

# LES MASTODYNIES CYCLIQUES

Dr DAVID ELIA

ACTESSE  
sans gêne sans tabou

[www.actessens.co](http://www.actessens.co)

# **LES MASTODYNIES CYCLIQUES**

**Dr DAVID ELIA**

© Dr David Elia Avril 2021

# Préface

**Avoir mal aux seins est un symptôme fréquent à tel point que l'expression « ça me ferait mal aux seins » fait partie du langage populaire ...**

Cet ouvrage est donc consacré aux mastodynies cycliques, il en décrit avec soins l'épidémiologie, la physiologie, les supports organiques, les techniques d'explorations tant clinique que radiologiques, les liens avec le cancer, le rôle du stress et bien sûr les traitements.

Nous savons tous qu'il n'existe pas une seule variété de mastodynie mais de nombreuses douleurs ressenties au niveau du sein qui nécessitent donc d'en connaître la cause et d'en rechercher une éventuelle organicité.

Ce livre fait le point sur nos connaissances et nos ignorances et celles-ci sont encore nombreuses : causes des douleurs, mécanismes d'action, rôles et interactions des hormones, liens avec le stress... Chaque chapitre fait le point avec détails et précisions tout en établissant à chaque fois l'essentiel de ce qu'il faut retenir pour la prise en charge de nos patientes.

Toute femme qui a mal aux seins va immédiatement penser au cancer. Il va donc falloir la convaincre que ce n'est pas le cas tout en l'ayant entendue et en ayant proposé d'effectuer si nécessaire les examens appropriés. Comme David Elia l'explique, bien des mastodynies alors s'amenderont ou disparaîtront.

Pendant longtemps en France le traitement des mastodynies reposait sur les progestatifs avec une efficacité toute relative. Celle-ci était cependant plus probable lorsqu'ils étaient prescrits à visée anti-gonadotropes. Leur utilisation est actuellement devenue quasi impossible avec le sur risque éventuel de méningiome... Beaucoup d'autres traitements n'ont pas démontré leur efficacité dans le cadre d'essais randomisés ou ont des effets indésirables trop importants. Cet ouvrage détaille le résultat des essais effectués et les conclusions que l'on peut en tirer. Enfin il fait une revue très documentée des pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique (PNCAVT) en insistant bien sur les différences entre ce qui n'a pas d'efficacité démontrée mais qui ne présentent pas de risque pour la santé et certaines pratiques qui peuvent avoir des effets nocifs ou mener à des dérives sectaires pouvant aller

jusqu'à l'escroquerie. Devons-nous pour cela priver nos patientes du bénéfice ne serait-ce que de l'effet placebo de certaines substances ? Certainement pas et comme le rapporte l'auteur « *L'absence de preuves d'efficacité n'est pas la preuve de l'absence d'efficacité. Si le bénéfice des pratiques non conventionnelles à visée thérapeutiques ne peut être attribué qu'à un effet placebo, il n'en reste pas moins un bénéfice* »

Cet ouvrage fait donc le point avec rigueur et didactisme sur un symptôme dont la prise en charge reste difficile nécessitant outre les compétences médicales, écoute et empathie.

Dr Marc Espié & Natacha Espié

**Dr Marc Espié**

Maître de conférence des universités- Praticien hospitalier, responsable du Sénopôle de l'hôpital Saint Louis - Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

**Natacha Espié**

Psychologue clinicienne - psychanalyste  
Présidente de Europa Donna France

# Mastodynies

## Définitions et épidémiologie

L'étymologie du mot « mastodynies » vient du grec : μαστός *mastós* mamelle, sein et ὀδύνη *odúnê* douleur. Appelées aussi mastalgies il s'agit de douleurs mammaires ressenties de façon diffuse à type d'élançements, de brûlures, de crampes, de tensions et parfois de sensations douloureuses du mamelon. Leur intensité varie de légère et spontanément résolutive à intense. Elles sont habituellement bilatérales, mais parfois unilatérales dans une seule partie d'un sein, et peuvent irradier vers l'aisselle et le long du bras. Ces douleurs surviennent le plus souvent en situation prémenstruelle et cèdent spontanément en début de cycle. Elles peuvent durer de 4 à 20 jours

Elles peuvent être classées en 2 grandes catégories : *cycliques*, *non cycliques*

**Les douleurs mammaires cycliques** se manifestent plus fréquemment chez les patientes âgées de 20 à 30 ans. Elles représentent les deux tiers des femmes consultant pour mastodynies (1). Souvent bilatérales et diffuses elles peuvent être plus localisées avec une prédilection pour le quadrant **supéro-externe** du sein. On considère en général qu'elles sont l'expression d'une exagération des phénomènes physiologiques normaux et qu'elles ne sont pas pathologiques. (2,3,4). On pourrait aussi leur appliquer aussi les adjectifs « d'hormonales » ou de « physiologiques » ou de « fonctionnelles » par opposition aux mastodynies « organiques ».

**Les douleurs mammaires non cycliques** représentent jusqu'à 25% des cas de mastodynies. Elles ne sont pas reliées au cycle menstruel. Aigues ou chroniques elles peuvent être le symptôme d'une pathologie mammaire le plus souvent bénigne, par exemple kystes bénins, abcès, ou beaucoup plus rarement de cancers du sein inflammatoires. Elles signent le plus souvent une situation pathologique ou « organique », dans la majorité des cas bénigne. Elles peuvent être intermittentes ou constantes. Elles sont retrouvées habituellement chez les femmes âgées de 40 ans ou plus, souvent en péri ménopause. Leur localisation est variable et le plus souvent unilatérale (5,6). Les mastalgies non cycliques peuvent régresser sans traitement dans jusqu'à 50% des cas mais peuvent également être plus difficiles à traiter (8). L'inquiétude du cancer du sein est la principale préoccupation des patientes souffrant de douleurs mammaires. Elles ne seront en général pas abordées dans le contexte des mastodynies cycliques qui sont l'objet de ce livret sauf si elles leur coexistent (7).

Que leurs douleurs mammaires soient cycliques ou non cycliques les patientes réagissent généralement bien au réconfort médical et arrêtent volontiers de poursuivre une évaluation médicale une fois que le diagnostic de cancer exclu.

## RETENIR :

Les douleurs mammaires sont cycliques ou non cycliques.

Les mastodynies cycliques sont bilatérales, en général prémenstruelles et reliées aux variations hormonales.

Les douleurs non cycliques signent le plus souvent une situation pathologique : les mastopathies bénignes dans l'immense majorité des cas.

## Références

1. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J*. 2014 Sep-Oct ;20(5):508-13. [[PubMed: 25041468](#)]

2. Kumar S, Rai R, Das V, Dwivedi V, Kumar S, GG A. Visual analogue scale for assessing breast nodularity in non-discrete lumpy breasts: the Lucknow Cardiff breast nodularity scale. *The Breast* 2010; 19:238–242.

3. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:353–372.

4. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J* 2014 ;20: 508–513.

5. Goyal A. Breast pain. *BMJ Clin Evid*. 2011 Jan 17;2011 [[PMC free article: PMC3275318](#)] [[PubMed: 21477394](#)]

6. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc*. 2004 Mar ;79(3):353-72. [[PubMed: 15008609](#)]

7. Smith RL, Pruthin S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004 ;79(3)

8. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM (2009) Breast pain and nodularity. In: Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM (eds), *Benign disorders and disease of the breast*, 3rd edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, pp 107–138

# Épidémiologie

Les mastodynies sans pathologie sous-jacente dites « cycliques » concernent la majorité des femmes dans les sociétés occidentales : elles sont 60-70% à s'en plaindre à un moment ou un autre de leur vie (1,2,3).

Il s'agit du symptôme mammaire le plus souvent rencontré dans les consultations de sénologie (4) et il n'est généralement pas lié à une étiologie maligne (5).

Les douleurs sont en général de faible intensité et de durée brève au cours du cycle dans la période prémenstruelle (2 à 3 jours), mais 8 à 30% des femmes déclarent une douleur mammaire sévère d'une durée de 5 jours ou plus chaque mois (6,7,8).

