et leur aspect clinique pouvant varier d'une forme bénigne localisée à une forme maligne métastatique.

Même si les tumeurs phyllodes sont de localisation quasi exclusivement mammaire, d'autres sites peuvent être concernés tels que les localisations prostatiques.

C'est en 1981 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) adopte le terme tumeurs phyllodes afin de lever la confusion entre les formes malignes et bénignes.

Ce terme apparaît alors comme le plus approprié au détriment de celui de cystosarcome phyllode.

La classification de l'OMS ainsi que la majorité des pathologistes actuellement admettent l'existence de 3 grades histologiques :

- Le grade 1 ou tumeur phyllode bénigne.
- Le grade 2 ou tumeur phyllode borderline.
- Le grade 3 ou tumeur phyllode maligne.

Malgré cela il persiste une différence entre la dénomination européenne utilisant le terme de tumeur phyllode et la dénomination anglo-saxonne utilisant le terme de cystosarcome phyllode, source de confusion avec les tumeurs phyllodes malignes.

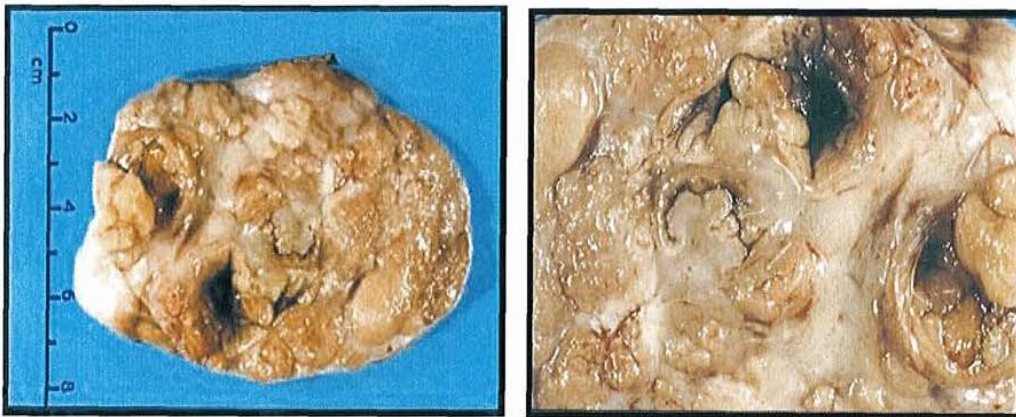


Photo 1 et 2 : Aspect charnu d'une tumeur phyllode en coupe

Sous le terme de tumeurs phyllodes existe en réalité un contingent de lésions épithéliales dont les frontières sont parfois difficiles à distinguer et dont l'évolution est variable en fonction de la prédominance de certaines caractéristiques histologiques.

La coexistence de différents grades tumoraux est retrouvée au sein d'une même lésion tumorale pouvant expliquer une récurrence tumorale différente de la lésion initiale et rendant sa prise en charge complexe.

B. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs rares fibroépithéliales du sein dont l'incidence est très faible de l'ordre 1/100000 femmes.

Elles représentent 0,5 % à 1% des tumeurs mammaires et 2 à 3% des tumeurs fibroépithéliales. Elles sont à distinguer des fibroadénomes dont l'incidence est 50 fois supérieure. Les données recueillies par le « Cancer Surveillance Program of Los Angeles County » montrent que l'incidence annuelle standardisée sur l'âge des tumeurs phyllodes malignes est de 2,1 par millions de femmes. Le « North American Association of Central Registries » entre 1994 et 1998 retrouve une incidence des tumeurs phyllodes malignes de 3,1 par millions de femmes et confirme une incidence plus élevée dans les sous-populations blanches d'Amérique latine et de l'Est asiatique.

C. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES :

Tous les aspects cliniques de tumeurs peuvent se voir depuis la petite tumeur de quelques centimètres, mobile, circonscrite, évoquant un fibroadénome, jusqu'aux volumineuses tumeurs occupant tout le sein, envahissant le tissu cutané et les tissus musculaires adjacents.

Le mode de révélation des tumeurs phyllodes correspond souvent à une lésion nodulaire palpable parfois douloureuse de découverte fortuite à l'autopalpation (73% des cas dans l'étude de Rao ⁷). La douleur modérée comme mode de révélation est présente dans environ un tiers des cas ⁷⁻⁹. Sa présence est corrélée à un mauvais pronostic de survie globale. C'est un signe de fixité ou d'adhérence de la lésion aux tissus environnants.

C'est une masse bénigne molle mobile, indolore, arrondie, bosselée, souvent polylobée située dans 40% des cas dans le quadrant supéro-externe. A la palpation, elle réalise une tumeur à contours réguliers, bien limitée de consistance hétérogène, lorsqu'elle est de petite taille, elle est toujours mobile. Elle refoule les tissus voisins et est parfois responsable de modifications cutanées ⁷. Lorsqu'elle est de grande taille, la peau en regard peut s'amincir, voir même s'ulcérer (Photo 3).

Des modifications du mamelon peuvent être observées. Il n'y a généralement pas d'atteinte ganglionnaire, mais ceux-ci peuvent être augmentés de taille dans 20% des cas en raison de l'inflammation.



Photo 3 : Déformation, ulcération cutanée

1) Sexe :

Les tumeurs phyllodes sont l'apanage de l'atteinte de la glande mammaire des individus de sexe féminin. Il s'agit généralement de femmes nullipares.

L'atteinte chez l'homme reste exceptionnelle, ainsi les séries publiées dans la littérature sont exclusivement féminines et ne rapportent que quelques cas masculins isolés ¹⁰.

Seul cinq cas de tumeurs phyllodes ont été chez des hommes qui présentaient une gynécomastie préalable ¹¹.

2) Âge :

Les tumeurs phyllodes sont des lésions pouvant survenir à tout âge, des cas ayant été rapportés chez la jeune fille ¹², l'adolescente ¹³, et la femme âgée.

L'âge moyen de survenue est 45ans ^{8, 9, 14,16} souvent compris entre 35 et 55 ans.

Dans la série de Cheng et al¹⁷, l'âge du diagnostic de tumeurs phyllodes est compris entre 11 et 73 ans avec une moyenne d'âge de 37ans. Il retrouve un âge moyen survenue de 35 ans pour les lésions bénignes et de 41 ans pour les tumeurs malignes.

Pour Tse et al ¹⁸, il est respectivement de 40, 45 et 47 ans pour les formes bénignes, borderline et malignes.

Niezabitowski et al ¹⁹, retrouvent un âge significativement plus jeune pour les formes bénignes comparativement aux formes malignes (44,5 vs 53ans).

L'âge de découverte semble s'accroître avec le degré de malignité de la tumeur.

Une tumeur phyllode est presque toujours bénigne et sans récurrence chez l'enfant et l'adolescente, même si l'aspect clinique peut paraître inquiétant au départ.

A l'inverse, elle est plus souvent maligne après l'âge de 50 ans.

Il semble que l'âge de façon isolé ne soit pas un facteur pronostic indépendant^{20, 21}.

Bien que l'âge moyen des femmes présentant une tumeur phyllode soit supérieur à celui de celles présentant un fibroadénome ce facteur n'apparaît pas discriminant dans le diagnostic clinique initial. Par ordre de fréquence il apparaît tout de même que la grande majorité des tumeurs fibroépithéliales chez les femmes âgées sont des fibroadénomes.

3) Antécédents de pathologie mammaire :

Zurrida et al ¹² rapportent la notion d'antécédents de fibroadénome mammaire chez 12,5% des patientes avec tumeurs phyllodes. Kapiris et al ²² à propos de 48 tumeurs phyllodes malignes mettent en évidence la notion d'histoire de tumeur mammaire bénigne dans 55% des cas (fibroadénome ou mastopathie fibrokystique) c'est le cas de notre malade.

Cette association épidémiologique est un argument en faveur de l'origine fibroadénomateuse de ces tumeurs bien que la fréquence élevée des fibroadénomes atténue le poids de cet argument.

4) Statut ménopausique :

Dans la série de Zurrida et al ¹² portant sur 216 cas de tumeurs phyllodes, seules 25,9% des patientes sont considérées comme ménopausées. Pour Kapiris et al ²² 40% des patientes présentant une tumeur phyllode maligne le sont.

Dans son étude Rao⁷ et al mettent en évidence le statut post-ménopausique comme facteur pronostique péjoratif concernant la survie globale et spécifique lors de l'apparition d'une tumeur phyllode maligne.

5) Taille tumorale :

La taille moyenne des tumeurs phyllodes du sein, tous types confondus varient selon les séries de 4 à 8 cm, avec des extrêmes allant de 0,8 cm à 40 cm.⁹⁻¹⁹⁻²³⁻³¹⁻³³

Dans 20 à 30 % des cas c'est la cinétique de croissance rapide et importante d'une lésion préexistante jusque là stable qui attire l'attention et inquiète la patiente.

Dans la série de Cohn- Cedemark³⁴ portant sur 77 patientes, 43% des lésions ont une taille comprise entre 5 et 10 cm au moment du diagnostic initial.

La proportion des tumeurs de plus de 5 cm et surtout celles de 10 cm tend actuellement à diminuer de nos jours du fait d'un meilleur dépistage mammographique, d'un meilleur suivi des patiente en consultation et d'une meilleurs information des femmes sur le cancer du sein.

Dans son étude à propos de 182 patientes Cheng et al¹⁷ ont montré cette tendance au diagnostic plus précoce des lésions de petite taille en fonction de la période étudiée.

Il distingue deux périodes : une période A comprise entre 1997 et 2004 et une période B comprise entre 1985 et 1996.

Il montre une différence significative en terme de taille durant ces deux périodes : 7,7cm durant la période B versus 4,6cm durant la période A.

Durant la période A 79% des lésions mesurent moins de 5cm, alors que durant la période B elles représentent 49% de la totalité des tumeurs phyllodes dépistées.

La taille tumorale a toujours été considérée par les auteurs et les cliniciens comme un facteur pronostique de malignité significatif ^{21,35} mais sans que cela n'ait jamais vraiment été démontré ^{36,37}.

Dans la série de Tse et al ¹⁸ à propos de 185 cas de tumeurs phyllodes la taille tumorale moyenne augmente de manière significative avec le degré de malignité respectivement de 4cm, 5,4cm et 6,6cm pour les formes bénignes, borderline et malignes.

Dans les séries de Pandley ³⁸ et de Kapiris ²² portant sur des tumeurs malignes, la taille tumorale moyenne respective est de 10,8 et 7,8cm.

Asoglu et al ³⁹ mettent en évidence une taille moyenne de 3,5cm en considérant 50 cas de tumeurs phyllodes malignes.

Le critère de taille ne rentre pas en compte dans la classification de l'OMS.

De nombreuses études ^{4, 15} ont par contre isolé le critère taille comme facteur pronostique de récurrence et de survie globale indépendamment du grade histologique mais ces observations restent tout de même controversées selon les séries et les seuils analysés.

6) Bilatéralité :

Elles sont rarement bilatérales.

Seul pour Norris et Taylor ³⁵ la tumeur phyllode est bilatérale dans 32 % des cas.

7) Récepteurs hormonaux :

L'expression épithéliale des récepteurs hormonaux ²³ (Œstrogènes et progestérones) dans les tumeurs phyllodes est inversement proportionnelle au grade tumoral suggérant des interactions entre composante stromale et épithéliale.

Une dépendance aux œstrogènes a longtemps été suspectée dans la croissance des fibroadénomes. Cette hypothèse a été confirmée ²⁴ lors du dosage en œstradiol plasmatique des patientes présentant des lésions de type fibroadénomes.

Des observations ont montré que le Tamoxifène réduit de façon significative l'activité proliférative du stroma des fibroadénomes ²⁵.

La médiation de l'œstradiol ainsi que du Tamoxifène se fait par l'intermédiaire des récepteurs œstrogéniques de type ER-alpha. Ce récepteur dans les tumeurs phyllodes et les fibroadénomes ne se trouve que dans l'épithélium alors que son expression stromale est très controversée ^{23,26}.

Sapino et al ²⁷ dans son étude ont montré la présence de récepteurs à œstrogène (ER) de type bêta par immunohistochimie dans les cellules stromales des fibroadénomes et des tumeurs phyllodes. Ils ont montré que seul cet isoforme de récepteur œstrogénique est présent dans le stroma cellulaire de la glande mammaire, les ER de type alpha étant eux absents.

Le rôle des ER-bêta, a largement été étudié dans l'épithélium glandulaire mammaire tandis qu'aucune étude de ces récepteurs dans le stroma n'avait été rapportée.

Les lésions exprimant de fort taux d'ER-béata sont représentées par les fibroadénomes comportant un stroma cellulaire riche et les tumeurs phyllodes.

Les tumeurs riches en ER-béata semblent apparaître à un âge plus précoce que les lésions sans récepteurs. L'activation d'un mécanisme hormonal médié par l'ER-béata a été suggérée. L'expression de ces récepteurs ER-béata semble corrélée à celui des marqueurs musculaires lisses suggérant leur rôle de ceux dans la différenciation myofibroblastique des cellules stromales. La croissance des fibroadénomes et leur involution sclérotique semblent liés à la présence des ER-béata sur les myofibroblastes.

Des études ont rapporté que les ER-béata avaient un contrôle sur les PDGF²⁸ (Platelet derived growth factor), une cytokine régulant la croissance et la différenciation des fibroblastes²⁹. Il existe donc une voie d'activation ER-béata-PDGF responsable de la différenciation en myofibroblastes. Ce complexe a pour rôle de réguler l'activation, la prolifération et la différenciation myofibroblastique. Le PDGF est exprimé ainsi que son récepteur dans le stroma des tumeurs phyllodes et rarement dans les fibroadénomes.

L'expression des ER-béata observée dans les tumeurs phyllodes, conduit à penser que les proliférations clonales des cellules stromales observées dans ces tumeurs pourraient être soumises à une régulation modulée par l'activation de ce récepteur.

Ceci pourrait suggérer une efficacité des agonistes sélectifs des ER-béata comme nouveau moyen thérapeutique des tumeurs phyllodes de Grade 3 d'autant plus que certaines métastases expriment les ER béata et les marqueurs de différenciation des muscles lisses.

8) Examens paracliniques :

8.1 Aspect radiologique des tumeurs phyllodes :

Cole et Beuglet ⁴⁰ ont été les premiers à décrire l'aspect mammographique et échographique des tumeurs phyllodes.

La mammographie met en évidence une opacité ovale ou polycyclique, à contours réguliers, bien limitée, sans renforcement postérieure ni microcalcification.

Les études réalisées ^{8,41} n'ont pas permis de mettre en évidence d'éléments de différenciation discriminants avec les fibroadénomes. Cependant certaines caractéristiques mammographiques telles que l'aspect polycyclique de la lésion de la coexistence de contours nets et flous doivent évoquer une tumeur phyllode.

En échographie, cette tumeur se traduit par une image nodulaire hypoéchogène, homogène, parfois calcifiée sans différence avec les fibroadénomes. Cependant, de petites lésions kystiques au bord ou à l'intérieur d'un nodule solide peuvent faire évoquer le diagnostic de tumeur phyllode.

Sotheran et al ⁴² ont ainsi mis en évidence une sensibilité de 2,5% pour le diagnostic de tumeur phyllode en mammographie et une sensibilité de 17% en échographie.