Les douleurs peuvent alors être suffisamment intenses pour *diminuer la qualité de vie* : elles interfèrent dans 48% avec la qualité de vie sexuelle, dans 36% avec l'aptitude à l'activité physique, dans 13% avec l'activité sociale et dans 6% avec l'activité professionnelle ou de formation. Aucune association avec le statut matrimonial, le revenu, l'éducation ou le type n'a été retrouvée (9,10,11). Un petit nombre de patientes, environ 15%, nécessitent un traitement analgésique (12).

Fait notable : ce symptôme est moins courant chez les asiatiques, seules 5% des femmes s'en plaindraient (13).

Les mastodynies sont plus fréquentes avant la ménopause que chez les femmes âgées de plus de 60 ans et aussi chez les femmes ayant un grand volume mammaire ou celles ayant peu d'activité physique (14,15).

Chez les hommes les douleurs mammaires sont rares, bien qu'elles puissent se produire dans le cadre d'une gynécomastie ou d'un déséquilibre hormonal (16,17,18). Des douleurs mammaires peuvent également se présenter chez les individus transgenres.

Bien que la nodularité mammaire soit parfois associée à des douleurs mammaires, cycliques il s'agit d'une entité distincte qui doit être évaluée indépendamment des mastodynies cycliques (19,20) et qui nous orientera le plus souvent vers les mastopathies bénignes.

## RETENIR :

60 à 70% des femmes se plaignent de mastodynies cycliques à un moment ou un autre de leur vie le plus souvent avant la ménopause. Leur durée et leur intensité peuvent avoir des conséquences négatives sur leur qualité de vie.

## Références

1. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA (2001) Cyclical mastalgia: prevalence and associated health behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 22:71–76
2. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM (2009) Breast pain and nodularity. In: Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM (eds) *Benign disorders and disease of the breast*, 3rd edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, pp 107–138
3. Ernster VL, Mason L, Goodson WH III, Sickles EA, Sacks ST, et al. Effects of caffeine-free diet on benign breast disease: a randomized trial. *Surgery* 1982 ;91(3): 263–7.
4. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW (1999) breast symptom among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation and outcome. *Ann Intern Med* 130 :651–657
5. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med.* 2005 Dec ;50(12):933-9. [[PubMed: 16444894](#)]
6. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22:71–6.
7. Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:126–32.
8. . Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. The long-term course of mastalgia. *JR Soc Med* 1998; 91 :462–4.
9. Ader DN, South-Paul J, Adera, Deuster PA. Cyclical mastalgia: Prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2001; 22:71–76.
10. Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. The long-term course of mastalgia. *JR Soc Med* 1998; 91:462–4.
11. Khan SA, Apkarian AV. The Characteristics of cyclical and non-cyclical mastalgia: a prospective study using a modified McGill Pain Questionnaire. *Breast Cancer Res Treat.* 2002 ;75 :147–57.
12. Holland PA, Gateley CA. Drug therapy of mastalgia. What are the options? *Drugs* 1994;48(5):709–16.
13. Goodwin PJ, Miller A, Del Giudice ME, Singer W, Connelly P, Knox Ritchie JW. Elevated high-density lipoprotein, cholesterol and dietary fat intake in women with cyclic mastalgia. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ;179 :430–7.
14. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J* 2014; 20:508–513.
15. Brown N, Burnett E, Scurr J. Is breast pain greater in active females compared to the general population in the UK? *Breast J* 2016 ;22 :194–201
16. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:353–372.
17. Dobs A, Darkes MJ. Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2005; 174:1737–1742.
18. Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia—pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10 :684–698.
19. Goodwin PJ, Miller A, Del Giudice ME, Singer W, Connelly P, Knox Ritchie JW. Elevated high-density lipoprotein, cholesterol and dietary fat intake in women with cyclic mastalgia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:430–7.
20. Ader DN, Shriver CD, Browne MW. Cyclical mastalgia: premenstrual syndrome or recurrent pain disorder? *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1999 ;20(4) :198–202

# MASTODYNIES CYCLIQUES : LA CLINIQUE

Il s'agit d'un des motifs le plus fréquent de la consultation gynécologique. Rappelons que plus de 70 % des femmes se plaignent au moins une fois dans leur vie d'une douleur mammaire (1). La patiente consulte parce qu'elle est gênée dans sa vie quotidienne mais aussi très souvent parce que cette douleur lui fait craindre une pathologie cancéreuse. Si ce symptôme n'évoque pas en général chez le praticien consulté une pathologie grave mais plutôt un phénomène aux confins de la physiologie, il doit en confirmer la cause par un interrogatoire et un examen attentif puis l'expliquer à la patiente.

## ***L'interrogatoire est ici essentiel***

Avant de procéder à l'examen physique il nous faut obtenir les réponses à quelques questions basiques :

- La patiente prend-elle un traitement hormonal tel qu'un contraceptif estro-progestatif ou progestatif seul, porte-t-elle un DIU hormonal, est-elle enceinte, ou en péri-ménopause, en post ménopause avec ou sans traitement hormonal de substitution, présente-t-elle des troubles du cycle ?
- La patiente a-t-elle subi un stress récent ?
- Cette douleur est-elle d'apparition récente ou connue depuis longtemps ?
- Est-elle unilatérale ou bilatérale ?
- Est-elle diurne/nocturne, permanente, chronique ?
- Quelle est son intensité ? Celle-ci peut être simplement évaluée par l'échelle EVA,
- Quel est son siège ? Est-elle localisée dans une région précise du sein, dans les quadrants supéro-externes seulement ou au contraire à l'ensemble d'un ou des 2 seins, très externe ou seulement médiane, mamelonnaire, uni ou bilatérale ?
- Est-elle cyclique ou non (2), rythmée par le cycle ou seulement déclenchée par les mouvements ou la pression ?
- S'accompagne-t-elle d'autres signes tels qu'un écoulement mamelonnaire uni ou bilatéral, une rougeur de la peau, une induration perçue et décrite par la patiente... ?
- La patiente a-t-elle des antécédents (3) mammaires de traumatisme, de chirurgie, d'infections récentes... ?
- Prend-elle certains médicaments comme des antidépresseurs, méthyl-Dopa, spironolactone ; est-elle une grande tabagique, consommatrice importante de café (1).

Dès l'interrogatoire, avant même l'examen clinique, certaines caractéristiques du symptôme suggèrent fortement une étiologie extra-mammaire comme par exemple la localisation unilatérale permanente et non cyclée, l'induction de la douleur par l'activité, la localisation très latérale externe ou médiane para-sternale du sein.

Bref, l'histoire du symptôme, sa localisation, son intensité, les circonstances de déclenchement sont essentielles au diagnostic. Parfois la tenue d'un journal prospectif de cette douleur pourra se révéler fort utile car les souvenirs de la patiente sont parfois inexacts et incomplets (4,8). L'échelle visuelle analogique (EVA) peut aussi se révéler pertinente pour évaluer l'intensité de la douleur. Cette échelle est graduée de 0 à 10 et toute douleur  $\geq 3$  serait susceptible d'un traitement (17).

### ***L'examen clinique***

L'examen clinique va confirmer ou non les premières hypothèses diagnostiques suggérées par l'interrogatoire. Il doit être effectué dans les règles de l'art. Si habituellement c'est en début de cycle qu'il est le plus performant c'est bien au moment du déclenchement de la douleur ou de sa persistance inhabituelle que la femme consulte et que le praticien sera sollicité.

- Il débute par *l'inspection dynamique*.

La patiente est en position assise, le buste droit puis penchée en avant, les bras levés, on recherche sous un bon éclairage, bien sûr avant toutes choses : une rétraction cutanée localisée, une voussure, une simple ride, une rougeur, une « peau d'orange » témoignant d'une inflammation, sans oublier les mamelons (croutes, ulcérations).

Les mastodynies sont en effet parfois l'occasion de diagnostiquer des « lésions coïncidences » sans rapport avec le symptôme ayant suscité la consultation. On recherche aussi des lésions cutanées, par exemple cicatrices de zona dans le dos ou sur la paroi thoracique. De même on remarque les éventuelles marques d'un soutien-gorge trop serré, d'une sangle de sac trop lourd porté en bandoulière à l'origine de la douleur décrite par la femme (1).

- *La palpation des deux seins est un temps essentiel*

Il s'effectue les bras de la femme le long du corps, en position couchée. Les mains à plat du praticien explorent minutieusement un à un chaque quadrant mammaire sans oublier les zones retro-aréolaires. Les mamelons sont exprimés à la recherche d'un écoulement anormal. La palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires s'effectue en position assise, doigts en crochets. Il faudra aussi savoir différer cet examen clinique à la période post menstruelle dans les cas où l'intensité des douleurs ne permet pas d'effectuer une palpation instructive.

Le diagnostic des douleurs mammaires provoquée par une costochondrite, cause très fréquente, nécessite la position assise ou couchée sur le côté : le sein peut être doucement mobilisé en dehors de la région douloureuse : on peut alors faire constater à la patiente que la douleur ne « suit » pas le sein mobilisé mais qu'elle reste localisée en une zone fixe, thoracique, costale, ostéo-chondrale, intercostale, para-sternale ... Et qui plus est que l'on peut la reproduire ou l'intensifier par simple pression sur cette zone extra-mammaire (5,6,7).

Un schéma (Figure 1) notant la localisation de la douleur et les perceptions palpatoires recueillies par le praticien lors de l'examen est vivement recommandé. Il ne faut pas oublier à ce stade que le soin extrême pris à mener l'interrogatoire et l'examen peuvent souvent se révéler des éléments rassurants voire thérapeutiques pour la patiente dans certains cas de mastodynies liées au stress (8).

Cet interrogatoire et l'examen minutieux n'auront le plus souvent rien révélé d'anormal dans le cadre des mastodynies *cycliques*, localisées dans les quadrants supéro-externes et les prolongements axillaires. De plus, le fait qu'elles soient prémenstruelles et qu'elles disparaissent spontanément après les règles, autorise le praticien à surseoir à l'imagerie ou à une évaluation histologique. Bien souvent le diagnostic étant fait on en restera là. Même conduite à tenir en présence des mastodynies survenant ou s'aggravant sous un traitement hormonal (contraceptif estro-progestatif ou progestatif seul, traitements hormonaux de la ménopause...)

Cependant ici deux bémols :

- Il est certaines circonstances qu'il faut savoir apprécier au cours desquelles le recours à une imagerie se révélera néanmoins déterminante pour convaincre la patiente qu'on est bien en présence de mastodynies essentielles cycliques et lui rendre ainsi sa sérénité.
- L'imagerie reste bien sur absolument indiquée dans le cadre des mastodynies contemporaines des mastopathies : toutes anomalies à l'interrogatoire mais surtout à l'examen clinique (nodule, kyste...) imposent la poursuite des investigations et en particulier le recours à l'imagerie.

Les mastodynies *non cycliques* nécessiteront le plus souvent la poursuite des investigations, par exemple une douleur **aiguë** et soudaine (d'un kyste, d'un abcès, d'une mastite granulomateuse, d'un cancer inflammatoire, etc.) **ou chronique** pouvant, là aussi, révéler ou confirmer une pathologie kystique mais aussi exceptionnellement un cancer du sein.

### Diagnostic différentiel

- Les douleurs de la paroi thoracique se différencient des douleurs mammaires : elles sont unilatérales, très latérales ou au contraire médianes para-sternales, le plus souvent caractéristiques car reproductibles par simple pression sur une zone spécifique de la paroi thoracique ou sur les muscles sous-jacents ou sur certaines localisations costales ou intercostales. Le Syndrome de Tietze (arthrose inflammatoire intéressant le plus souvent les 2e, 3<sup>e</sup> et 4e jonctions chondro-sternales représente 7% des consultations pour mastodynies (9,10). La douleur est généralement chronique, non cyclique, a tendance à se produire dans les quadrants internes et elle est surtout reproductible par pression sur les cartilages affectés.
- D'autres causes extra-mammaires existent comme celles contemporaines de traumatismes anciens ou récents, de chirurgie mammaire antérieure. (11,12,13).
- Il faut également rechercher à l'interrogatoire si la douleur est associée à des symptômes comme de la fièvre, une masse palpable, des anomalies cutanées ou une rétraction mamelonnaire.
- Il faut demander à la patiente si son poids s'est modifié de façon importante dans l'année (gain ou perte de plus de 5kgs), ce qui peut être aussi à l'origine de douleurs (14).

- D'autres douleurs extra-mammaires peuvent se rencontrer dans un contexte d'algies des muscles pectoraux, de cervico-brachialgies, de douleurs intercostales décrites par la patiente comme des « décharges électriques » irradiant dans le sein, de douleurs dorsales provoquées par une volumineuse ptose mammaire.
- Pour mémoire la rarissime maladie de Mondor (MD) décrite en France dès 1939 (15,16), qui est une pathologie habituellement bénigne, thrombotique veineuse superficielle sur veine saine et spontanément régressive. Moins de 400 cas sont recensés dans la littérature. Il s'agit d'une thrombose subaiguë de la paroi thoracique antérolatérale de diagnostic habituellement clinique. Le traitement est débattu aujourd'hui et va de l'abstention thérapeutique aux anticoagulants ou même à la chirurgie. Au fil du temps, sa définition a évolué et inclut désormais également la thrombose sous-cutanée de la veine dorsale du pénis mais aussi la cicatrisation rétractile du fascia après une chirurgie mammaire.
- Enfin certains tableaux algiques devront être à priori rapidement rattachés à leur origine spécifique telles les douleurs d'une ischémie myocardique, d'un spasme œsophagien, d'une pneumonie ou pleurésie, d'une fracture de côte, d'un zona thoracique...

## RETENIR :

Le diagnostic de mastodynies cycliques est le plus souvent évoqué dès l'interrogatoire : elles sont bilatérales, induites par la période pré menstruelle et disparaissent après les règles.

L'examen clinique soigneux et méthodique ne retrouve aucune anomalie palpatoire évidente ce qui permet de faire le diagnostic différentiel avec les douleurs non cycliques contemporaines des mastopathies ou des fréquentes algies costales, intercostales... extra mammaires.

L'interrogatoire et l'examen effectués, il faut savoir prendre le temps d'expliquer à la patiente avec pédagogie la genèse de ces douleurs : il s'agit là d'un temps « thérapeutique » essentiel de la consultation qui permettra le plus souvent de la rassurer quant à sa crainte du cancer et de justifier qu'on en restera là, sans prescription d'examens complémentaires. Il est cependant certaines rares circonstances au cours desquelles le recours à une imagerie se révélera néanmoins déterminante pour se convaincre soit même de l'absence de mastopathie ou surtout pour convaincre la patiente que l'on est bien en présence de mastodynies essentielles cycliques et ainsi, la rassurer.

## DAILY BREAST PAIN CHARTING

Daily Breast Pain Chart  
Name

Age

नाम

उम्र

Record the amount of breast pain you experience each day by shading in each box as shown

 Severe pain  
अत्यधिक दर्द

For example: If you get severe breast pain on the fifth day of the month then shade in completely the square under 5

Please note the day your period starts each month with the letter 'P'

प्रतिदिन स्तन में होने वाले दर्द के अनुसार दिखाये गये तरीके में प्रत्येक खाने को रगिए

 Mild Pain  
माझूली दर्द

उदाहरण: यदि माह की पाँचवी तारीख को आपको स्तनों में अत्यधिक दर्द होता है तो 5 के नीचे वाला खाना पूरा रंगे।

इस माह जिस तारीख को मासिक शुरू हो उस दिन के कोष्ठ में 'म' लिखें

 No Pain  
कोई दर्द नहीं

माह	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
JUNE	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
JULY	.	.	.	↑	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
				(Miss day)																											

Note : Please bring this card with you on each visit.