Chen et al ⁴³ mettent en évidence la mauvaise valeur prédictive de l'échographie et de la mammographie. Le diagnostic de tumeur phyllode est porté dans respectivement 6,9% et 3,3% des lésions. Dans la majorité des cas c'est le diagnostic de fibroadénome qui est porté dans 38 et 45% des cas.

De nombreuses études ont été menées afin d'essayer de différencier les tumeurs phyllodes bénignes et malignes :

Lieberman et al⁴⁴ ont montré qu'une taille supérieure à 3 cm sur la mammographie était corrélée à un grade histologique élevé.

Ben Hassouna et al⁴⁵, dans une étude portant sur 106 tumeurs phyllodes ont montré que l'irrégularité des contours est un facteur prédictif de malignité.

8.2 Aspect IRM des tumeurs phyllodes :

Tout comme la mammographie et l'échographie, l'IRM n'est pas discriminante pour le diagnostic de tumeurs phyllodes versus fibroadénomes^{46, 47}.

Elle met en évidence une masse bien limitée, en hyposignal T1, en iso ou hypersignal T2 et se rehaussant après injection⁴⁶. Les éléments orientent vers une tumeur phyllode sont : la taille supérieure à 3cm⁴⁶, une masse lobulée à contours réguliers⁴⁶, un signal en séquence pondérée T2 supérieur au adénofibrome⁴⁷.

Une étude rétrospective, réalisé par Yabuuchi et al⁴⁸ portant sur 30 tumeurs phyllodes a permis de mettre en évidence en IRM des critères prédictifs de malignité versus bénignité. Ainsi, la présence d'une paroi irrégulière, microkystiques, la présence d'un hyposignal en T2 et d'un coefficient de diffusion diminué par rapport à la glande mammaire normale étaient en faveur d'une tumeur phyllode maligne. Le premier signe était corrélé en histologie à la présence de nécrose alors que les 2 suivants étaient corrélés à la l'hypercellularité du stroma tumorale. L'hypersignal T1, correspondant en histologie à la présence d'hémorragie, était évocateur d'une tumeur phyllode maligne ou de grade intermédiaire mais sans résultat statistique significatif. Par contre, le type de courbe de rehaussement, la forme de la tumeur, les limites

n'étaient pas corrélées au type histologique de la tumeur phyllode. De nouvelles techniques, telles que la spectro-IRM ont récemment fait leur apparition et doivent encore être évaluées ⁴⁹.

D. CARACTERES HISTOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES.

1. Histologie standard :

Les tumeurs phylloides du sein sont un groupe de tumeurs biphasiques avec une composante épithéliale faite de canaux entourés de tissus mésenchymateux hypercellulaires d'aspect foliacé.

a) Macroscopie :

Cette tumeur est un nodule macroscopiquement bien limité, d'aspect charnu à la coupe parcouru de fentes plus ou moins élargies ou kystisées donnant un aspect foliacé.

On peut y observer des remaniements hémorragiques voire nécrotiques d'autant plus fréquents que la tumeur sera de grande taille (photo 4 à 14).

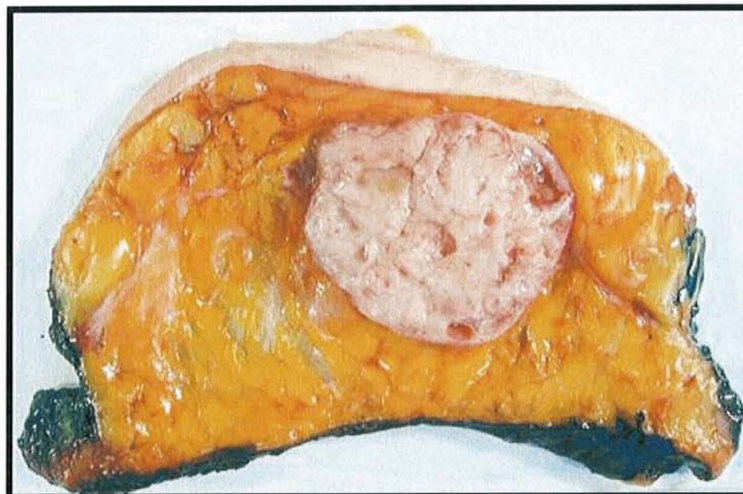


Photo 4 : Mastectomie totale avec nodule bien limité (grade 3)

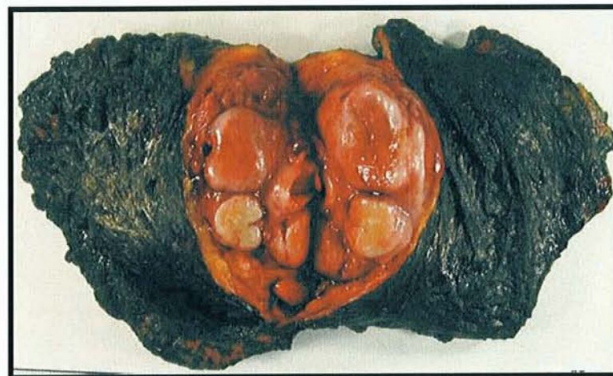


Photo 5, 6 et 7 : Tumeur phyllode de grade 3.



Photo 8 et 9 : Tumeur phyllode polylobée, bien limitée (grade 1)

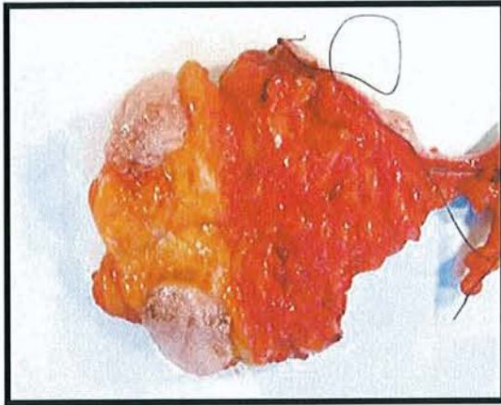


Photo 10,11 et 12 : Tumeur phyllode de Grade 1



Photo 13 et 14 : Tumeur phyllode de Grade 3.

b) Microscopie :

Le problème le plus fréquemment retrouvé est celui du diagnostic différentiel entre tumeur phyllodes de grade 1 et fibroadénome. Ce diagnostic différentiel est parfois difficile et repose sur un faisceau d'arguments histologiques.

Il s'agit d'une prolifération fibroépithéliale, plus ou moins bien limitée par rapport au tissu mammaire adjacent. L'image d'ensemble (figure 15) se traduit au faible grossissement par une prédominance du contingent stromal (figure 16 et 17) et une répartition inégale des structures épithéliales sur la surface tumorale examinée (figure 18).

Le stroma tumoral est l'élément distinctif le plus important. Dans les tumeurs phyllodes le stroma est caractérisé par :

- Son hypercellularité (figure 21 à 24).
- Sa répartition hétérogène avec des zones hypercellulaires à tropisme périépithélial et des zones hypocellulaires plus à distance.

Ces zones hypocellulaires sont fréquemment oedémateuses ou hyalinisées.

- Son caractère expansif plus marqué avec une architecture intracanaliculaire prédominante et présence de bourgeons stromaux intakystiques.

Les structures épithéliales sont représentées le plus souvent par des fentes très allongées (architecture intracanaliculaire), plus ou moins élargies et kystisées. On peut observer néanmoins des tubes plus réguliers (architecture péricanaliculaire).

Le revêtement épithélial de ces structures est hyperplasique dans un tiers des cas et peut être le siège d'une métaplasie malpighienne dans 10% des cas.

On retrouve fréquemment en bordure et accolé à la lésion, un foyer correspondant à un fibroadénome.

Les pathologistes ont depuis longtemps essayé d'établir une classification histopronostique permettant de prévoir l'évolution des tumeurs phyllodes. Les caractéristiques histologiques du stroma de la tumeur phyllode sont les principaux facteurs déterminants le risque métastatique. Différentes données ont été relevées permettant d'établir une liste de facteurs histologiques péjoratifs dont le rôle prépondérant de chacun de ces critères comme marqueur de malignité est variable selon les études.

Il ressort de la littérature que les caractères morphologiques principaux sont :

- L'aspect de l'interface entre la tumeur et le parenchyme mammaire adjacent : elle peut être irrégulière de type « refoulement » ou « infiltrante » (figure 19,20)

Le caractère infiltrant est un facteur de mauvais pronostic.

- Le compte des mitoses pour 10 champs au fort grossissement (x400) : Celui-ci doit être effectué sur le contingent stromal le plus cellulaire, c'est-à-dire le plus souvent dans les régions périépithéliales qui sont les zones mitotiques les plus actives.

Ce compte augmente avec le degré de malignité.

Niezabitowski ¹⁹ retrouvent un nombre médian de mitoses/10 champs respectivement de 3, 12 et 30 pour respectivement les tumeurs phyllodes

bénignes, borderline et malignes. L'absence d'activité mitotique n'élimine pas le diagnostic de tumeur phyllode. Il n'existe pas de consensus quand au seuil à utiliser pour grader les tumeurs phyllodes mais il semble que le seuil de 10 mitoses /10 champs au fort grossissement soit le plus utilisé.

- La présence marquée d'atypies nucléaires dans les cellules stromales est un facteur de mauvais pronostic (figure 25 à 28).

- La présence des zones stromales dépourvues de structures épithéliales occupant la totalité d'un champ microscopique au faible grossissement (x40) est également un facteur de mauvais pronostic. Mais il faut également que ces zones soient hypercellulaires ou qu'elles comportent des atypies nucléaires.

Cette définition répond avec la notion de « stroma overgrowth » définie par Ward et Evans comme la disproportion entre la composante entre la composante stromale et la composante épithéliale de sorte que sur un champ à grossissement (x40) on ne retrouve pas de structures épithéliales. Ces zones stromales pures sont retrouvées en proportion variable dans les tumeurs borderline ainsi que dans les tumeurs malignes.

- La présence de foyers de nécrose stromale est un facteur de mauvais pronostic.

- La présence de territoires de différenciation sarcomateuse hétérologue en particulier des territoires de types chondrosarcomateux, ostéosarcomateux, léiomyosarcomateux et rhabdomyosarcomateux serait un facteur de mauvais pronostic. Mais la présence de territoires de type liposarcomateux et à fortiori de tissu adipeux mature ne constituerait pas un facteur de mauvais pronostic.

Aucun facteur histologique n'est en lui-même susceptible de prédire l'évolution, c'est pourquoi des systèmes de grading des tumeurs phyllodes combinant ces différents facteurs ont été proposés. Le grading est effectué sur la zone la plus péjorative. Mais lorsque cette zone est minoritaire, il paraît plus juste et moins arbitraire de préciser le grade de la majorité de la tumeur et le grade avec le pourcentage de surface tumorale de la zone péjorative minoritaire.

Plusieurs classifications ont été utilisées :

- Norris et Taylor ³⁵ proposèrent en 1967 des critères morphologiques incluant la taille tumorale.
- Pietruzka et Barnes ³⁶ en 1978 ont proposé un système prenant en compte l'activité mitotique, l'aspect des berges et du degré d'atypies cellulaires stromales.
- Azzopardi et al ⁵⁰ tout en utilisant les mêmes critères que Pietruzka ajoutent un quatrième critère qui est celui de la cellularité stromale.
- Pour Halverson ⁵¹, il n'existe que trois grades : bénin, intermédiaire et malin.
- Pour Contesso⁵², quatre grades sont à distinguer en fonction de la densité cellulaire, de l'architecture globale, de la présence et l'importance d'anomalies cytonucléaires ainsi que des modifications de la substance fondamentale. Elle distingue alors les tumeurs phyllodes bénignes de grade 1 et 2 caractérisées par l'absence d'anomalies cytonucléaires, et les tumeurs phyllodes malignes de grades 3 et 4 où ces anomalies sont présentes.

- C'est en 1981, que l'OMS (tableau 1) a proposé une classification histologique s'appuyant sur celle d'Azzopardi et al⁵⁰ ne distinguant que trois catégories de lésions que sont : tumeurs bénignes, borderline et malignes.

- ✓ Tumeur phyllode de grade 1 qualifiée de bénigne lorsqu'aucun

Facteur histologique péjoratif n'existe. Il s'agit d'une lésion à contours nets avec présence et répartition homogène des structures épithéliales. Le nombre de mitoses est inférieur à 3/10 champs au grossissement 400.

- ✓ Tumeur phyllode de grade 2 qualifiée de borderline ou selon les

Auteurs de malignité limite ou de bas grade de malignité comportant seulement un ou deux facteurs péjoratifs. L'existence de ce grade histologique ne fait pas l'unanimité. Pour certains il est arbitraire et sans valeur prédictive, pour d'autres il est justifié pour éviter une surestimation de malignité.

- ✓ Tumeur phyllode de grade 3 qualifiée de maligne ou maligne

Sarcomateuse, ou de haut grade de malignité, comporte la majorité ou tous les facteurs histologiques péjoratifs.

C'est une lésion à contours irréguliers, présentant des nodules mésoenchymateux, des atypies nucléaires marquées et un nombre de mitoses supérieurs à 10/10 champs au grossissement 400.

Tableau 1 : distinction de 3 grades de tumeurs phyllodes (classification de l’OMS)

	Bénigne	Borderline	Maligne
Hypercellularité stromale	Modérée	Modérée	Marquée
Pléomorphisme cellulaire	Faible	Modérée	Marquée
Mitoses (/10 HPF)	Quelques	Intermédiaire	>10/10
Interface tumeur et parenchyme sain	« pushing » ou « repoussant »	intermédiaire	« invasive »
Répartition stromale	uniforme	hétérogène	Marquée« stroma overgrowth »
Différenciation stromale	Rare	Rare	Habituelle

Grimes ³² en 1992 à propos de 187 cas de tumeurs phyllodes, utilise les critères diagnostiques suivants :

- Tumeurs phyllodes bénignes : le stroma est cytologiquement bénin, peu cellulaire avec moins de 10-15 mitoses/ 10. les zones de différenciation stromales osseuses, cartilagineuses ou lipomateuses sont rares mais possibles.
- Tumeurs phyllodes malignes : le stroma présente un aspect sarcomateux associé à un index mitotique élevé supérieur à 10-15/10 HPF.

- Tumeurs phyllodes borderline: décrites comme ayant des caractéristiques

Anatomopathologiques intermédiaire à savoir une hypercellularité stromale marquée avec des atypies cellulaires modérées, la présence de « stroma overgrowth » mais un nombre de mitoses inférieures à 10-15 mitoses / 10HPF.

On comprend aisément que la répartition des tumeurs phyllodes entre tumeurs bénignes, borderline et malignes varie considérablement d'une série à l'autre avec une plus grande fréquence des formes bénignes dans les séries les plus récentes.

Il semble tout de même malgré ces divergences qu'il apparaît dans la plupart des séries publiées un sous groupe de tumeurs phyllodes bénignes sans potentiel métastatique tandis qu'il est possible d'isoler un sous groupe susceptible de développer des métastases dans près de 25% des cas⁵³.

La limite de cette classification histologique repose sur l'absence de corrélation entre l'analyse et la clinique, ceci surtout en terme de récurrence locale³⁵.