नोट : कृपया हर बार यह कार्ड अपने साथ लायें।

Figure 1. (8)

## Références

1. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40 (3) : 459-473
2. Santen R.J. Benign breast disease in women Endotext : (2000). [South Dartmouth (MA)].
3. Millet A.V., Dirbas F.M. Clinical management of breast pain: a review *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57 (7): 451-461
4. Brisbane BR, Steele JR, Phillips EJ, McGhee DE. Breast pain affects the performance of elite female athletes. *J Sports Sci.* 2020 Mar;38(5):528-533. [[PubMed: 31918624](#)]
5. Proulx A.M., Zryd T.W. Costochondritis: diagnosis and treatment *Am Fam Physician* 2009; 80 (6): 617-620
6. Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ.* 2013 Dec 13;347: f3288. [[PubMed: 24336097](#)]
7. Ngô C, Seror J, Chabbert-Buffet N. [Breast pain: Recommendations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015 Dec;44(10):938-46. [[PubMed: 26541567](#)]
8. Kataria K., Dhar A., Srivastava A., Kumar S., Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia *Indian J Surg* 2014; 76 (3): 217-222
9. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, Preece PE, Pye JK, Hughes LE. Natural history of breast pain. *Lancet* 1983; ii :672–674.
10. Ddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ.* 2013 Dec 13;347: f3288. [[PubMed: 24336097](#)]
11. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, Peece PE, Pye JK, Hughes LE. Natural history of breast pain. *Lancet.* 1983 Sep 17;2(8351):672-4. [[PubMed: 6136808](#)]
12. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc.* 2004 Mar;79(3):353-72. [[PubMed: 15008609](#)]
13. Maddox PR, Mansel RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg.* 1989 Nov-Dec;13(6):699-705. [[PubMed: 2696222](#)]
14. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40 (3) : 459-473 [[inter-ref](#)]
15. Mondor H. Tronculite sous-cutané subaigue de la paroi thoracique antérolatérale. *Mem Acad Chir (Paris)* 1939 ;65 :1271–8
16. Laroche JP, Galanaud J, Labau D, et al. Mondor's disease: What's new since 1939? *Thromb Res.* 2016 ;130: S56–8. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.276.
17. Wewers ME, Lowe NK (1990) A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Heal* 13:227–236

# Physiopathologie des mastodynies

## Les théories endocriniennes

### Le rôle du stress

Il s'agit d'un chapitre important : en 2021 la physiopathologie des mastodynies ne saurait être réduite à un seul mécanisme simpliste se référant au concept d'hyperoestrogénie / hypoprogestéronémie.

#### Rappel :

L'innervation sensitive du **sein** est assurée par les branches antéro-latérales et antéro-médianes des 3ème, 4ème et 5ème nerfs intercostaux. Ces **nerfs** sont eux même issus des **nerfs** rachidiens et cheminent entre les muscles intercostaux. L'agression de ces structures nerveuses peut se situer soit au niveau du tissu mammaire, soit de la paroi thoracique. Une branche du nerf 4 innerve le mamelon tandis que le **nerf cutané** médial du **bras** (ou **nerf** brachial cutané **interne** accessoire) est une structure grêle qui innerve la face interne du bras (1)

#### - Les théories endocriniennes

Elles sont suggérées par l'apparition possible du symptôme dès l'âge de la ménarche, par ses relations évidentes avec le cycle et enfin par sa résolution avec la ménopause (2).

Les 3 théories classiques (3) et historiques font référence à :

1. Une **hyperoestrogénie**
2. Une **hypoprogestéronémie**
3. Enfin à une **hyperprolactinémie**.

On y rattache des altérations de sécrétion de FSH et de LH et de faibles niveaux d'androgènes circulants.

- Une étude française déjà ancienne semblait confirmer la responsabilité de l'hypoprogestéronémie (4).
- Peters et coll. ont constaté que les patientes souffrant de mastodynies présentent une augmentation significativement plus importante de la prolactine par rapport aux femmes témoins (5).
- Une étude de la Cardiff Mastalgia Clinic a également rapporté une augmentation du taux de prolactine plasmatique après stimulation chez les femmes atteintes de mastodynies (6).

Parmi les autres circonstances :

- Les causes iatrogéniques sont parfois responsables : médicaments psychotropes ou cardiovasculaires (par exemple : spironolactone, digoxine...)
- Le symptôme peut être contemporain de la grossesse, de l'allaitement, de la péri-ménopause, d'irrégularités menstruelles, de kystes ovariens fonctionnels, de prise de contraceptifs oraux, d'une hormonothérapie inadaptée....
- L'association entre les mastodynies et le syndrome prémenstruel (SPM) est controversée : bien que les mastodynies cycliques soient une composante du syndrome, plus de 80% des femmes mastodyniques ne répondent pas aux critères du syndrome prémenstruel.

Ces théories apparaissent aujourd'hui plus ou moins obsolètes car trop simplistes, surtout en ce qui concerne les mastodynies ne survenant pas lors des situations classiques d'hyperoestrogénie : lors d'un THM trop dosé, d'un kyste fonctionnel ovarien, d'une péri-ménopause, d'une hyperstimulation en PMA..., etc.

En effet un certain nombre d'études s'intéressant aux concentrations sériques hormonales ne soutiennent pas les 2 premières théories car les taux hormonaux plasmatiques se sont avérés être similaires chez les patientes et les témoins (7).

#### **La théorie du polymorphisme génétiquement acquis des récepteurs hormonaux**

Parmi les pistes actuelles on spéculé aujourd'hui sur une plus grande sensibilité des récepteurs hormonaux mammaires : cette hypothèse expliquerait pourquoi la responsabilité des taux sériques hormonaux n'a pas pu être définitivement validée (8) pour nombre de femmes symptomatiques. Ce sont surtout les travaux corrélés à l'étude de cellules cancéreuses humaines in vitro (9) qui ont permis, il y a déjà plus de 20 ans, de mieux comprendre l'action des stéroïdes sexuels sur le tissu mammaire. Grâce à des lignées hormono-dépendantes de cancer du sein équipées de récepteurs estrogéniques (ER) et progestéronémiques (PR), il a été ainsi possible de comprendre l'hormono-dépendance d'un gène donné c'est-à-dire d'approcher les mécanismes intimes de sa régulation par les différents stéroïdes sexuels (10,11).

Et c'est ainsi que les mécanismes d'action proliférative des estrogènes ont commencé d'être compris et explorés à partir de l'étude de ces lignées. Elles ont permis d'étudier les zones de transcription des gènes, l'activation de la transcription régulées par les co-activateurs et les co-répresseurs, l'interaction entre les récepteurs hormonaux et l'activation de voies (MAP kinases, PI3kinase.) agissant avec des mécanismes de transcription dans le noyau... (12)

Ces cellules cancéreuses n'étant pas représentatives en termes d'équipement des cellules mammaires saines, c'est à partir de cultures obtenues cette fois-ci à partir de tissus sains provenant d'interventions chirurgicales de réduction mammaires et donc de physiologie normale (13) qu'il a été possible d'étudier, non pas l'effet des estrogènes seuls ou de la progestérone seule, mais du couple E + P, et en particulier leurs actions sur l'apoptose et les gènes impliqués dans cette apoptose entre cellules normales et leurs lignées (14,15).

Les récepteurs cellulaires aux hormones stéroïdes font partie de la « super-famille » des récepteurs nucléaires qui regroupe des facteurs de transcription activés par leur

liaison avec les ligands spécifiques de chaque classe (dont les hormones stéroïdiennes : œstrogène, progestérone...). À ce jour, plus de 100 récepteurs (16) définis en plusieurs classes de récepteurs nucléaires (NR) ont été identifiés.

Le polymorphisme de ces récepteurs explique les différences de réponses aux stéroïdes, pour chaque femme, que ces stéroïdes soient endogènes ou exogènes (parmi ces derniers : le traitement hormonal de la ménopause, la contraception orale...)

Ainsi par exemple parmi les 3 enzymes essentielles impliquées dans le métabolisme œstrogénique au niveau du tissu mammaire, l'aromatase (cytochrome p450-CYP19) agit de façon variable en fonction d'un **polymorphisme génétiquement transmis** s'exprimant sur le plan individuel (17,18).

Ou encore, parmi les complexes moléculaires représentés par les CYPp450, **la CYP1B1**- qui fait partie des enzymes du métabolisme oxydatif des œstrogènes, présente, elle aussi, un polymorphisme génétiquement transmissible, ce qui a des conséquences directes sur le tissu mammaire. En effet cette CYP1B1, avec une alanine en 119 a exprime une activité de base relative de 100 %, mais son isoforme CYP1B1 ayant une sérine en 119 a, en comparaison, une activité trois fois supérieure (19) !

Bref, on comprend mieux aujourd'hui pourquoi les réponses tissulaires mammaires à des concentrations d'hormones stéroïdiennes comparables sont susceptibles de déclencher des symptômes très différents selon les femmes : telle pilule œstro-progestative ou tel traitement hormonal de la ménopause peut déclencher des mastodynies chez une femme tandis qu'une autre ne manifestera aucune douleur mammaire avec le même traitement (27). Et une femme ayant une production hormonale ovarienne de niveau standard, comparable à celui d'une autre, peut déclencher des mastodynies tandis que l'autre ne manifestera aucun symptôme mammaire particulier. De même, pourquoi la réponse mammaire à un traitement hormonal X ou Y est éminemment spécifique d'une femme donnée. Ainsi par exemple, tel THM déclenchera des mastodynies chez certaines femmes tandis que d'autres soumises au même traitement ne présenteront aucune sensibilité mammaire particulière.

Et cela explique ainsi pourquoi les dosages sériques de ces stéroïdes chez les femmes normalement cyclées ne recevant aucune thérapeutique hormonale ou autres ne permettent pas en général d'expliquer et surtout d'augurer les réponses tissulaires qui restent éminemment variables et spécifiques d'une femme à l'autre.

Remarquons que ce même raisonnement prévaut pour le syndrome prémenstruel (SPM) pour lequel les dosages hormonaux sériques des stéroïdes n'ont jamais permis d'explicitier sa physiopathologie.

### **Les autres théories**

- Il existe des preuves suggérant que les femmes mastodyniques ont des taux augmentés d'acides gras saturés et réduits en acides gras essentiels, en particulier en Acide gamma-linoléiques : cela pourrait rendre les membranes cellulaires plus sensibles à la dépolarisation nociceptive et permettrait une plus grande réceptivité des récepteurs œstrogéniques (20).

- Des études anciennes (21), mais aussi plus récentes suggèrent que la protéine de liaison aux hormones sexuelles (SHBG) pourrait jouer un rôle dans la genèse de la douleur. SHBG a été en effet positivement associée au pourcentage d'eau dans les tissus mammaires en phase lutéale, ce qui contribuerait à induire la douleur mammaire. Linda Linton (22) et collaborateurs pratiquent une IRM mammaire en phase lutéale chez 225 femmes 15 ± 30 ans pour déterminer leur % d'eau intra mammaire. Ils corrèlent ces résultats à des dosages d'E2 (total et libre) et de T (totale et libre) et de SHBG prélevés en phase folliculaire et lutéale. La SHBG est positivement associée au % d'eau dans *les phases folliculaire et lutéale du cycle*. Mais E2 et T ne sont pas corrélés au % d'eau dans la phase folliculaire, chez celles ayant des cycles ovulatoires, E2 et T le sont négativement au % d'eau dans la phase lutéale, ce qui contredit les vieilles théories « hormonales ».  
En conclusion, si l'importance du tissu fibro-glandulaire mammaire (traduite par la densité à la mammographie et l'eau intra mammaire) est associée positivement à des taux sériques plus élevés de SHBG, elle ne l'est pas aux taux de E2 et de T en phase lutéale (Figure 1).
- Des seins volumineux et ptosés peuvent créer des douleurs ligamentaires (23).
- Les consommations de caféine, méthylxanthine et/ou de nicotine sont souvent considérées comme pouvant être responsables de mastodynies (24) On évoque ici le possible la sur-stimulation des cellules mammaires en raison de l'interférence avec la dégradation de l'adénosine triphosphate par la méthylxanthine. Ainsi Minton et coll. ont rapporté (étude non contrôlée) que la restriction de caféine pouvait induire une amélioration des symptômes (25). Mais des essais randomisés n'ont cependant pas réussi à démontrer une diminution de la symptomatologie grâce à la diminution de la caféine (26).
- Enfin la prise de médicaments psychotropes ou cardiovasculaires (par exemple : spironolactone, digoxine) ...pourrait jouer un rôle dans la genèse de ce symptôme

## RETENIR :

Les théories impliquant la responsabilité d'une hyperoestrogénie ou d'une hypoprogéstéronémie ou d'une éventuelle hyperprolactinémie en dehors de situations d'hyperoestrogénie endogène d'origine ovarienne ou iatrogène (kyste ovarien fonctionnel, péri-ménopause, hyper stimulation en PMA, contraceptifs ou THM trop dosé en estrogènes...) sont remises en question car la majorité des femmes mastodyniques cycliques présentent des taux circulants de stéroïdes strictement normaux. Le polymorphisme génétique de récepteurs hormonaux de chaque femme explique aujourd'hui la genèse de ces douleurs.

Hormones	FOLLICULAR PHASE		LUTEAL PHASE	
	Adjusted Regression Coefficient	P-value	Adjusted Regression Coefficient	P-value
SHBG (nmol/L)	7.90	<0.0001	8.16	<0.0001
Estradiol (pmol/L)	2.03	0.20	-0.99	0.61
Free Estradiol (pmol/L)	-0.37	0.82	-4.87	0.011
Progesterone (nmol/L)	0.99	0.56	1.27	0.25
Testosterone (nmol/L)	0.22	0.80	-1.03	0.55
Free Testosterone (nmol/L)	-3.00	0.03	-3.12	0.02
Prolactin <sup>a</sup> (ng/L)	-0.19	0.90	-0.74	0.63

Figure 1. La densité mammographique et l'eau intra mammaire sont positivement corrélées à des taux sériques plus élevés de SHBG en phase folliculaire et lutéale, alors que les taux d'hormones sexuelles ne le sont pas (22).

## Références

- Dixon JM. Managing breast pain. Practitioner 1999; 243:484–486; 488–489; 491.
- Gateley CA, Maddox PR, Pritchard GA, Sheridan W, Harrison BJ, Pye JK, et al. Plasma fatty acid profiles in benign breast disorders. Br J Surg 1992; 79:407–409.
- Iddon J: Mastalgia; in Dixon JM (ed): ABC of breast disease, 3rd ed. Blackwell Publishing, Edinburgh, UK, 2006, pp. 15–18.
- Sitruk-Ware R, Sterkers N, Mauvais-Jarvis P (1979) Benign breast disease.1: hormonal investigation. Obstet Gynecol 53 :457–460
- Peters F, Pickcardt CR, Zimmerman G (1981) PRL, TSH and thyroid hormones in benign breast disease. Klin Wochenschr 59 :403–407
- Kumar S, Mansel RE, Scanlon MF, Hughes LE (1984) Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotrophin releasing hormone/gonadotropin releasing hormone stimulation in cyclical mastalgia. Br J Surg 71 :870–873
- Malarkey WB, Schroeder LL, Stevens VC, James AG, Lanese RR (1977) Twenty-four-hour preoperative endocrine profiles in women with benign and malignant breast disease. Cancer Res 7 :4655–4659
- Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ, eds. Breast pain and nodularity. In: Benign disorders and diseases of the breast: concepts and clinical management. Philadelphia: Bailliere Tindall, 1989, pp 75–92.
- Engel LW, Young NA. Human breast carcinoma cells in continuous culture: a review. Cancer Res 1978 ;38 :4327-39.
- Lippman M, Bolan G, Huff K. The effects of estrogens and antiestrogens on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. Cancer Res 1976; 36:4595-601.
- Green S, Walter P, Kumar V et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. Nature 1986; 320:134-9.
- Vicent GP, Ballare C, Zaurin R et al. Chromatin remodeling and control of cell proliferation by progestins via cross talk of progesterone receptor with the estrogen receptors and kinase signaling pathways. Ann N'y Acad Sci 2006 ; 1089 :59-72.
- Anne Gompel, Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale – Volume 2008 - 3.12.2008