Classiquement des critères comme le grade histologique, le notion de stroma overgrowth, de nécrose tumorale ou la combinaison de ceux-ci sont utilisés afin de prévoir le devenir et surtout le risque de récurrence locale de ces lésions mammaires.

Au-delà de la morphologie de nombreux auteurs se sont intéressés aux différents rôles de marqueurs biologiques dans les tumeurs phyllodes. Il existe encore un nombre très limité de données concernant le rôle de ceux-ci mais l'un des plus étudiés est le P53.

L'étude de ces marqueurs biologiques a pour but en association avec les facteurs histologiques de prévoir le comportement de ces lésions et donc d'organiser au mieux une stratégie de traitement.



Photo 15 : Vue d'ensemble de l'architecture foliée caractéristique TP3.

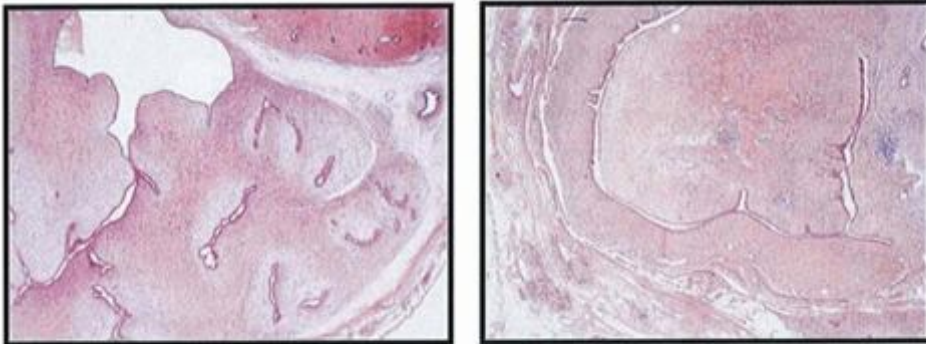


Photo 16 et 17 : Forte densité cellulaire stromale TP3.

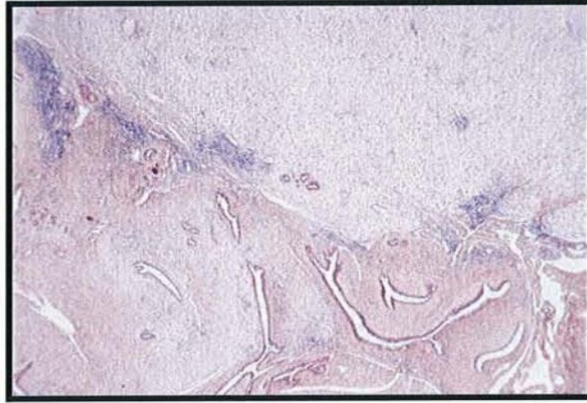


Photo 18 : Délimitation entre une zone stromale pure et aspect biphasique TP3.

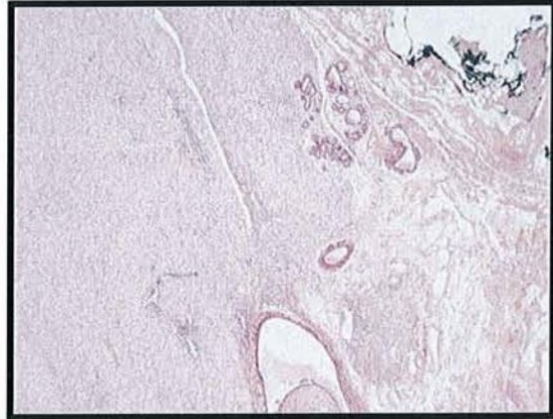
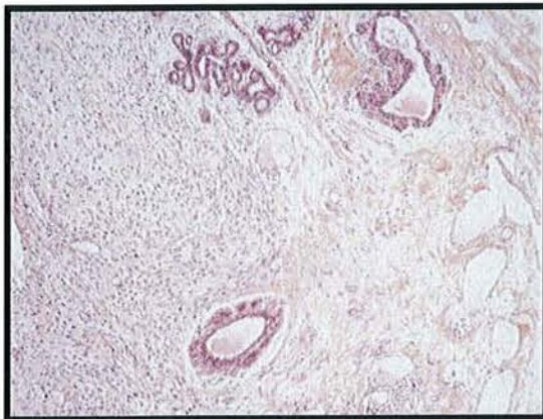


Photo 19 et 20 : Infiltration du tissu mammaire péri-tumoral TP3.



Photo 21 : Peu Cellulaire TP1.



Photo 22 : Cellularité modérée TP2.

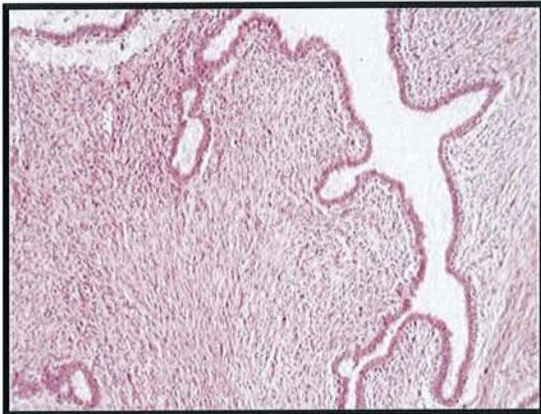


Photo 23 : Cellularité Marquée TP2.

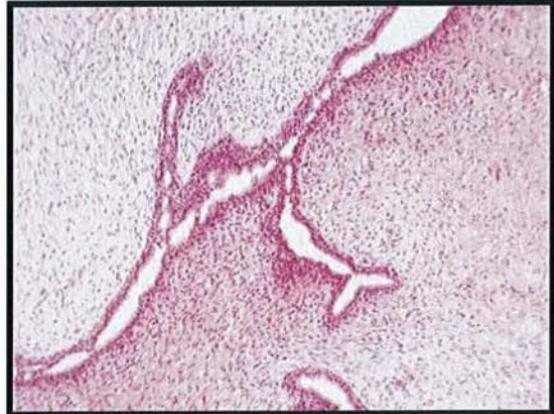


Photo 24 : Cellularité Marquée TP3.

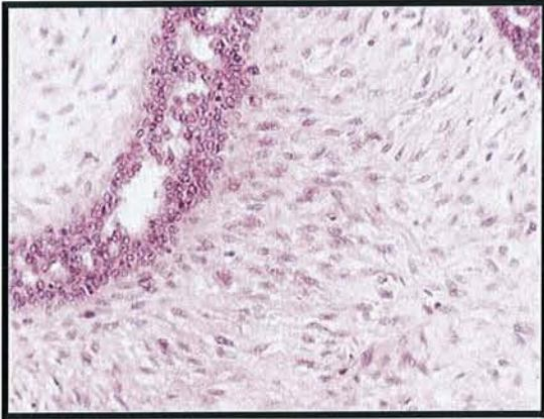


Photo 25: Atypies légères TP2.
Taille régulière et Aspect ordonné

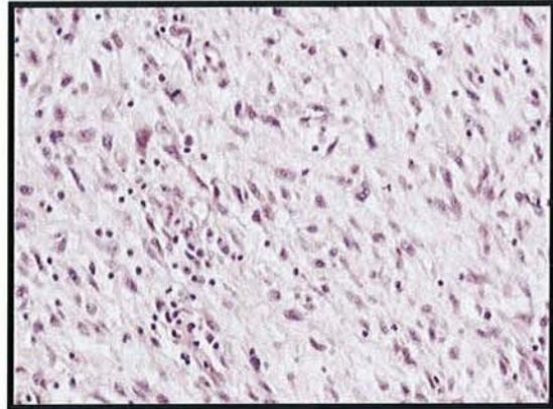


Photo 26: Atypies marquées TP3.
Taille irrégulières et Aspect désordonné

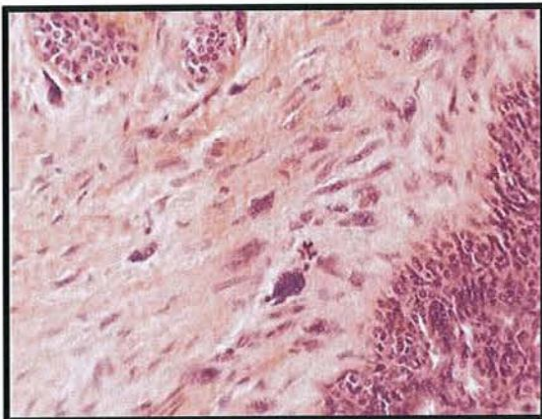


Photo 27: Atypies, C. Multinuclées TP2.

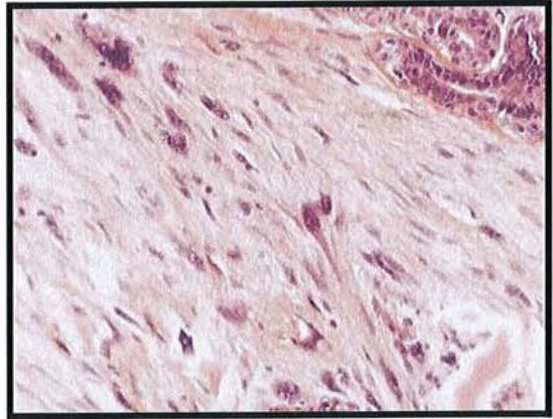


Photo 28: Mitoses, Atypies cellulaires TP2

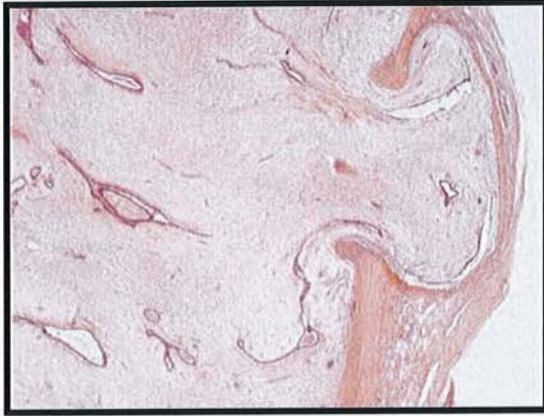


Photo 29: Effraction Tumorale TP1.

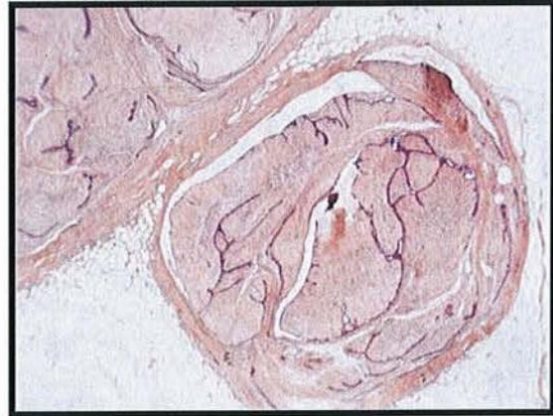


Photo 30: Nodule satellite TP1.

TP 1 : Tumeur phyllode de grade 1
TP 2 : Tumeur phyllode de grade 2
TP 3 : Tumeur phyllode de grade 3

2. Apport de l'immunohistochimie :

a) *Les cytokératines :*

Les cytokératines AE1-AE3, KL1 ou EMA (épithélial membran antigen) ne sont pas exprimées par les cellules stromales mais le sont par les cellules épithéliales. Elles permettent la distinction⁵⁵ avec les carcinomes métaplasiques notamment dans le cadre des tumeurs phyllodes malignes de grade 3.

b) *le Ki 67 :*

L'antigène Ki-67 fait partie des marqueurs de prolifération. Cet antigène est présent sur une protéine nucléaire de 36 kDa présent dans les cellules prolifératives.

Il est présent au niveau du noyau des cellules prolifératives, en phase G1, S, G2 et M. sa fonction précise n'est pas connue. Une participation au maintien du pouvoir prolifératif ou au contrôle du cycle cellulaire est suggérée.

Ki-67 est absent dans les cellules au repos.

L'antigène Ki-67 est détecté par anticorps Ki-67 nommé MIB-1 par les anglo-saxons en immunohistochimie et immunofluorescence.

De nombreuses études ont montré une corrélation entre l'index de marquage élevé du Ki-67 et le grade histologique péjoratif des tumeurs phyllodes.

L'étude de Niezabitowski et al¹⁹ a montré que plus l'index de prolifération de ce marqueur est élevé et plus le pronostic de la lésion est sombre. Ils montrent donc que l'activité proliférative des tumeurs est plus élevée au sein des tumeurs phyllodes borderline et malignes.

La détermination de l'index de marquage du Ki-67 est controversée lors de l'analyse d'une tumeur fibroépithéliale dans le but de distinguer une tumeur phyllode d'un fibroadénome.

Ridgway et al⁵⁶ montrent une différence significative de la présence de Ki-67 dans le stroma des tumeurs phyllodes comparativement aux fibroadénomes.

Cette observation est confirmée par Kocova et al⁵⁷ qui recommandent l'utilisation de cet index pour les cas difficiles afin de réduire le taux de diagnostic incertain. D'autres études ne retrouvent par contre aucune différence significative⁵⁸.

Toutes ces études comportent un faible effectif ainsi que de nombreux facteurs de confusion.

Il n'existe actuellement pas de travaux publiés mettant en évidence une augmentation de la spécificité et de la sensibilité du diagnostic histologique après une biopsie lors de l'utilisation de cet index de prolifération.

c) l'hyperexpression de VEGF :

Le Vascular endothelial growth factor (ou VEGF) est un facteur de croissance vasculaire. C'est une protéine dont le rôle est de déclencher la néoangiogénèse nécessaire à la croissance des tissus.

Cinq molécules différentes ont été identifiées, VEGF-A à VEGF-D ainsi que le PlGF « placenta growth factor ». Le VEGF-A est celui impliqué dans les cancers.

Le VEGF est sécrété par la plupart des cellules tumorales, en partie secondairement à l'hypoxie.

Tse et al ¹⁸ sur une série de 185 tumeurs phyllodes ont étudié en immunomarquage le niveau d'expression de VEGF au niveau des composantes épithéliales et stromales ainsi que la densité des microvaisseaux par la méthode hot-spot.

Le niveau d'expression du VEGF au sein des cellules stromales est de l'ordre de 30%.

Il existe une augmentation significative de l'expression stromale du VEGF avec l'augmentation du degré de malignité.

Ce niveau d'expression du VEGF est corrélé à la densité en microvaisseaux.

L'aspect infiltrant des berges décrit dans les tumeurs de grade 3 est associé à un niveau élevé d'expression du VEGF faisant avancer le rôle de cette protéine dans le processus invasif et la dissémination secondaire des formes malignes.

d) le rôle de l' EGFR59 :

Le récepteur à l'EGF (EGFR) est une glycoprotéine transmembranaire qui traduit le signal consécutif à sa liaison au facteur de croissance épidermique (EGF).

C'est une protéine qui appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque.

C'est un membre de sous groupe des récepteurs ErbB comprenant : EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), HER3 (ErbB-3) et HER (ErbB-4).

Les mutations de ce récepteur conduisent à sa surexpression et son activation sont responsables d'une division cellulaire incontrôlée menant à une hyperplasie puis un cancer. Les mutations de l'EGFR ont déjà été identifiées dans de nombreux cancers comme le poumon et le glioblastome.