14. Somaï S CM, Jacob D, Perrot J-Y, Rostène W, Forgez P, Gompel A. Antiestrogens are pro-apoptotic in normal human breast epithelial cell. *Int J Cancer* 2003 ;105 :607-12.
15. Kandouz M, Siromachkova M, Jacob D et al. Antagonism between estradiol and progestin on Bcl-2 expression in breast-cancer cells. *Int J Cancer* 1996 ;68 :120-5
16. Martin P.M, 26es journées de la SFSPM, Nancy, novembre 2004
17. Hu Y- F, Russo IH, Russo J. Estrogen and Human Breast Cancer. In: *Endocrine disruptors* (M. Matzler Ed.). Springer Verlag, heidelberg 2001:1-26.
18. Sasano H, Ozaki M. Aromatase expression and its localization in human breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1 9 9 7; 6 1 : 2 9 3 - 8
19. Parl FF. Estrogens, Estrogen Receptor and Breast Cancer – a Unified Model. In: *Estrogens, Estrogen Receptor and Breast Cancer* 1999:243-8.
20. Horrobin DF, Manku MS. Premenstrual syndrome and premenopausal breast pain (cyclical mastalgia): disorders of essential fatty acid (EFA) metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1989; 37:255–261.
21. Plymate SR, Moore DE, Cheng CY, Bardin CW, Southworth MB, Levinski MJ. Sex hormone-binding globulin changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:993–996.
22. Linton L, Taylor M, Dunn S, et al. Associations of serum levels of sex hormones in follicular and luteal phases of the menstrual cycle with breast tissue characteristics in young women. *PLoS One* 2016;11: e0163865.
23. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA: Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 353–372.
24. Ader DN, South-Paul J, Adera T, et al.: Cyclical mastalgia: Prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 71–76.
25. Minton JP, Foeking MK, Webster DJT (1979) Response of fibrocystic disease to caffeine withdrawal and correlation with cyclic nucleotides with breast disease. *Am J Obstet Gynaecol* 135 :157
26. Ernster VL, Mason L, Goodson WH (1982) Effects of caffeine-free diet on benign breast disease: a randomized trial. *Surgery* 91 :263–267
27. Coney P, Washenik K, Langley RG, DiGiovanna JJ, Harrison DD. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception*. 2001 Jun ;63(6):297-302. doi : 10.1016/s0010-7824(01)00208-6. PMID: 11672550.

## Mastodynies : le rôle du stress

Le facteur stress semble fortement lié à la douleur mammaire (1,2,3). Bien que les conséquences du stress sur la genèse de ce symptôme semblent consensuelles les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement des mastodynies sont encore assez mal élucidés. Dans une petite étude (5) l'association des mastodynies avec l'anxiété, la dépression et la fatigue est bien établie.

Une étude (6) ayant porté sur 20 femmes préménopausées présentant des douleurs mammaires cycliques sévères comparées à 12 femmes sans symptôme, les auteurs constatent que les femmes atteintes de mastodynies avaient des niveaux plus élevés d'anxiété et de dépression. Ils concluent que les femmes se plaignant de douleurs mammaires sont « psychologiquement différentes » des femmes du groupe témoin. Présupposant que les patientes mastalgiques étaient « névrosées » un travail (33) a étudié le profil de 300 patientes mastodyniques (cycliques et non cycliques) à l'aide du Middlesex Hospital Questionnaire (MHQ). Il les a comparées à 156 patientes non symptomatiques : aucune différence névrotique n'a été retrouvée entre les deux cohortes (33).

Une autre étude (7), compare plusieurs groupes de femmes et retrouve des niveaux élevés de troubles de l'humeur chez les femmes atteintes de mastodynies sévères, troubles comparables à ceux présentés par des femmes ayant un cancer du sein le matin de leur traitement chirurgical. Les niveaux d'anxiété, de dépression, et de dysfonctionnement social se sont également avérés plus élevés chez les femmes atteintes de mastodynies sévères par rapport à celles présentant des douleurs modérées.

Récemment, la relation entre les douleurs mammaires et les syndromes de douleurs chroniques tels que la fibromyalgie a été étudiée et bien qu'elle soit encore mal comprise on constate que la douleur mammaire et la fibromyalgie sont couramment associées. On a ainsi estimé que parmi les patientes atteintes de fibromyalgie, plus de 40% auront des mastodynies, et parmi elles environ 40% répondront aux critères de la fibromyalgie (8,9,10).

D'autres tableaux psychologiques ont été associés aux mastodynies, y compris un trouble de *stress post-traumatique*, *troubles paniques*, *troubles de l'alimentation*, *abus d'alcool*, *douleur pelvienne*, *syndrome du côlon irritable*, *antécédents de violence domestique* et *antécédents de violence psychologique* (11).

Ces circonstances semblent trouver une explication simple en invoquant un dysfonctionnement ovarien consécutif à un événement stressant. L'implication des stéroïdes ovariens et de leur impact sur les récepteurs hormonaux mammaires, dont on sait par ailleurs le polymorphisme génétique, est attestée par la survenue le plus souvent cyclique de ce symptôme avant la ménopause et sa disparition en post ménopause. Mais la complexité des phénomènes en jeu ne peut se satisfaire de ce schéma trop simpliste. Ainsi, l'apparition de mastodynies après la ménopause confirmée chez des femmes non hormonalement traitées est fort surprenante (12).

Il est vrai qu'après une recherche approfondie sur PubMed nous n'avons pas retrouvé de recherches pertinentes sur le sujet des mastodynies après stress ponctuel *en post ménopause* (non hormonalement traitée).

Bien que ce dernier tableau clinique ne soit pas exceptionnel il interroge le praticien dans la mesure où non seulement la responsabilité ovarienne est exclue, mais aussi que l'enquête sur une éventuelle médication iatrogène (compléments alimentaires...) reste négative. D'ailleurs on sait que le syndrome prémenstruel peut même persister

après la ménopause (13) et qu'il n'est pas affecté par l'âge ou la parité et que les personnes atteintes montrent des tests psychologiques différents des femmes sans SPM.

**La piste surrénalienne** est rarement évoquée ici alors qu'elle pourrait revendiquer de façon quasi expérimentale sa coresponsabilité dans la genèse de ce symptôme en période d'activité ovarienne mais aussi en post-ménopause. Je vous propose ici de lire l'article ancien mais toujours d'actualité de Jonathan (14). Il propose ci-dessous un modèle neuroendocrinien (Figure 1) pour expliquer les mastodynies cycliques **en une triade** de dysfonctionnements :

### 1. Dysfonctionnement Hypothalamo-Hypophysaire

- Une diminution de la dopamine qui entraîne une augmentation de l'aldostérone (15)
- La diminution de la dopamine hypothalamique émise dans la tige pituitaire se traduit par une augmentation de la sécrétion hypophysaire de prolactine
- La prolactine agirait directement au niveau des neurones à GnRH de l'aire pré optique afin de diminuer leur activité ou par l'intermédiaire de l'inhibition de la sécrétion de dopamine hypothalamique (16).

### 2. Dysfonctionnement ovarien

- Insuffisance lutéale et hyperoestrogénie relative

### 3. Dysfonctionnement surrénalien

- L'insuffisance de progestérone, antagoniste de l'aldostérone, induit une augmentation de l'aldostérone, de la natrémie et induit une rétention hydrique et donc un œdème mammaire. Ceci car la progestérone inhibe la liaison de l'aldostérone au récepteur minéralocorticoïde (17,18,19) et qu'une production accrue de progestérone pendant la phase lutéale conduit probablement à une activation compensatrice du système rénine-angiotensine et donc une augmentation de la production d'aldostérone (20,21,22,23,24).

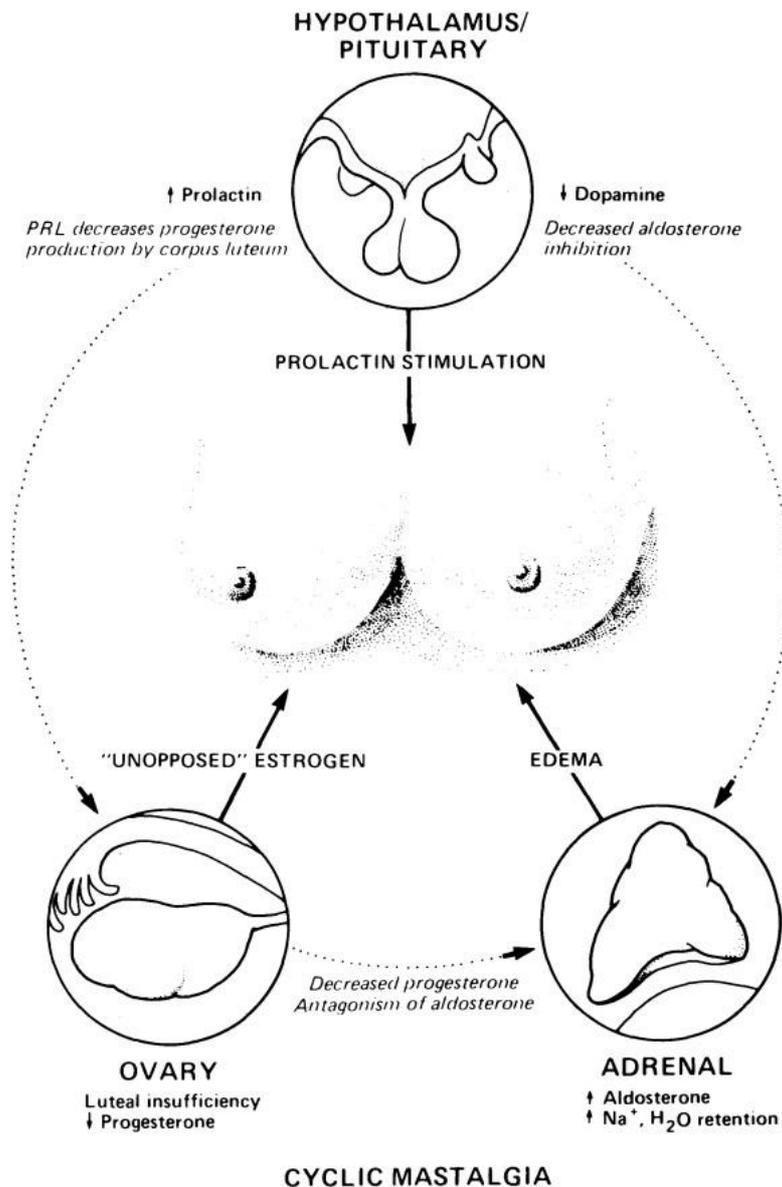


Figure 1. *Modèle neuroendocrinien de la mastodynie cyclique. La triade de dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, ovarien et surrénalien entraîne une hyperprolactinémie fonctionnelle, une insuffisance de la phase lutéale, une rétention d'eau et des douleurs cycliques des seins (1)*

Dans le contexte du stress la responsabilité du dysfonctionnement hypothalamique est aussi évoquée par le biais de l'altération du mécanisme normal de sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (25). Une autre preuve de dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire est observée chez les patientes mastodyniques chez lesquelles on constate une augmentation marquée de PRL lors du test au TRF. Cette hyperprolactinémie « fonctionnelle » observée chez les patientes souffrant de douleurs mammaires cycliques peut stimuler directement les seins (26,27) mais inhiber également davantage la production adéquate de progestérone au niveau de la cellule de la granulosa lutéinisée (28).

Cette diminution des niveaux de progestérone ne parvient pas à inhiber de manière adéquate la synthèse des récepteurs aux estrogènes et aboutit alors à une sécrétion

« estrogénique sans opposition », à une hypertrophie des canaux mammaires et aux symptômes .

Ce dysfonctionnement neuroendocrinien peut également altérer les mécanismes normaux d'homéostasie des fluides et des électrolytes, entraînant des symptômes d'œdème et de « ballonnements ». Les systèmes dopaminergiques jouent ici un rôle primordial inhibiteur dans la sécrétion surrénalienne *d'aldostérone* (28).

La diminution du tonus dopaminergique chez les patientes mastodyniques hyperprolactinémiques peut expliquer les niveaux d'aldostérone plus élevés retrouvés par Abraham chez les femmes souffrant d'œdèmes (29).

La diminution des taux sériques de l'antagoniste de l'aldostérone (30) peut encore aggraver la rétention d'eau et l'œdème tissulaire cliniquement retrouvés chez les femmes mastodyniques.

La rétention hydro-sodée excessive pourrait aussi expliquer ce symptôme mais l'eau corporelle totale des femmes symptomatiques a été comparée aux chiffres des femmes non symptomatiques. Ce travail a montré qu'il n'y avait pas de différence significative en gain hydrique entre le 5<sup>e</sup> et le 25<sup>e</sup> jour du cycle menstruel (31).

Cependant ici, pour être réellement démonstrative en matière d'œdème des seins il aurait fallu pouvoir calculer le teneur en eau des glandes mammaires elles-mêmes et non celle du corps entier.

Une autre publication (32) nous propose un modèle particulièrement pertinent (Figure 2). L'axe hypothalamus hypophysaire surrénalien (HHS) est activé lors de l'exposition au stress. Une activation des neurones noradrénergiques du tronc cérébral (medulla ventrolatérale, VLM, et noyau du tractus solitaire, NTS) et, dans une moindre mesure, de celle des neurones noradrénergiques du locus coeruleus (LC), stimule la synthèse et la sécrétion de CRF (et de vasopressine, AVP) des neurones contenus dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (PVN). Ces neurones sont également soumis à une inhibition tonique venant de l'hippocampe via le lit de la strie terminale (BNST) et le subiculum ventrolatéral (VLS). Le CRF stimule la sécrétion d'ACTH hypophysaire, qui elle-même stimule la production de glucocorticoïdes du cortex surrénalien (corticostérone ou B chez les rongeurs, cortisol ou F chez les primates). *Ces glucocorticoïdes vont agir par rétrocontrôle négatif à plusieurs niveaux pour diminuer l'activité de l'axe HHS.* D'autre part, le stress active également le système autonome descendant, *ce qui a pour résultat une augmentation de la sécrétion de catécholamines périphériques (l'adrénaline venant principalement de la médullosurrénale, et la noradrénaline principalement de la décharge des terminaisons sympathiques dans la circulation sanguine).*

L'augmentation simultanée des glucocorticoïdes et des catécholamines circulantes produit un certain nombre d'effets métaboliques et neuroendocriniens décrits sur la figure 2.