Dans le cancer du sein l'EGFR semble impliqué dans la pathogénie et la progression de différents types de néoplasie mammaire que sont le carcinome canalaire in situ, le carcinome intra canalaire, le sarcome mammaire, le carcinome métaplasique et les tumeurs phyllodes⁶⁰.

Concernant les tumeurs phyllodes il apparaît que l'expression de l'EGFR s'amplifie en fonction du grade tumoral pour être maximal dans les tumeurs phyllodes malignes^{59, 61}.

Le mécanisme de l'hyperexpression de la protéine EGFR dans les tumeurs phyllodes semble en partie lié à l'amplification du gène de l'EGFR⁶⁰ mais d'autres mécanismes existent nécessitent d'autres études moléculaires.

Morphologiquement l'expression de l'EGFR est plus élevée dans les zones les plus actives du stroma où la cellularité est plus élevée.

Tse et al ⁵⁹ montrent dans son étude que les paramètres histologiques (atteinte des berges, cellularité, « overgrowth », pléomorphisme et index mitotique) sont corrélés à l'expression de EGFR et /ou le grade tumoral malin.

e) Le rôle des anticorps :

De multiples études ont montré que de nombreux anticorps tels que ceux dirigés vers le CD10, l'actine, la vimentine, la vinculine, le CD34, le CD117

(c-Kit) et le P53(voir chapitre suivant) pourraient être utilisés pour distinguer les lésions malignes et borderline du sein.

En réalité cette distinction est déjà possible lors de l'étude histologique mais non de façon formelle dans tous les cas.

Le CD10 est une enzyme de surface cellulaire de type endopeptidase neutre. Elle est exprimée par les précurseurs des cellules lymphoïdes et les cellules normales myoépithéliales des glandes mammaires.

Tse et al ⁶² à propos de 22 cas de tumeurs phyllodes montrent que l'expression stromale de CD10, des anticorps anti muscles striés et de la vimentine permet de différencier de façon significative les tumeurs phyllodes malignes et borderline.

Le CD10 étant une métalloprotéase, l'augmentation de son expression reflète le potentiel métastatique des lésions de haut grade⁶³.

Son expression stromale semble s'accroître avec le degré de malignité.

Elle est retrouvée respectivement dans 3%, 6%, 31% et 50% des fibroadénomes, des tumeurs phyllodes bénignes, borderline et malignes du sein. Toutefois l'utilité de la détection seule du CD10 en immunohistochimie apparaît peu sensible pour la gradation de ces tumeurs.

Il apparaît que la combinaison du CD10 et de l'actine permette d'augmenter la sensibilité dans la distinction entre tumeurs phyllodes malignes et borderline.

La vimentine est corrélée au degré de destruction de la glande mammaire et ce en relation avec les caractères histologiques qui représentent le « stroma overgrowth », l'hypercellularité et le caractère invasif de la lésion. Il apparaît que le CD10, l'actine et la vimentine permettent la discrimination entre tumeurs phyllodes borderline et malignes. Dunne et al⁵⁵ retrouvent une positivité du CD34 et de Bcl2 respectivement dans 69% et 46% des tumeurs phyllodes, permettant une distinction des tumeurs phyllodes avec les carcinomes à métaplasie sarcomatoïde.

Moore et al⁶⁴ confirment ces résultats. La combinaison des deux séries permet de retrouver une positivité dans 88% des cas de CD34 pour les tumeurs phyllodes : 38/40 cas de lésions bénignes, 8/9 cas de tumeurs borderline et 12/15 cas de tumeurs phyllodes malignes.

f) hyperexpression de c-kit :

Il s'agit d'un proto-oncogène codant pour une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase (CD117), réceptrice d'une cytokine. Il est présent dans les tumeurs phyllodes du sein et sujet à de nombreuses investigations actuellement.

La dimérisation et l'autophosphorylation de CD117 ont pour rôle d'inhiber le phénomène d'apoptose et de potentialiser la prolifération cellulaire.

Classiquement, l'expression de c-Kit est décrite préférentiellement au niveau des cellules mastocytaires, des cellules basales de la peau, des cellules épithéliales mammaires normales, des carcinomes à petites cellules du poumon, des séminomes, des dysgerminomes, des GIST (Gastro-intestinales stromales tumors) et des cancers coliques.

Classiquement, l'hyperexpression de c-Kit est absente du stroma mammaire normal, rare au sein des cellules stromales des tumeurs phyllodes bénignes et fréquente dans les formes malignes.

C'est Sawyer et al⁶⁵ qui mettent en évidence la présence de CD117 dans le stroma des formes malignes de tumeurs phyllodes suggérant dans le même temps son rôle dans la croissance de ces lésions.

Dans l'étude d'Esposito et al⁶⁶ son hyperexpression était respectivement de 13%, 63% et 67% dans les formes bénignes, borderline et malignes.

Tan et al⁶⁷ retrouvent les mêmes observations à propos de 335 tumeurs phyllodes. Il montre que la distribution de CD117 est absente des cellules myoépithéliales mais est présente dans le stroma et l'épithélium de ces tumeurs.

Dans les formes bénignes la distribution de CD117 est d'intensité faible en immunohistochimie comparativement aux formes borderline et malignes.

Il apparaît qu'il n'existe aucune corrélation significative entre la répartition de CD117 et les critères histopronostiques péjoratifs décrits dans la classification OMS.

Concernant le risque de récurrence Tan et al⁶⁷ montrent que la présence de CD117 révélée par immunomarquage dans le stroma est un facteur de récurrence comparativement aux lésions phyllodes où la révélation est négative.

Si le rôle de CD117 comme facteur de récurrence est confirmé, il apparaît que son expression pourra être exploitée à des fins thérapeutiques.

La mutation causale activatrice de c-Kit responsable de la cancérogenèse et de la prolifération cellulaire n'a été mise en évidence que dans les GIST, les proliférations néoplasiques mastocytaires et les tumeurs germinales. Aucune mutation activatrice de c-Kit n'a jamais été décrite dans les tumeurs phyllodes^{65, 68}.

Djordjevic et al⁶⁹ démontrent après analyse immunohistochimie que l'expression et la répartition de c-Kit dans le stroma est un phénomène lié quasi exclusivement à la présence de cellules mastocytaires. Il montre alors que c-Kit ne joue aucun rôle dans la pathogenèse des tumeurs fibroépithéliales ni dans leur évolution.

De plus il n'existe actuellement aucune preuve d'efficacité des traitements par inhibiteurs de la tyrosine kinase lors de récurrence ou du traitement des tumeurs phyllodes malignes à l'images des GIST.

g) Le P53 et les gènes suppresseurs de tumeurs :

La protéine P53 est une phosphoprotéine nucléaire de 53 kDa que l'on trouve en très petite quantité dans les cellules normales, mais en grande abondance dans les cellules transformées en culture ou dans les tumeurs humaines. C'est un facteur de transcription codé par le gène TP53 dénommé « gène suppresseur de tumeurs », situé sur le chromosome 17p13.1, avec deux rôles :

- soit l'arrêt du cycle cellulaire : la cellule s'arrête donc avant la synthèse du DNA et peut réparer d'éventuels dommages.
- Soit la mort cellulaire par phénomène d'apoptose.

Si le gène TP53 est endommagé, la suppression tumorale est gravement réduite.

Dans de nombreuses pathologies cancéreuses, on observe des délétions ou des mutations de la protéine P53. La demi-vie des protéines mutées est plus longue que celle de la P53 du fait d'une relative stabilité structurale.

Environ 60% des cancers ont une mutation du gène P53.

Dans les tumeurs phyllodes du sein, le rôle de P53 a longtemps été étudié^{19,70-72} certains auteurs^{19,72} admettent un rôle pronostique à ce marqueur tandis que d'autres s'interrogent sur son utilité réelle dans ce cadre.^{70, 71}

La présence du P53 dans le stroma cellulaire est significativement associée au grade tumoral péjoratif, à l'hypercellularité stromale et au stroma overgrowth.

h) Hyperexpression de c-Myc :

Dans les cellules normales, la famille des gènes myc est un élément fondamental dans la régulation de la prolifération cellulaire. Ils sont indispensables pour la croissance, la division des cellules ainsi que pour freiner la différenciation cellulaire.

La dérégulation de ces gènes est impliquée dans les mécanismes oncogénétiques.

La surexpression de c-Myc est bien documentée dans les carcinomes mammaires où elle est présente dans 50 à 100% des cas.

Sawyer et al⁶⁵ ont montré après immunohistochimie et hybridation in situ dans le tissu mammaire normal, que la protéine c-Myc est exprimée qu'au sein des noyaux des cellules myoépithéliales et occasionnellement dans les cellules luminales.

Dans les tumeurs phyllodes, on trouve un marquage luminal plus fréquent avec perte du marquage myoépithélial. Il a été constaté une plus forte expression nucléaire de c-Myc au sein du stroma des tumeurs phyllodes malignes par rapport aux formes bénignes.

i) La B.Caténine :

Des travaux ont mis en évidence une surexpression de la B caténine nucléaire dans le stroma des tumeurs phyllodes bénignes tandis qu'elle disparaît dans les formes malignes : cette accumulation de B caténine ne semble pas être liée à une à une mutation de son gène mais à une activation de la voie Wnt. la surexpression de la voie Wnt5a épithéliale et de la voie Wnt2 stromale est

associée à une localisation nucléaire anormale de la B caténine dans les cellules stromales des tumeurs phyllodes.

De manière synthétique les tumeurs phyllodes sont :

Cytokératine (AE1-AE3, KL1 ou EMA), CD10+, actine+, Vimentine+, CD34+, Bcl2+, CD117+, IGF2+

La positivité stromale et l'expression marquée du VEGF, de l'EGFR, DE cd117, du P53, du c-Myc, du Ki-67, de l'IGF 2 ainsi que les marqueurs de prolifération cellulaire orientent vers une forme de malignité plus élevée.

Le CD10, l'actine et la vimentine permettent la discrimination entre tumeurs borderline et malignes.

L'expression de récepteurs hormonaux, la positivité de l'IGF 1 et de la B Caténine orientent vers une forme bénigne.

Classiquement on notera une négativité épithéliale de P53.

3. Profil génétique des tumeurs phyllodes :

La classification anatomoclinique décrite par l'OMS semble limitée et ne suffit pas à déterminer l'évolution des lésions en terme pronostic. La réponse au traitement et de récurrence. La connaissance des gènes impliqués dans les cancers humains a débuté dans les années 80.

L'altération génétique identifiée sert alors de marqueur pronostique. Cette détermination peut également servir de marqueur prédictif en fonction de la présence ou non de l'altération associée avec une sensibilité plus grande ou une résistance à un traitement spécifique.

Concernant les tumeurs phyllodes, des délétions et réarrangements alléliques du chromosome 3p ont été décrits dans les lésions bénignes que sont les papillomes, les hyperplasies atypiques, les fibroadénomes, les tumeurs phyllodes et les carcinomes mammaires.^{80,81}

Les délétions au niveau de 3p14 et 3p21-23 ont été décrits dans les tumeurs phyllodes utilisant des méthodes cytogénétiques. Ces réarrangements ont été décrits aussi bien au niveau du stroma et de l'épithélium de ces tumeurs.

Il existe peu des modifications génomiques pour les tumeurs phyllodes bénignes.

Un gain chromosomique sur les chromosomes 1q, 5p et une perte génomique sur les chromosome 9p, 10p, 6 et 13 sont associés aux tumeurs phyllodes borderline et malignes an comparaison avec les tumeurs phyllodes bénignes.

Le gain génomique sur les chromosomes 7 et 8 permet de distinguer les tumeurs phyllodes malignes de tumeurs phyllodes borderline.

De façon générale il apparaît que le gain +1q soit plus fréquent pour les tumeurs borderline et le gain +7q plus important dans les tumeurs malignes.

Les tumeurs malignes présentent un taux élevé d'aneuploidies ainsi que des modifications génomiques importantes en comparaison aux tumeurs bénignes et borderline.

Une étude récente de l'Institut Curie⁸² a montré que les tumeurs phyllodes du sein malignes et borderline présentent un nombre plus élevé de modifications chromosomiques (moyenne de 6) comparativement aux tumeurs phyllodes

bénignes. Ceci suggère qu'il existe une limite biologique franche entre les lésions phyllodes borderline et bénignes.

Tumeurs borderline et malignes :

Gain génomique : 1q, 5p.

Perte génomique : 9p, 10p, 6 et 13.

Les tumeurs malignes et borderline présentent une moyenne de 6 modifications chromosomiques.

E. DIAGNOSTIC PREOPERATOIRE DES TUMEURS PHYLLODES :

Les tumeurs phyllodes malignes et borderline présentent typiquement des caractéristiques histologiques qui permettent de les différencier des autres tumeurs épithéliales.

Il n'existe pas à l'heure actuelle une limite parfaitement définie entre tumeurs phyllodes bénignes et fibroadénomes ce qui rend difficile leur distinction.

Le diagnostic précis préopératoire des lésions fibroépithéliales est important.

Contrairement aux fibroadénomes qui justifient une simple surveillance, l'exérèse des tumeurs phyllodes est nécessaire en raison du risque de récurrence locale et potentiellement des métastases à distance.

1. Cytologie et microbiopsie :

Le but du diagnostic préopératoire est :

- de prévenir les exérèses incomplètes imposant une réintervention chirurgicales.

- D'éviter un surtraitement chirurgical préjudiciaire.

La triple approche combinant examen clinique, radiologique et histologique (cytologie et/ou microbiopsie) donne des résultats très mitigés selon les études⁸⁷.

L'approche cytologique après cytoponction est parfois très utile afin de diagnostiquer des tumeurs phyllodes malignes ou borderline. La distinction entre tumeur phyllode bénigne et fibroadénome est très difficile et très controversé.⁸⁸

Il est à noter que dans certaines lésions la cytologie ne permet pas de différencier une tumeur phyllode bénigne d'une tumeur phyllode maligne du fait de variations de densité stromale au sein de la tumeur.

Pour Sotheran et al ⁴² le diagnostic de tumeur phyllode est de 20% après cytoponction.

Jacklin et al ⁸⁹ dans une revue d'analyse à propos de 156 cas à travers 9 séries depuis 1995 ont mis en évidence un taux de diagnostic positif de l'ordre de 63% après cytoponction.

Celui-ci recommande dans son étude l'application du « Paddington clinicopathologic suspicion score » qui recommande la réalisation d'une microbiopsie lorsque deux critères au minimum de la classification de ce score sont réunis (Tableau 2) **p 57**.

Le recours à la microbiopsie ou à la biopsie chirurgicale est souvent nécessaire afin d'établir le diagnostic car le prélèvement cytologique est très souvent insuffisant pour l'obtention d'un nombre adéquat de cellules stromales pour l'analyse.

Lee⁹¹ met en évidence sur les fragments de microbiopsie une cellularité stromale dans les tumeurs phyllodes d'au moins 50% plus élevée que celle décrite dans les fibroadénomes classiques.

En réalité dans différentes études^{87, 92, 93} 25 à 30% des biopsies se révèlent être de faux négatifs c'est-à-dire qu'aucun critère objectif ne peut permettre le diagnostic de tumeurs phyllodes. Il apparaît que le taux de faux négatifs est plus important surtout pour les tumeurs de grande taille⁸⁷.

Ce fort taux de faux négatifs est probablement lié à la qualité du prélèvement et à l'hétérogénéité de ces tumeurs. Afin de réduire ce taux, il apparaît important d'inclure des caractéristiques cliniques et radiologiques dans le diagnostic. La croissance rapide de la lésion, une taille supérieure à 30 mm sont des critères cliniques pouvant motiver l'excision de la lésion.

Certains marqueurs de proliférations peuvent jouer un rôle dans le diagnostic et la gradation des tumeurs phyllodes du sein.

Le compte du marqueur Ki67 est très significativement élevé dans le stroma des tumeurs phyllodes comparativement aux fibroadénomes. Il existe une corrélation entre le Ki67 et l'index mitotique.

Concernant l'expression de P53 aucune étude encore ne montre son utilité afin de distinguer tumeur phyllode et fibroadénome.

Tableau 2 : The Paddington clinicopathologic Suspicion Score

<u>Arguments cliniques</u>
Croissance soudaine et rapide d'une lésion précédemment connue
Aspect de fibroadénome mesurant plus de 3 cm diamètre ou patiente de plus de 35 ans.
<u>Arguments paracliniques d'imagerie</u>
<u>Mammographie</u> : image arrondie, lobulée
<u>Echographie</u> : présence de petites lésions kystiques au bord ou à l'intérieur d'un nodule solide.
<u>Arguments cytologiques</u>
Présence des fragments de stroma hypercellulaire.
Aspect indéterminé.
La présence de 2 éléments au minimum doit conduire à une microbiopsie

2. Examen Extemporane :

Lorsqu'il est fait en extemporané, l'examen histologique ne permet de préciser ni le type histologique, ni l'extension au-delà de la pseudo-capsule, ni la présence de micronodules satellites.

F. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1) Tumeurs phyllodes de Grade 1 :

Le diagnostic se pose avec le fibroadénome banal et ses variantes.

Il repose sur un faisceau d'arguments histologiques.

Certains cas présentant des faits cliniques et/ou histologiques inhabituels restent problématiques, d'où le terme d'adénofibrome phyllode qui leur est parfois appliqué.

1.1 L'adénofibrome juvénile (photo 15)

Tumeurs rare représentant environ 4% de l'ensemble des fibroadénome.

Elle s'observe dans la majorité des cas chez des patientes de moins de 20 ans.

Elle peut survenir chez des femmes plus âgées mais on lui préfère le terme d'adénofibrome cellulaire. Sur le plan clinique rien ne le distingue de l'adénofibrome simple hormis une tendance à croître plus rapidement et à être de grande taille.



Photo 15 : Adénofibrome juvénile.

Microscopiquement :

Cette lésion est caractérisée par une hyperplasie stromale et épithéliale qui est le plus souvent d'architecture péricanaliculaire plutôt que mixte.

Le stroma présente des zones d'hypercellularité alternant avec des zones hypocellulaires hyalinisées.

On ne trouve pas de déséquilibre du rapport stroma/structure épithéliale.

Les structures épithéliales sont réparties de façon homogène sur toute la surface de la tumeur.

Elles sont le siège d'une hyperplasie canalaire d'intensité variable fréquemment floride avec parfois des atypies nucléaire de bas grade qui ne présente aucune signification pronostique en termes de risque de survenue ultérieure de carcinome infiltrant.

2) Tumeurs phyllodes de Grade 3 :

2.1 Les sarcomes primitifs :

Ils posent un problème diagnostique lorsque le contingent stromal est prédominant.

Le fibrosarcome mammaire est une entité rare et un diagnostic d'exclusion, après avoir éliminé la tumeur phyllode de Grade 3. On y trouve :

- *le chondrosarcome.
- * l'ostéosarcome.
- * le liposarcome.
- * le rhabdomyosarcome.
- * le léiomyosarcome.
- * l'angiomyosarcome.

2.2 Le carcinome métaplasique sarcomatoïde :

C'est une tumeur biphasique caractérisée par un contingent stromal malin homologue ou hétérologue et un contingent épithélial carcinomateux.

Celui-ci est souvent un carcinome canalaire infiltrant peu différencié ; parfois on ne retrouve que du carcinome canalaire in situ.

G. ETIOPATHOGENIE :

L'étiologie de cette pathologie est actuellement inconnue mais atteint préférentiellement les femmes nullipares généralement dans la 3^{ème} et 4^{ème} décennie.

Il s'agit d'une tumeur rare pouvant survenir à novo ou sur adénofibrome préexistant.

Une hypothèse a été suggérée considérant que dans certains adénofibromes se produisait une mutation somatique conduisant à une prolifération monoclonale dans le stroma. Cette mutation non distinguable histologiquement de l'élément polyclonal confère à l'adénofibrome un potentiel de récurrence locale et de progression en tumeur phyllode.

Cette hypothèse se trouve vérifiée par l'analyse clonale des lésions. Noguchi et al⁹⁴ montrent que la composante épithéliale et stromale sont polyclonale dans les fibroadénomes alors que la composante épithéliale des tumeurs phyllodes est polyclonale tandis que leur composante stromale est monoclonale. Il conclut à la responsabilité de la composante stromale dans l'aspect néoplasique de cette lésion.

H. LES FACTEURS PRONOSTIQUES DE RECIDIVE :

Basé essentiellement sur l'histologie et la biologie moléculaire.

1. Les facteurs histologiques :

Différents facteurs histopronostiques ont été mis en évidence dans les différentes séries de la littérature:

- L'activité mitotique : la récurrence locale des tumeurs phyllodes de grade 1 est liée à une tumorectomie avec persistance tumorale lors du traitement chirurgical initial. Le nombre de mitose $< 5/10$ HPF ne semble pas être lié à la récurrence des lésions de grade 1 et ne semble pas être un facteur pronostic de récurrence. alors qu'un nombre de mitoses $> 5/10$ HPF est un facteur pronostic de récurrence métastatique indépendant de l'atteinte des berges et de la prise en charge chirurgicale initiale.

- Les atypies cellulaires : classées en légères, modérées et sévères. Il apparaît que les lésions présentant des atypies sévères ont un risque 7 fois supérieur de développer une récurrence locale que les lésions comportant une atypie légère et modérée. Pour Ben Hassouna et al l'atypie stromale modérée à sévère est un facteur pronostic péjoratif significatif en terme de récurrence locale, de métastase et de survie globale.

- La notion de « stroma overgrowth » ou zones stromales pures définie par Ward et Evans¹³³ comme la disproportion entre la composante stromale et la composante épithéliales de sorte que sur un champ à grossissement x40 on ne retrouve pas de structure épithéliales. Cette notion est souvent associée à la dissémination métastatique dans la littérature.

- L'aspect de l'interface entre tumeur et le parenchyme mammaire adjacent : qualifiée d'infiltrative ou d'aspect de « pushing » lorsque les contours de la lésion sont irréguliers. Il s'agit d'un facteur significatif de récurrence locale, son rôle dans la dissémination métastatique est plus discuté.

- La cellularité stromale : retrouvée comme facteur prédictif de récurrence locale mais non comme facteur prédictif de récurrence métastatique.

- La présence de foyers de nécrose tumorale est retrouvée dans la littérature comme un facteur prédictif de récurrence locale.

- La présence de territoires de différenciation sarcomateuse hétérologue.

- La présence de nodules péri-tumoraux.

Au total : les facteurs histologiques de récurrence locale prédominant semble être :

Le grade histologique malin, les atypies stromales, la notion de « stroma overgrowth », l'index mitotique élevé et l'aspect irrégulier, infiltré de l'interface tumeur- glande mammaire.

Concernant la récurrence métastatique :

Le grade histologique malin, les atypies stromales, la notion de « stroma overgrowth » et l'index mitotique élevé.

2. Les facteurs biologiques et moléculaires :

Ces paramètres participent dans le grading des tumeurs phyllodes ainsi :

La positivité stromale et l'expression marquée du VEGF, de l'EGFR, du CD117, de P53, du c-Myc, du Ki-67 ainsi que les marqueurs de prolifération cellulaire orientent vers une forme de malignité élevée.

Le CD10, l'actine et vimentine permettent la discrimination entre tumeurs borderline et malignes

I. EVOLUTION :

Une des caractéristiques principales des tumeurs phyllodes du sein est son fort potentiel de récurrence locale après traitement et occasionnellement un risque métastatique notamment dans les formes malignes.

Récurrences locales (20%) et métastases (3 à 10%) interviennent dans un délai bref après le diagnostic (respectivement avant 5 et 2 ans).

Concernant la relation entre risque de récurrence locale et métastases à distance, les résultats des différentes études sont contradictoires.

Certaines études retrouvent une fréquence élevée de récurrence locale précédant l'évolution métastatique.²²

a. Récurrence locale :

Le taux de récurrence locale est supérieur à 20% dans la littérature après traitement chirurgical^{4, 8, 15, 41, 97,99.}

Les récurrences locales ont le même aspect histologique que la tumeur primitive, parfois un aspect plus atypique et rarement un grade histologique moins important.¹⁰⁰

La plupart des séries décrivent une association entre la qualité d'exérèse chirurgicale et les récurrences locales.^{3, 15, 42, 45, 100}

Un taux de récurrence faible est mis en évidence lorsque l'exérèse chirurgicale est complète.^{9, 14}

Il apparaît évident que le taux de récurrence soit lié au type de chirurgie et à son étendue mais ces constatations ne sont basées que sur des études rétrospectives non randomisées⁵³. d'autres séries ont montré que le taux de récurrence locale est plus fréquent pour les tumeurs de haut grade.

La taille tumorale, probablement en relation avec le traitement, apparaît comme un facteur possible de récurrence^{15, 22}

La conduite à tenir en cas d'exérèse incomplète selon le grade tumoral.

Si la reprise chirurgicale ne fait pas de doute dans le cas des lésions borderline ou malignes, elle est discutée dans le cas de tumeurs phyllodes grade 1. Certains auteurs préconisent une surveillance appropriée au lieu d'une réintervention immédiate.¹²

b. Métastases :

Elles surviennent dans moins de 10% des cas de tumeurs phyllodes et dans environ 20% des tumeurs phyllodes malignes. Comme dans les sarcomes, ces métastases sont ubiquitaires et touchant le plus souvent des poumons^{7, 9} la plèvre, et l'os. L'atteinte ganglionnaire reste exceptionnelle c'est pourquoi le curage axillaire n'est pas recommandé en routine même dans le cas de tumeurs phyllodes de grade^{3, 14, 22, 39, 101}. Typiquement les métastases sont constituées exclusivement de tissu sarcomateux mais un cas récemment décrit fait état d'une métastase pulmonaire comprenant une composante épithéliale entourée de myoépithélium, le tout étant associé à une composante sarcomateuse¹⁰². La majorité des études mettent en évidence une relation claire entre le grade tumoral malin et la survenue de métastases^{100, 103}.

La présence d'éléments hétérologues a souvent été associée au grade histologique malin et donc au risque de métastases. Cette affirmation apparaît vrai dans la majorité des tumeurs phyllodes d'autant plus que ce composant est sarcomateux. Par contre certains composants tissulaires bénins tels que les tissus cartilagineux et adipeux peuvent être retrouvés dans les tumeurs phyllodes bénignes et borderline.

Un carcinome peut être associé, in situ (plus souvent lobulaire que canalaire) ou infiltrant. La présence d'un carcinome dans une tumeur phyllodes de grade 3 réalise un vrai carcinosarcome au sens histogénétique, c'est-à-dire une tumeur de collision avec deux proliférations malignes, l'une carcinomateuse à partir du contingent épithélial, l'autre sarcomateuse à partir du contingent mésenchymateux.

J. TRAITEMENT :

1. Traitement chirurgical :

Le traitement initial des tumeurs phyllodes repose sur la chirurgie, le but étant d'obtenir un contrôle local optimal impliquant une résection totale de la tumeur avec des berges saines et la présence d'une marge minimale de tissu mammaire non envahi.

Différentes procédures sont décrites dans la littérature reposant sur l'exérèse simple ou locale, l'exérèse élargie et la mastectomie totale indépendamment du curage axillaire.

Selon les séries, la définition des procédures chirurgicales est variable.

Chen et al⁴³ définissent l'exérèse simple comme une résection tumorale impliquant une marge maximale de 5mm alors que pour Sotheran et al⁴² le seuil retenu est 1mm.

L'exérèse élargie est définie selon les études comme la présence d'une marge minimale de 1cm⁴³ ou 2cm¹¹⁰.

Néanmoins, c'est une marge minimale de 1cm^{8, 43,123} qui est le plus couramment retrouvé en littérature.

Quelque soit la procédure chirurgicale, l'objectif est double :

- Répondre à un impératif carcinologique de façon prioritaire.
- Adapter son geste en répondant à des considérations esthétiques en intégrant les différentes possibilités de reconstruction ultérieure si nécessaire.

Le choix du type de chirurgie semble donc étroitement lié aux caractéristiques tumorales (taille, localisation et grade) ainsi qu'à la morphologie du buste, du rapport taille tumorale/ volume du sein et des attentes des patientes.

Barth et al⁵³ dans sa méta analyse montrent que la récurrence locale est plus importante lorsque le traitement chirurgical initial est une tumorectomie comparativement à une exérèse élargie. (Tableau p : 66)

Récidive locale en fonction du grade histologique et la procédure chirurgicale (Méta-analyse de Barth)

	Bénin	Borderline	Malin
Tumorectomie	111/540 (21%)	18/39 (46%)	26/40 (65%)
Exérèse élargie	17/212 (8%)	20/68 (29%)	16/45 (36%)
Total	128/752 (17%)	38/107 (35%)	42/85 (49%)

Ils mettent en évidence une récurrence locale de 65% après une tumorectomie et de 36% après une exérèse large pour des lésions de grade 3.

Pour les tumeurs phyllodes de grade 1, elle est respectivement de 17% après tumorectomie et de 8% après exérèse élargie.

La récurrence locale apparaît donc comme dépendante du grade initial et du type d'exérèse locale privilégiant l'exérèse chirurgicale élargie.

Par contre Barth et al⁵³ montrent qu'au-delà de la récurrence locale, la mortalité et la survie spécifique ne sont pas modifiées et ce quelque soit le mode de prise en charge initial. (Tableau p : 67).

Ceci est confirmé par Macdonald et al¹²⁴ en 2006 à partir du registre de la SEER (Epidemiology and End Results Program) à propos de 821 tumeurs phyllodes qui montrent qu'il n'existe aucune différence significative sur la survie globale que la procédure chirurgicale soit une mastectomie ou une exérèse élargie.

Elle semble par contre influencée par le grade histologique borderline et malin, lésions qui ont pour caractéristique la dissémination métastatique.

Evolution métastatique entre grade histologique et type de chirurgie

	Bénin	Borderline	Malin
Excision locale	1/432 0,2%	2/27 7%	8/36 22%
Excision élargie	1/168 0,6%	4/46 9%	2/25 8%
Mastectomie	0	1/34 3%	38/179 21%

La mortalité est comparable quelque soit la procédure chirurgicale choisie.

Elle est au total pour l'ensemble des tumeurs malignes et borderline de 16% après tumorectomie alors qu'elle est de 18% après mastectomie.

La mastectomie ne semble pas influencer l'apparition des métastases alors que le contrôle local est assuré⁴³.

Dans son étude à propos de 27 tumeurs malignes Fou et al¹¹⁷ montrent qu'après mastectomie (35%) aucune lésion ne présente de récurrence locale mais une dissémination métastatique dans 33% des cas. Les patientes ayant bénéficiées d'une chirurgie conservatrice ont présenté un taux de récurrence locale de 24% avec un taux d'atteinte métastatique de 6%. Ceci met en évidence l'absence de relation entre récurrence locale et dissémination métastatique.

Concernant la reconstruction mammaire, Singh et al 127 dans leur étude rapportent le cas de 7 tumeurs phyllodes (5 malignes et 2 bénignes) ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire immédiate après mastectomie.

Les techniques utilisées sont le lambeau du grand dorsal et la transposition des grands droits de l'abdomen (TRAM).

3 patientes bénéficient dans le même temps d'une radiothérapie adjuvante.

Le résultat cosmétique est considéré comme excellent dans 4 cas et bon dans 3 cas (jugement subjectif des patientes, du conjoint et du chirurgien).

Une patiente présente une récurrence locale après un an (tumeur maligne ayant bénéficié d'une mastectomie conservatrice d'étui et reconstruction par le lambeau du grand dorsal avec absence de radiothérapie initiale).

Au total :

Le traitement initial repose sur la chirurgie dont le but est d'obtenir un contrôle local optimal avec des berges saines et la présence d'une marge minimale de tissu mammaire non envahi de 10mm.

La tumorectomie est insuffisante en terme contrôle local.

La mastectomie et l'exérèse élargie répondent aux impératifs oncologiques ; le choix de la technique est guidé par les considérations cosmétiques en rapport avec la morphologie du buste de la patiente et les caractéristiques tumorales.

Le recours à des techniques de type oncoplastique semblent pertinentes (réduction mammaire) notamment en cas d'atteinte chez la jeune fille.

La résection complète microscopique de la lésion indépendamment de la taille et la technique chirurgicale est essentielle comme le montrent Shabahang et al ¹³¹ ; le contrôle local et l'amélioration de la survie n'est pas influencée par le développement des traitements adjuvants.

Ces considérations chirurgicales sont à mettre en lumière avec le grade tumoral considéré. Le grade 3 ayant un taux de récurrence local et métastatique > grade 2 > grade 1.

2. Curage ganglionnaire :

L'intérêt de curage axillaire est très controversé car il apparaît que l'envahissement ganglionnaire soit très rarement décrit^{9,132}, la dissémination métastatique des tumeurs phyllodes ne faisant pas par voie lymphatique.

Il semble que l'atteinte ganglionnaire soit d'environ 10% dans les tumeurs phyllodes malignes⁹.

Le tableau ci dessous permet de mettre en évidence les différentes études ayant eu recours au curage axillaire.

Curage axillaire et positivité entre 2000 et 2008

Année	Etude	N	G3%	C.A (%)	N Positif(%)	M %
2008	Centre Alexis Vautrin	120	11	17	1	1
2008	Belkacémi et al ¹⁰⁸	443	18	49	1	3
2007	Fajdic et al ¹²³	36	17	7	2	0
2006	Ben Hassouna et al ⁴⁵	106	28	20	1	8
2006	Abdalla et al ¹¹¹	79	27	21	1	12
2005	Chen et al ⁴³	172	29	24	0	3
2005	Sotheran et al ⁴²	50	9	0	0	1
2001	Kapiris et al ²²	48	40	21	0	12

En rapportant le nombre de curage axillaire au nombre de lésions de grade 3, il apparaît alors que le taux de curage axillaire est de 58%, le nombre de curage axillaire étant anecdotique dans les lésions de grade 1 et 2.

Le taux de positivité du curage axillaire est de 3,7%.

Il apparaît donc que seul 2% des tumeurs phyllodes malignes présentent des métastases ganglionnaire. En comparaison l'atteinte métastatique viscérale est de 19%.

L'atteinte ganglionnaire est exceptionnelle c'est pourquoi le curage axillaire n'est pas recommandé en routine même dans le cas de tumeurs phyllodes de grade 3. ^{14, 22, 39, 101}

Fajdic et al ¹²³ recommandent la réalisation d'un curage axillaire uniquement lorsque les adénopathies sont palpables ou détectables en échographie ce qui est le cas dans 15 à 20 % des lésions malignes et borderline. Ceci apparaît comme excessif au vu du taux d'atteinte ganglionnaire.

La cytoponction sous échographie ou l'adénectomie diagnostique apparaît comme un préalable nécessaire à toute décision de curage axillaire.

3. Radiothérapie :

La radiothérapie est une thérapeutique adjuvante ayant prouvé son efficacité dans la prévention des récurrences locales dans les sarcomes mammaires de haut et bas grade ^{142, 143}.

Concernant l'efficacité de la radiothérapie sur le contrôle et la récurrence locale des tumeurs phyllodes, peu d'études contrôlées ont été menées ¹³⁷. celles-ci se caractérisent par une faible puissance statistique liée au faible nombre d'individus. De nombreux auteurs ^{144,145} préconisent tout de même une

radiothérapie pour les lésions malignes avec un haut potentiel de récurrence. Il semble tout de même qu'il existe une efficacité de la radiothérapie sur la récurrence et le contrôle local pour des lésions phyllodes malignes de grande taille 136, 144, 146.

Certains auteurs considèrent la radiothérapie adjuvante comme nécessaire afin d'augmenter la survie sans récurrence ¹⁴⁷ tandis que d'autres auteurs la recommandent en cas de résection incomplète tumorale.¹⁴

Belkacémi et al à propos de 86 patientes dont 39 (9%) ayant reçu une radiothérapie adjuvante ont mis en évidence un meilleur contrôle local à dix ans pour les formes malignes et borderline (86%) sans impact sur la survie.

Pandley et al ³⁸ montrent que les patientes ayant reçu de la radiothérapie post opératoire présentent un meilleur taux de survie à 5ans (61%) mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Chaney et al ¹⁴ rapportent 8 cas de tumeurs phyllodes ayant reçu 60 Gy après traitement initial chirurgical. Aucune des 5 lésions malignes n'a développé de récurrence locale après irradiation.

La radiothérapie joue un rôle dans le contrôle local des récurrences tumorales mais aucun impact sur la survie n'a été mis en évidence.

Une chirurgie initiale optimale est essentielle, la radiothérapie ne pouvant se substituer en cas de résection incomplète.

4. Chimiothérapie :

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante ainsi que ses indications n'ont pas été clairement établi dans cette pathologie ^{39, 53, 133, 136, 148}.

Classiquement, la chimiothérapie des sarcomes utilise deux substances majeures : la Doxorubicine, l'Isofosfamide et une troisième, la Dacarbazine, dont l'efficacité reste marginale¹⁴⁹.

L'association de Doxorubicine et d'Isofosfamide a montré une efficacité dans le traitement des tumeurs phyllodes métastatiques¹⁴⁸.

La première étude prospective comportant 28 patientes atteintes de tumeurs phyllodes malignes et traitées par un protocole unique de chimiothérapie a été effectuée par Morales-Vásquez en 2007¹²⁹.

Le protocole utilisé comportait une association de 4 cures de Doxorubicine et de Dacarbazine. (La Dacarbazine étant évaluée pour la première fois pour le traitement des tumeurs phyllodes du sein).

Les résultats de cette étude montrent contre toute attente un taux de récurrence métastatique plus élevé (35%) dans le groupe des patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante que dans celui observé (9%). Ceci d'autant plus que le groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie (40%) présentait des facteurs péjoratifs de récurrences plus importants.

Les hypothèses soulevées concernant l'effet péjoratif de la chimiothérapie sont :

- Une immunodépression relative permettant une croissance et une dissémination plus importante des cellules tumorales.
- L'effet délétère de la Dacarbazine.
- Le mode d'administration et la posologie inadaptés du protocole utilisé.

De plus, le suivi médian de cette étude est seulement de 11mois ne permettant pas une évaluation totale des récives métastatiques dans les 2 groupes. Il est habituellement compris entre 6 et 40 mois.

Différents études mettent en évidence l'utilité de la chimiothérapie pour des lésions phyllodes ayant des caractéristiques clinique et histologiques péjoratives c'est-à-dire présentant une localisation métastatique, ganglionnaire ou un ayant un fort potentiel de dissémination.

Divers critères sont retrouvés dans la littérature :

- Taille > 5cm.
- présence d'un stroma overgrowth.
- index mitotique élevé.

Hawkins et al¹⁴⁸ mettent en évidence une bonne réponse à la chimiothérapie quand celle-ci est précoce et contemporaine de la récive métastatique. Une surveillance rapprochée est donc nécessaire.

Chaney et al¹⁴ dans leur étude mettent en évidence le rôle important de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement des lésions phyllodes. Il a montré qu'aucune lésion maligne traité par chimiothérapie adjuvante n'a présenté d'évolution métastatique (le protocole utilisé est l'Isofosfamide associé à la Doxorubicine).

Le tableau met en évidence les principales études réalisées entre 1994 et 2008.

Il présente le nombre de patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante sans atteinte métastatique (Chimio M-), le nombre de patientes

métastatiques, le nombre de patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie avec atteinte métastatique (Chimio M+) ainsi les différents protocoles utilisés.

Au total, 15 études ont été revues.

Chimiothérapie et tumeurs phyllodes

Année	Etude	Chimio M-	M	Chimio M +	Protocoles (n)	Décès n
2008	Centre Alexis Vautrin	0	2	2	D+I (1) Vincristine+Cisp+1	1
2008	Belkacémi et al ¹⁰⁸	0	15	13	Anthracycline (13)	NC
2007	Lenhard et al ¹¹⁰	0	3	1	Cyclophosphamide +Méthotrexate+5FU	2
2007	Morales-V et al ¹²⁹	6	6	6	D+Dacarbazine	5
2007	Taria et al ¹⁰⁷	0	1	0	0	1
2006	Fou et al ¹¹⁷	0	4	2	D+I	3
2006	Abdalla et al ¹¹¹	0	10	10	Inconnu	10
2006	Ben Hassouna et al ⁴⁵	0	8	8	Inconnu	7
2005	Chen et al ⁴³	1	2	2	Inconnu	2
2005	Sotheran et al ⁴²	0	1	0	0	1
2004	Asoglu et al ³⁹	2	13	13	D et/ou I D +5FU (2M-) +/- Rx	
2001	Kapiris et al ²²	0	13	13	I et/ou D +/- Rx	13
2000	Chaney et al ¹⁴	4	8	NC	D+I	NC
1999	Mangi et al ⁸	0	0	1	D+I	1
1994	Hopkins et al ¹³⁷	0	4	4	D+I (1) I (3)	1

D = Doxorubicine ; I =Isofosfamide ; M=Métastase ; NC= Non communiqué

Ces études montrent que peu de patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Chaney et al ¹⁴; Hawkins et al recommandent une chimiothérapie adjuvante pour les lésions phyllodes à haut risque métastatique.

Pour cela une gradation précise est nécessaire afin de repérer les facteurs péjoratifs de récurrence.

Le protocole recommandé semble être l'Isofosfamide associé à la Doxorubicine.

La seule étude prospective montre des résultats très décevants concernant la chimiothérapie adjuvante des tumeurs phyllodes.

Dans tous les cas, le pronostic des lésions phyllodes métastatiques semble effrayant avec un taux de décès compris entre 75 % et 100%.

Les patientes ayant survécu sont souvent le fait de lésions métastatiques accessibles au traitement chirurgical.

Au total : Peu de patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante dans la littérature.

La chimiothérapie des sarcomes utilise deux substances majeures : la Doxorubicine, l'Isofosfamide et une troisième, la Dacarbazine.

L'association de Doxorubicine et d'Isofosfamide semble être le protocole de référence actuellement utilisé.

La seule étude prospective réalisée, utilisant de la Dacarbazine, montre des résultats très décevants concernant la chimiothérapie adjuvante des tumeurs phyllodes de grade 3.



*V. Conclusion et
recommandation*

Du fait de leur rareté, de leur pléomorphisme clinique et biologique, de leur potentiel de récurrence locale et métastatique, le traitement initial des tumeurs phyllodes du sein reste un problème dont tous les aspects ne sont pas encore élucidés.

La prise en charge initiale de cette lésion diffère totalement de celle des lésions carcinomateuses du sein.

L'anatomopathologie est un critère de qualité.

Il apparaît tout de même qu'un nombre de réinterventions chirurgicales pour persistance tumorale reste important dans le sous groupe de tumeurs malignes.

Le diagnostic initial de ces lésions repose sur le trépied combinant caractéristique clinique (lésion nodulaire palpable, de croissance rapide, polylobée), radiologique et cytologique.

La pratique de microbiopsies systématiques apparaît utile pour le diagnostic initial de ces lésions mimant la plupart du temps la pathologie fibroadénomateuse.

Le score de « Paddington Clinicopathologic Suspicion » apparaît comme une alternative intéressante lorsque la microbiopsie systématique n'est pas pratiquée ou non concluante.

Au décours du bilan initial, le diagnostic est affirmé dans plus de 50% des cas.

En cas de diagnostic affirmé et quelque soit le grade tumorale, deux options chirurgicales peuvent être proposées avec pour objectif impératif d'obtenir une résection totale de la lésion avec des berges microscopiquement saines :

- Exérèse élargie simple avec éventuellement une technique de type oncoplastique.
- Mastectomie simple ou élargie aux tissus avoisinants afin d'éliminer une persistance tumorale.

Dans la littérature, des marges de 1cm sont généralement décrites.

En cas de diagnostic préopératoire douteux ou infirmé, il apparaît tout de même nécessaire d'éviter la simple énucléation de la lésion.

Le curage axillaire apparaît inutile et non recommandé quelque soit le grade tumoral considéré et lorsqu'elle est pratiquée, elle doit être exceptionnelle et ne se conçoit que dans le but d'obtenir un résidu tumoral inexistant. Ceci implique qu'une preuve histologique soit établie par cytoponction ou adénectomie sélective.

Les facteurs significatifs de récurrence locale sont le grade malin, la présence de zones stromales pure, un nombre élevé de mitoses et des atypies cellulaires marquées.

La récurrence métastatique, à l'image des autres études est rare mais grevée d'un pronostic effroyable de l'ordre de 50 à 100% de décès à un an.

En fonction des grades histologiques différentes attitudes sont à différencier en fonction du statut des berges et de la marge minimales.

Tumeurs Maligne :

- Berges positives :

Reprise chirurgicale par exérèse élargie ou mastectomie, un traitement adjuvant par radiothérapie sur sein restant semble nécessaire. Une chimiothérapie est à discuter.

- Berges négatives et Marge minimale <1cm :

Radiothérapie systématique sur sein conservé.

En cas de présence de signes péjoratifs histologiques (présence de zones stromales pures, un nombre de mitoses élevé et des atypies cellulaire marquées) une chimiothérapie adjuvante peut être discutée.

- Berges négatives et Marge minimale > 1cm :

Radiothérapie ou abstention peuvent être proposées.

Chimiothérapie à discuter en fonction de signes péjoratifs histologiques.

Tumeur Borderline :

- Berges positives :

Reprise chirurgicale, traitement adjuvant par radiothérapie peut être discuté.

- Berges négatives et Marge minimale < 1cm :

Abstention thérapeutique ou radiothérapie à discuter en fonction des facteurs histologiques péjoratifs.

- Berges négatives et Marge minimale >1 cm :

Abstention thérapeutique et surveillance.

Tumeur Bénigne :

- Berges positives :

Deux options sont envisageables : reprise chirurgicale ou surveillance.

- Berges négatives :

Abstention thérapeutique et surveillance.

L'immunohistochimie semble être un élément précieux de caractérisation des tumeurs phyllodes et permettra dans un avenir proche d'apporter des informations supplémentaires dans l'arsenal diagnostique et pronostique des tumeurs phyllodes.

Avec les progrès scientifiques, il sera bientôt possible de proposer une classification pronostique et/ou prédictive de la réponse à un traitement initial. Il s'agira d'identifier de nouvelles classes de tumeurs phyllodes dans des groupes morphologiquement homogènes, mais hétérogènes du point de vue de leur évolution clinique.



VI. Résumé

RESUME

Titre : evolution sarcomateuse d'une tumeur phyllode à propos d'un cas et revue de la littérature

Rapporteur : Pr benyahia.M.A

Auteur : ELOUAHLI Najoua

Mots clés : sein, tumeurs phyllodes, sarcome, histologie, traitement, chirurgie

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs rares fibroépithéliales du sein qui représentent moins de 1% des tumeurs mammaires.

La présentation anatomopathologique des tumeurs phyllodes du sein permet de distinguer trois types de lésions bénignes, borderline et malignes.

Cliniquement, c'est la survenue chez une femme entre 35 et 55 ans, d'un nodule de volume variable, bosselé et polylobé de consistance hétérogène.

Les examens paracliniques de routine (echo-mammographie) mettent en évidence des signes radiologiques faisant évoquer un adénofibrome avec deux caractéristiques pathognomoniques de la tumeur phyllode à savoir l'aspect polycyclique et l'association contours net et flou des limites.

Le diagnostic de certitude est basé sur l'anatomopathologie permettant ainsi de faire un grading histopronostique et guidé la prise en charge thérapeutique.

L'exérèse large ou mastectomie simple passant in sano est le seul garant pour éviter les récurrences.

Le curage axillaire n'est réalisé que si atteinte ganglionnaire confirmée par cytoponction.

Les tumeurs phyllodes ont pour caractéristiques principales la récurrence locale et l'apparition très occasionnelle de métastases viscérales à distance par voie hématogène.

Ces récurrences locales ne semblent pas influencer fortement le pronostic vital. Elles sont liées essentiellement à la présence de critères histologiques péjoratifs intrinsèque à la lésion et de la qualité de la chirurgie initiale, alors que la survenue de métastases reste associée inéluctablement au décès des patientes.

Les traitements adjuvants n'ont pas encore montré des résultats satisfaisants.

A la lumière de notre cas et d'une revue de la littérature, nous avons essayé de faire une mise au point sur différents aspects et difficultés de cette pathologie et de relever les facteurs déterminants leurs pronostic.

SUMMARY

Title: sarcomator evolution of phyllode tumor for one patient and literature review

Reporter: P BENYAHIA M A

Author: ELOUAHLI.Najoua

Keywords: breast, phyllode tumor sarcom phatologhist therapie surgery

Phyllodes tumors are rare tumors of the breast fibroépithéliales representing less than 1% of breast tumors.

Histological presentation of breast phyllodes tumors can distinguish three types of benign, borderline and malignant.

Clinically, it is the occurrence in a woman between 35 and 55, a nodule of variable volume, bumpy and lobulated heterogeneous consistency.

The routine diagnostic tests (echo-mammography) show radiographic evidence suggestive of a fibroadenoma with two characteristics pathognomonic of phyllodes tumor namely the appearance and the association polycyclic contours net and fuzzy boundaries.

The diagnosis is based on enabling pathologists to an SBR grading and guided the therapeutic management.

The wide excision or simple mastectomy rising in sano is the only guarantee to prevent recurrence.

Axillary lymph node dissection is performed only if confirmed by lymph node FNA.

Phyllodes tumors has been based on local recurrence and the very occasional occurrence of visceral metastases by hematogenous remote.

These local recurrences do not appear to strongly influence the prognosis. They are mainly related to the presence of histological pejorative intrinsic to the lesion and the quality of the initial surgery, while the metastasis is inevitably associated the death of patients.

Adjuvant therapies have not shown satisfactory results.

In light of our cases and a literature review, we tried to make a focus on different aspects and challenges of this disease and identify factors determining their prognosis.

ملخص

العنوان: التطور السرکومي لورم فيلودي للثدي بصدد حالة واحدة ومراجعة للأدبيات.

المشرف: الأستاذ بنيجي محمد علي

من طرف: الواهلي نجوى

الكلمات الأساسية: الثدي-أورام الفيلود-الساركوم-العلاج-الراحة-التشخيص الجنيسي

أورام الفيلود للثدي هي أورام نادرة جدا حيث تمثل أقل من

واحد في المئة من جميع أورام الثدي

الفحص النسيجي لهذه الأورام يمكن من تمييز ثلاث أنواع؛ حميدة، متوسطة، خبيثة

سريريا، تصيب هذه الأورام المرأة بين منتصف الثلاثينات ومنتصف الخمسينات، تتجسد في كتلة

ذي حجم متفاوت و ذي ملمس مختلف

الفحوصات الأولية مثل التشخيص بالموجات فوق الصوتية والتصوير الإشعاعي من التأكد من

طبيعة الورم

التشخيص الحقيقي يعتمد على التشخيص الجنيسي الذي يمكن من معرفة احتمالات علاج

المرض و طريقة علاجه

الإصتنصال الواسع يعتبر الرهان المهم من أجل تجنب عودة المرض

استئصال الغدد للمفاوية لا يعتبر ضروريا إلا إذا ثبت إصابتهم بالمرض

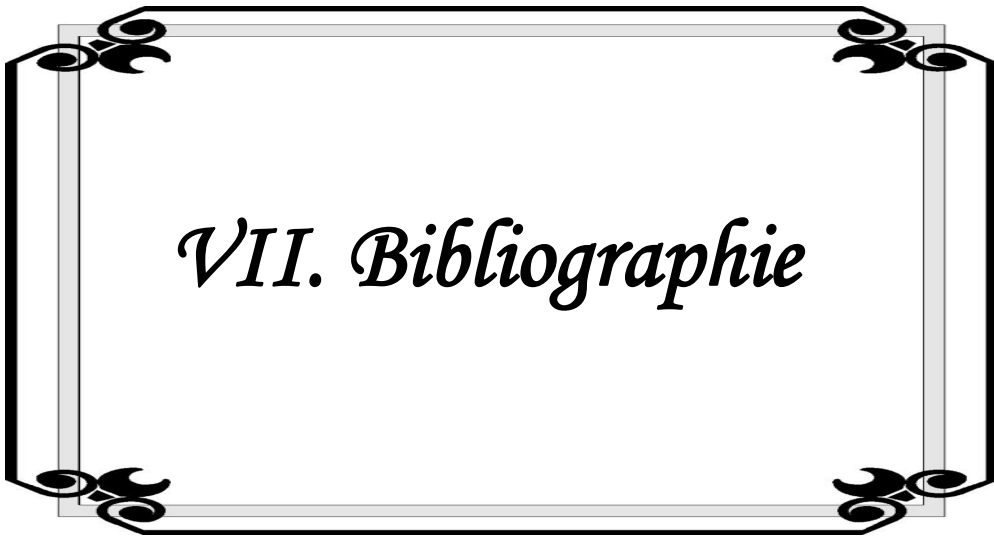
من مميزات أورام الفيلود الإصابات المتكررة، أما الإنتشار عبر الدم فهو استثنائي و قاتل في

كل الحالات

العلاج الكيميائي و الإشعاعي لم يبرهن بعد عن نتائج مقنعة في الدراسات الحديثة

على ضوء ملاحظتنا و استعراض الأبحاث و الدراسات في هذا المجال، حاولنا أن نقوم

بتحديث لمختلف جوانب ومشاكل هذا المرض و معرفة الأسباب المحددة لاحتلالته



VII. Bibliographie

1. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005; 23(9):1941-50.
2. May DS, Stroup NE. The incidence of sarcomas of the breast among women in the United States, 1973-1986. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87(1):193-4.
3. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, et al. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. *Histopathology* 1995; 27(3):205-18.
4. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. *Am J Surg* 1993; 165(3):376-9.
5. Young JL, Jr., Ward KC, Wingo PA, Howe HL. The incidence of malignant non-carcinomas of the female breast. *Cancer Causes Control* 2004; 15(3):313-9.
6. The world Health Organization Histological Typing of Breast Tumors--Second Edition. The World Organization. *Am J Clin Pathol* 1982; 78(6):806-16.
7. Roa JC, Tapia O, Carrasco P, et al. Prognostic factors of phyllodes tumor of the breast. *Pathol Int* 2006; 56(6):309-14.
8. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg* 1999; 134(5):487-92; discussion 492-3.
9. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996; 77(5):910-6.
10. Konstantakos AK, Graham DJ. Cystosarcoma phyllodes tumors in men. *Am Surg* 2003; 69(9):808-11.
11. Pantoja E, Llobet RE, Lopez E. Gigantic cystosarcoma phyllodes in a man with gynecomastia. *Arch Surg* 1976; 111(5):611.
12. Zurrada S, Bartoli C, Galimberti V, et al. Which therapy for unexpected phyllode tumour of the breast? *Eur J Cancer* 1992; 28(2-3):654-7.
13. Cecen E, Uysal KM, Harmancioglu O, et al. Phyllodes tumor of the breast in an adolescent girl. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25(1):79-82.
14. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89(7):1502-11.
15. de Roos WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast. *Br J Surg* 1999; 86(3):396-9.
16. de Aretxabala X, Roa I, Contreras E, et al. [Cystosarcoma phyllodes of the breast: clinical and morphological study of 17 cases]. *Rev Med Chil* 1987; 115(10):952-5.
17. Cheng SP, Chang YC, Liu TP, et al. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persists. *World J Surg* 2006; 30(8):1414-21.
18. Tse GM, Lui PC, Lee CS, et al. Stromal expression of vascular endothelial growth factor correlates with tumor grade and microvessel density in mammary phyllodes tumors: a multicenter study of 185 cases. *Hum Pathol* 2004; 35(9):1053-7.
19. Niezabitowski A, Lackowska B, Rys J, et al. Prognostic evaluation of proliferative activity and DNA content in the phyllodes tumor of the breast: immunohistochemical and flow cytometric study of 118 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(1):77-85.
20. Vorherr H, Vorherr UF, Kutvirt DM, Key CR. Cystosarcoma phyllodes: epidemiology, pathohistology, pathobiology, diagnosis, therapy, and survival. *Arch Gynecol* 1985; 236(3):173-81.

21. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, et al. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992; 69(1):141-7.
22. Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, et al. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(8):723-30.
23. Tse GM, Lee CS, Kung FY, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol* 2002; 118(4):522-6.
24. Martin PM, Kuttann F, Serment H, Mauvais-Jarvis P. Studies on clinical, hormonal and pathological correlations in breast fibroadenomas. *J Steroid Biochem* 1978; 9(12):1251-5.
25. Bernardes JR, Jr., Seixas MT, Lima GR, et al. The effect of tamoxifen on PCNA expression in fibroadenomas. *Breast J* 2003; 9(4):302-6.
26. Shoker BS, Jarvis C, Clarke RB, et al. Abnormal regulation of the oestrogen receptor in benign breast lesions. *J Clin Pathol* 2000; 53(10):778-83.
27. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol* 2006; 19(4):599-606.
28. Patrone C, Cassel TN, Pettersson K, et al. Regulation of postnatal lung development and homeostasis by estrogen receptor beta. *Mol Cell Biol* 2003; 23(23):8542-52.
29. Kilariski WW, Jura N, Gerwins P. An ex vivo model for functional studies of myofibroblasts. *Lab Invest* 2005; 85(5):643-54.
30. Bjornstrom L, Sjoberg M. Estrogen receptor-dependent activation of AP-1 via non-genomic signalling. *Nucl Recept* 2004; 2(1):3.
31. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol* 2003; 12(1):27-37.
32. Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast: histologic features, flow cytometric analysis, and clinical correlations. *Mod Pathol* 1992; 5(3):232-9.
33. Silvestris N, Numico G, Sebastio A, et al. Giant borderline phyllodes tumor of the breast. *Breast J* 2008; 14(2):203-4.
34. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfversward C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer* 1991; 68(9):2017-22.
35. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer* 1967; 20(12):2090-9.
36. Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer* 1978; 41(5):1974-83.
37. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989; 63(12):2532-6.
38. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor. *Breast J* 2001; 7(6):411-6.
39. Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K, et al. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(11):1011-7.
40. Cole-Beuglet C, Soriano R, Kurtz AB, et al. Ultrasound, x-ray mammography, and histopathology of cystosarcoma phylloides. *Radiology* 1983; 146(2):481-6.
41. Vos DI, Mastboom WJ, de Vos RA. [Phyllodes tumor in the breast]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(13):716-21.

42. Sotheran W, Domjan J, Jeffrey M, et al. Phyllodes tumours of the breast--a retrospective study from 1982-2000 of 50 cases in Portsmouth. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87(5):339-44.
43. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005; 91(3):185-94.
44. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, et al. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996; 198(1):121-4.
45. Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, et al. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg* 2006; 192(2):141-7.
46. Kinoshita T, Fukutomi T, Kubochi K. Magnetic resonance imaging of benign phyllodes tumors of the breast. *Breast J* 2004; 10(3):232-6.
47. Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, et al. Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185(5):1317-21.
48. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology* 2006; 241(3):702-9.
49. Tse GM, Yeung DK, King AD, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of breast lesions: an update. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104(3):249-55.
50. Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR. Problems in breast pathology. *Major Probl Pathol* 1979; 11:i-xvi, 1-466.
51. Halverson JD, Hori-Rubaina JM. Cystosarcoma phyllodes of the breast. *Am Surg* 1974; 40(5):295-301.
52. Contesso G, Genin J, Lasser P. [Phyllodes tumors of the breast]. *Rev Prat* 1978; 28(13):1031-7.
53. Barth RJ, Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(3):291-5.
54. Kleer CG, Giordano TJ, Braun T, Oberman HA. Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol* 2001; 14(3):185-90.
55. Dunne B, Lee AH, Pinder SE, et al. An immunohistochemical study of metaplastic spindle cell carcinoma, phyllodes tumor and fibromatosis of the breast. *Hum Pathol* 2003; 34(10):1009-15.
56. Ridgway PF, Jacklin RK, Ziprin P, et al. Perioperative diagnosis of cystosarcoma phyllodes of the breast may be enhanced by MIB-1 index. *J Surg Res* 2004; 122(1):83-8.
57. Kocova L, Skalova A, Fakan F, Rousarova M. Phyllodes tumour of the breast: immunohistochemical study of 37 tumours using MIB1 antibody. *Pathol Res Pract* 1998; 194(2):97-104.
58. Kaya R, Pestereli HE, Erdogan G, et al. Proliferating activity in differential diagnosis of benign phyllodes tumor and cellular fibroadenomas: is it helpful? *Pathol Oncol Res* 2001; 7(3):213-6.
59. Tse GM, Lui PC, Vong JS, et al. Increased epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in malignant mammary phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2008.
60. Kersting C, Kuijper A, Schmidt H, et al. Amplifications of the epidermal growth factor receptor gene (egfr) are common in phyllodes tumors of the breast and are associated with tumor progression. *Lab Invest* 2006; 86(1):54-61.
61. Suo Z, Nesland JM. Phyllodes tumor of the breast: EGFR family expression and relation to clinicopathological features. *Ultrastruct Pathol* 2000; 24(6):371-81.

62. Tsai WC, Jin JS, Yu JC, Sheu LF. CD10, actin, and vimentin expression in breast phyllodes tumors correlates with tumor grades of the WHO grading system. *Int J Surg Pathol* 2006; 14(2):127-31.
63. Tse GM, Tsang AK, Putti TC, et al. Stromal CD10 expression in mammary fibroadenomas and phyllodes tumours. *J Clin Pathol* 2005; 58(2):185-9.
64. Moore T, Lee AH. Expression of CD34 and bcl-2 in phyllodes tumours, fibroadenomas and spindle cell lesions of the breast. *Histopathology* 2001; 38(1):62-7.
65. Sawyer EJ, Poulson R, Hunt FT, et al. Malignant phyllodes tumours show stromal overexpression of c-myc and c-kit. *J Pathol* 2003; 200(1):59-64.
66. Esposito NN, Mohan D, Brufsky A, et al. Phyllodes tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(10):1516-21.
67. Tan PH, Jayabaskar T, Yip G, et al. p53 and c-kit (CD117) protein expression as prognostic indicators in breast phyllodes tumors: a tissue microarray study. *Mod Pathol* 2005; 18(12):1527-34.
68. Carvalho S, e Silva AO, Milanezi F, et al. c-KIT and PDGFRA in breast phyllodes tumours: overexpression without mutations? *J Clin Pathol* 2004; 57(10):1075-9.
69. Djordjevic B, W MH. Expression of c-kit in fibroepithelial lesions of the breast is a mast cell phenomenon. *Mod Pathol* 2008.
70. Feakins RM, Mulcahy HE, Nickols CD, Wells CA. p53 expression in phyllodes tumours is associated with histological features of malignancy but does not predict outcome. *Histopathology* 1999; 35(2):162-9.
71. Tse GM, Putti TC, Kung FY, et al. Increased p53 protein expression in malignant mammary phyllodes tumors. *Mod Pathol* 2002; 15(7):734-40.
72. Millar EK, Beretov J, Marr P, et al. Malignant phyllodes tumours of the breast display increased stromal p53 protein expression. *Histopathology* 1999; 34(6):491-6.
73. Sawyer EJ, Hanby AM, Ellis P, et al. Molecular analysis of phyllodes tumors reveals distinct changes in the epithelial and stromal components. *Am J Pathol* 2000; 156(3):1093-8.
74. Tse GM, Lui PC, Scolyer RA, et al. Tumour angiogenesis and p53 protein expression in mammary phyllodes tumors. *Mod Pathol* 2003; 16(10):1007-13.
75. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001; 20(34):4621-8.
76. Harrington EA, Bennett MR, Fanidi A, Evan GI. c-Myc-induced apoptosis in fibroblasts is inhibited by specific cytokines. *Embo J* 1994; 13(14):3286-95.
77. Sawyer EJ, Hanby AM, Poulson R, et al. Beta-catenin abnormalities and associated insulin-like growth factor overexpression are important in phyllodes tumours and fibroadenomas of the breast. *J Pathol* 2003; 200(5):627-32.
78. Morali OG, Delmas V, Moore R, et al. IGF-II induces rapid beta-catenin relocation to the nucleus during epithelium to mesenchyme transition. *Oncogene* 2001; 20(36):4942-50.
79. Jones AM, Mitter R, Springall R, et al. A comprehensive genetic profile of phyllodes tumours of the breast detects important mutations, intra-tumoral genetic heterogeneity and new genetic changes on recurrence. *J Pathol* 2008; 214(5):533-44.
80. Pandis N, Bardi G, Mitelman F, Heim S. Deletion of the short arm of chromosome 3 in breast tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18(4):241-5.
81. Dietrich CU, Pandis N, Rizou H, et al. Cytogenetic findings in phyllodes tumors of the breast: karyotypic complexity differentiates between malignant and benign tumors. *Hum Pathol* 1997; 28(12):1379-82.

82. Lae M, Vincent-Salomon A, Savignoni A, et al. Phyllodes tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria. *Mod Pathol* 2007; 20(4):435-44.
83. Wulfing P, Diallo R, Kersting C, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-A, and endothelin-B receptor in human breast cancer and correlation with long-term follow-up. *Clin Cancer Res* 2003; 9(11):4125-31.
84. Yamashita J, Ogawa M, Egami H, et al. Abundant expression of immunoreactive endothelin 1 in mammary phyllodes tumor: possible paracrine role of endothelin 1 in the growth of stromal cells in phyllodes tumor. *Cancer Res* 1992; 52(14):4046-9.
85. Tse GM, Chaiwun B, Lau KM, et al. Endothelin-1 expression correlates with atypical histological features in mammary phyllodes tumours. *J Clin Pathol* 2007; 60(9):1051-6.
86. Tse GM, Wong FC, Tsang AK, et al. Stromal nitric oxide synthase (NOS) expression correlates with the grade of mammary phyllodes tumour. *J Clin Pathol* 2005; 58(6):600-4.
87. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases. *Breast* 2007; 16(1):27-37.
88. Tse GM, Ma TK, Pang LM, Cheung H. Fine needle aspiration cytologic features of mammary phyllodes tumors. *Acta Cytol* 2002; 46(5):855-63.
89. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, et al. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol* 2006; 59(5):454-9.
90. Komenaka IK, El-Tamer M, Pile-Spellman E, Hibshoosh H. Core needle biopsy as a diagnostic tool to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma. *Arch Surg* 2003; 138(9):987-90.
91. Jacobs TW, Chen YY, Guinee DG, Jr., et al. Fibroepithelial lesions with cellular stroma on breast core needle biopsy: are there predictors of outcome on surgical excision? *Am J Clin Pathol* 2005; 124(3):342-54.
92. Lee AH, Hodi Z, Ellis IO, Elston CW. Histological features useful in the distinction of phyllodes tumour and fibroadenoma on needle core biopsy of the breast. *Histopathology* 2007; 51(3):336-44.
93. Dillon MF, Quinn CM, McDermott EW, et al. Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm. *Surgery* 2006; 140(5):779-84.
94. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, et al. Clonal analysis of fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast. *Cancer Res* 1993; 53(17):4071-4.
95. Noguchi S, Yokouchi H, Aihara T, et al. Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis. *Cancer* 1995; 76(10):1779-85.
96. Kuijper A, Buerger H, Simon R, et al. Analysis of the progression of fibroepithelial tumours of the breast by PCR-based clonality assay. *J Pathol* 2002; 197(5):575-81.
97. Sallusti E, Simonelli I, Marzullo A, et al. [The breast phyllodes tumor: surgical therapy following histological transformation. Case report]. *G Chir* 2004; 25(3):95-7.
98. Gabriele R, Borghese M, Corigliano N, et al. [Phyllodes tumor of the breast. Personal contribution of 21 cases]. *G Chir* 2000; 21(11-12):453-6.
99. Haberthur F, Torhorst J, Feichter GE. [Rare breast tumors]. *Ther Umsch* 1993; 50(5):359-65.
100. Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(4):529-40.
101. Reinfuss M, Mitus J, Smolak K, Stelmach A. Malignant phyllodes tumours of the breast. A clinical and pathological analysis of 55 cases. *Eur J Cancer* 1993; 29A(9):1252-6.

102. Kracht J, Sapino A, Bussolati G. Malignant phyllodes tumor of breast with lung metastases mimicking the primary. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(10):1284-90.
103. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J* 2001; 77(909):428-35.
104. Reinfuss M, Mitus J, Stelmach A. Phyllodes tumor of the breast. *Strahlenther Onkol* 1995; 171(1):5-11.
105. Tan PH. 2005 Galloway Memorial Lecture: Breast phyllodes tumours--morphology and beyond. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34(11):671-7.
106. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair SL. Malignant phyllodes tumors: a review of 752 cases. *Am Surg* 2007; 73(10):967-9.
107. Taira N, Takabatake D, Aogi K, et al. Phyllodes tumor of the breast: stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(10):730-6.
108. Belkacemi Y, Bousquet G, Marsiglia H, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2):492-500.
109. Blichert-Toft M, Hansen JP, Hansen OH, Schiodt T. Clinical course of cystosarcoma phyllodes related to histologic appearance. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140(6):929-32.
110. Lenhard MS, Kahlert S, Himsl I, et al. Phyllodes tumour of the breast: clinical follow-up of 33 cases of this rare disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138(2):217-21.
111. Abdalla HM, Sakr MA. Predictive factors of local recurrence and survival following primary surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; 18(2):125-33.
112. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G. Sarcomas of the breast: a multicenter series of 70 cases. *Neoplasma* 1992; 39(6):375-9.
113. Hajdu SI, Espinosa MH, Robbins GF. Recurrent cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic study of 32 cases. *Cancer* 1976; 38(3):1402-6.
114. Tan EY, Tan PH, Yong WS, et al. Recurrent phyllodes tumours of the breast: pathological features and clinical implications. *ANZ J Surg* 2006; 76(6):476-80.
115. Mokbel K, Price RK, Mostafa A, et al. Phyllodes tumour of the breast: a retrospective analysis of 30 cases. *Breast* 1999; 8(5):278-81.
116. Zissis C, Apostolikas N, Konstantinidou A, et al. The extent of surgery and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48(3):205-10.
117. Fou A, Schnabel FR, Hamele-Bena D, et al. Long-term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience. *Am J Surg* 2006; 192(4):492-5.
118. Bennett IC, Khan A, De Freitas R, et al. Phyllodes tumours: a clinicopathological review of 30 cases. *Aust N Z J Surg* 1992; 62(8):628-33.
119. Kario K, Maeda S, Mizuno Y, et al. Phyllodes tumor of the breast: a clinicopathologic study of 34 cases. *J Surg Oncol* 1990; 45(1):46-51.

120. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G. Phyllodes tumor of the breast: a multicenter series of 59 cases. Coordinating Center and Writing Committee of FONCAM (National Task Force for Breast Cancer), Italy. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18(6):545-9.
121. Staren ED, Lynch G, Boyle C, et al. Malignant cystosarcoma phyllodes. *Am Surg* 1994; 60(8):583-5.

122. McGregor GI, Knowling MA, Este FA. Sarcoma and Cystosarcoma phyllodes tumors of the breast--a retrospective review of 58 cases. *Am J Surg* 1994; 167(5):477-80.
123. Fajdic J, Gotovac N, Hrgovic Z, et al. Phyllodes tumors of the breast diagnostic and therapeutic dilemmas. *Onkologie* 2007; 30(3):113-8.
124. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, et al. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006; 107(9):2127-33.
125. Hart J, Layfield LJ, Trumbull WE, et al. Practical aspects in the diagnosis and management of cystosarcoma phyllodes. *Arch Surg* 1988; 123(9):1079-83.
126. Giacalone PL, Roger P, Dubon O, et al. Comparative study of the accuracy of breast resection in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):605-14.
127. Singh G, Sharma RK. Immediate breast reconstruction for phyllodes tumors. *Breast* 2008; 17(3):296-301.
128. Hines JR, Murad TM, Beal JM. Prognostic indicators in cystosarcoma phylloides. *Am J Surg* 1987; 153(3):276-80.
129. Morales-Vasquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J* 2007; 13(6):551-6.
130. Beier JP, Jaeger K, Horch RE. Reduction mammoplasty for benign phyllodes tumour in an adolescent female--a 13-year follow up. *Breast* 2006; 15(4):550-3.
131. Shabahang M, Franceschi D, Sundaram M, et al. Surgical management of primary breast sarcoma. *Am Surg* 2002; 68(8):673-7; discussion 677.
132. Holthouse DJ, Smith PA, Naunton-Morgan R, Minchin D. Cystosarcoma phyllodes: the Western Australian experience. *Aust N Z J Surg* 1999; 69(9):635-8.
133. Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 26 cases. *Cancer* 1986; 58(10):2282-9.
134. Eroglu E, Irkkan C, Ozsoy M, Eroglu F. Phyllodes tumor of the breast: case series of 40 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(1):123-5.
135. Khan SA, Badve S. Phyllodes tumors of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2(2):139-47.
136. Burton GV, Hart LL, Leight GS, Jr., et al. Cystosarcoma phyllodes. Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy. *Cancer* 1989; 63(11):2088-92.
137. Hopkins ML, McGowan TS, Rawlings G, et al. Phylloides tumor of the breast: a report of 14 cases. *J Surg Oncol* 1994; 56(2):108-12.
138. Rao BR, Meyer JS, Fry CG. Most cystosarcoma phyllodes and fibroadenomas have progesterone receptor but lack estrogen receptor: stromal localization of progesterone receptor. *Cancer* 1981; 47(8):2016-21.
139. Brentani MM, Nagai MA, Oshima CT, et al. Steroid receptors in cystosarcoma phyllodes. *Cancer Detect Prev* 1982; 5(2):211-9.
140. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328(22):1587-91.
141. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16(2):441-52.
142. Marcus SG, Merino MJ, Glatstein E, et al. Long-term outcome in 87 patients with low-grade soft-tissue sarcoma. *Arch Surg* 1993; 128(12):1336-43.

143. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):859-68.
144. August DA, Kearney T. Cystosarcoma phyllodes: mastectomy, lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation. *Surg Oncol* 2000; 9(2):49-52.
145. Joshi SC, Sharma DN, Bahadur AK, et al. Cystosarcoma phyllodes: our institutional experience. *Australas Radiol* 2003; 47(4):434-7.
146. Stockdale AD, Leader M. Phyllodes tumour of the breast: response to radiotherapy. *Clin Radiol* 1987; 38(3):287.
147. Stebbing JF, Nash AG. Diagnosis and management of phyllodes tumour of the breast: experience of 33 cases at a specialist centre. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77(3):181-4.
148. Hawkins RE, Schofield JB, Wiltshaw E, et al. Ifosfamide is an active drug for chemotherapy of metastatic cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992; 69(9):2271-5.
149. Fayette J, Blay JY. [Chemotherapy of sarcomas: optimization of existing drugs and new molecules]. *Cancer Radiother* 2006; 10(1-2):72-7.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**التطور السريري لورم فيلودبي الثديي
بصدد حالة واحدة ومراجعة الأدبيات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 13 مارس 2012

من طرف

السيدة: نجوى الواهلي

المزودة في: 10 شتنبر 1984 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الثديي – أورام الفيلود – الساركوم – التشريح الدقيق – الجراحة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: صباح العمراني

أستاذة في طب النساء والتوليد

مشرف

السيد: محمد علي ينيحي

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: مونية اليوسفي مالكي

أستاذة في طب النساء والتوليد

أعضاء

السيد: أنس الأنصاري الشنغيتي

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: نادية الشراي

أستاذة في التشريح الدقيق.