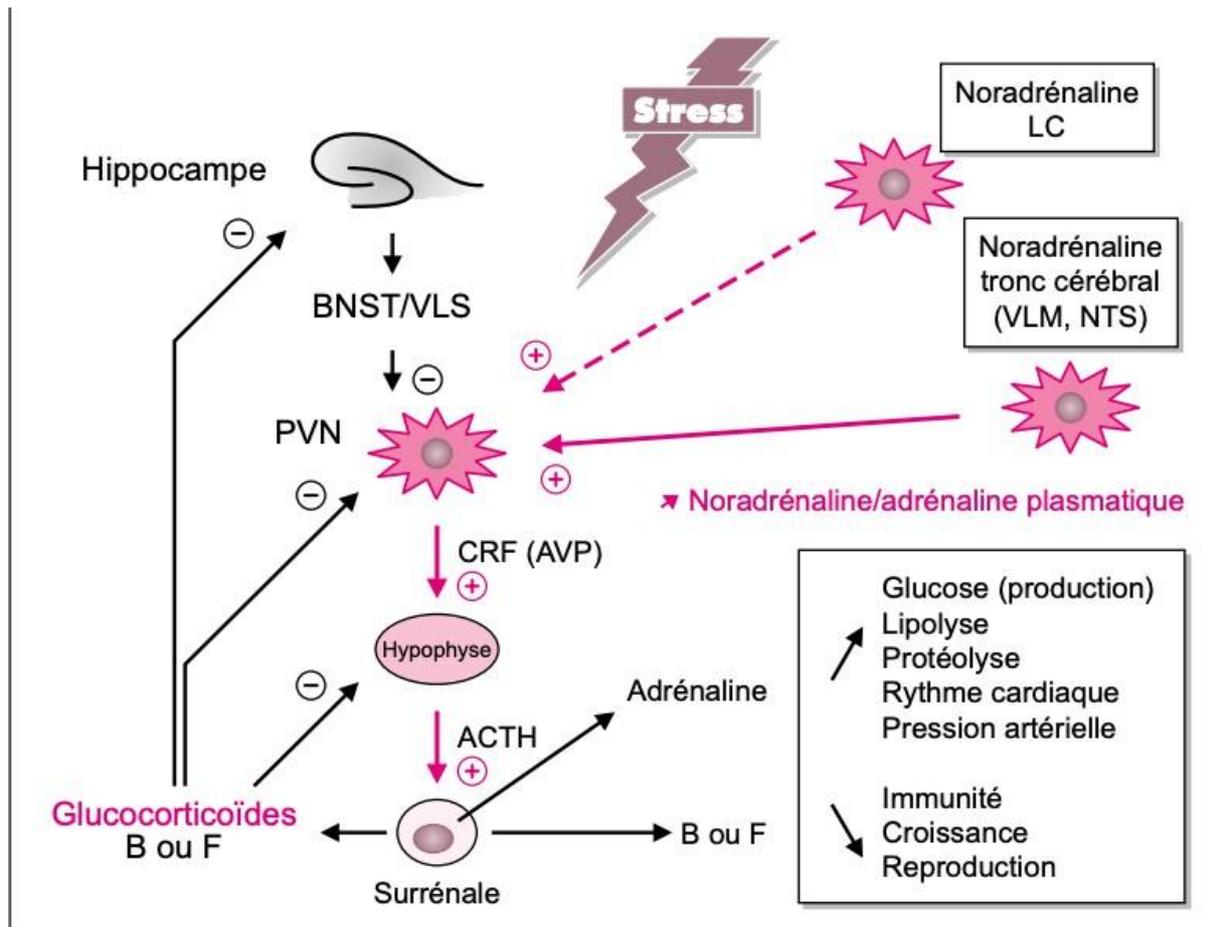


Figure 2. (32)

## Références.

1. Morrow M: The evaluation of common breast problems. Am Fam Physician 2000; 61: 2371–2378.
2. Leung JW, Korguth PJ, Gotway MB: Utility of targeted sonography in the evaluation of focal breast pain. J Ultrasound Med 2002 ; 21 : 521–526.
3. Parlati E Travaglini A, Liberale I, menini E, Dell'Acqua AI. Hormonal profile in benign breast disease: Endocrine status of cyclical mastalgia patients. J Endocrinol Invest 1988 ; 11:679–683
4. Kanat BH, Atmaca M, Girgin M, et al. Effects of mastalgia in young women on quality of life, depression, and anxiety levels. Indian J Surg 2016 ;78 :96–99.

5. Colegrave S, Holcombe C, Salmon P. Psychological characteristics of women presenting with breast pain. *J Psychosom Res* 2001 ;50 :303–30
6. Downey HM, Deadman JM, Davis C, Leinster SJ. Psychologic characteristics of women with cyclical mastalgia. *Breast Dis* 1993; 6:99–105.
7. Ramirez AJ, Jarrett SR, Hamed H, Smith P, Fentiman IS. Psychosocial adjustment of women with mastalgia. *The Breast* 1995 ;4 :48–51.
8. Johnson KM, Bradley KA, Bush K, Gardella C, Dobie DJ, Laya MB. Frequency of mastalgia among women veterans. Association with psychiatric conditions and unexplained pain syndromes. *J Gen Intern Med*. 2006;21(Suppl 3): S70–S75.
9. Genc V, Genc A, Ustuner E, et al. Is there an association between mastalgia and fibromyalgia? Comparing prevalence and symptom severity. *Breast* 2011; 20:314–318.
10. Sen M, Kilic MO, Cemeroglu O, Icen D. Can mastalgia be another somatic symptom in fibromyalgia syndrome? *Clinics (Sao Paulo)* 2015 ; 70 :733–737
11. Johnson KM, Bradley KA, Bush K, Gardella C, Dobie DJ, Laya MB. Frequency of mastalgia among women veterans. Association with psychiatric conditions and unexplained pain syndromes. *J Gen Intern Med* 2006;21(Suppl 3): S70–S75.
12. Kallner G. An incident of bilateral mastodynia after the menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1985 ;64(6) :541-2. doi: 10.3109/00016348509156738. PMID: 4061070.
13. Premenstrual symptoms. *Br Med J*. 1973 Mar 24;1(5855):689-90. PMID: 4735136; PMCID: PMC1588849.
14. Jonathan W. T. Ayers, Gita P. Gidwani, The "luteal breast": hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia 1983, *The American Fertility Society* Vol. 40, No.6, December 1983
15. McKenna TJ, Island DP, Nicholson WE, Liddle GW. Dopamine inhibits angiotensin-stimulated aldosterone biosynthesis in bovine adrenal cells. *J Clin Invest*. 1979 ;64(1) :287-291. doi :10.1172/JCI109450
16. Clemens JA, Sar M, Meites J. Inhibition of lactation and luteal function in postpartum rats by hypothalamic implantation of prolactin. *Endocrinology* 1969 ; 84 : 868-72.
17. Landau RL, Lugibihl K 1958 Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 18 :1237–1245

18. Wambach G, Higgins JR 1978 Antimineralocorticoid action of progesterone in the rat: correlation of the effect on electrolyte excretion and interaction with renal mineralocorticoid receptors. *Endocrinology* 102:1686–1693
19. Quinkler M, Meyer B, BumkeVogt C, Grossmann C, Gruber U, Oelkers W, Diederich S, Bahr V 2002 Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol* 146:789–799
20. Katz FH, Romfh P 1972 Plasma aldosterone and renin activity during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 34 :819–821
21. Sundsfjord JA, Aakvaag A 1972 Plasma renin activity, plasma renin substrate and urinary aldosterone excretion in the menstrual cycle in relation to the concentration of progesterone and oestrogens in the plasma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 71 :519–529
22. Sundsfjord JA, Aakvaag A 1970 Plasma angiotensin II and aldosterone excretion during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol (Copenh)* 64 :452–458
23. Hirshoren N, Tzoran I, Makrienko I, Edoute Y, Plawner MM, Itskovitz-Eldor J, Jacob G 2002 Menstrual cycle effects on the neurohumoral and autonomic nervous systems regulating the cardiovascular system. *J Clin Endocrinol Metab* 87 :1569–1575
24. Oelkers W, Berger V, Bolik A, Bahr V, Hazard B, Beier S, Elger W, Heithecker A 1991 Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 73 :837–842
25. DiZerega GS, Hodgen GD: Luteal phase dysfunction infertility: a sequel to aberrant folliculogenesis. *Fertil Steril* 35 :489, 1981
26. Bassler R: The morphology of hormone-induced structural changes in the female breast. *Curr Top Pathol* 53 :1, 1972
27. Geller S, Grenier J, Nahoul K, Scholler R : Insuffisance lutéale et mastopathies bénignes : étude a la lumière des données de l'épreuve combinée LH-RH et TRH couplée a l'étude des stéroïdes ovariens. *Ann Endocrinol (Paris)* 40 :45,1979
28. Sowers JR, Golub MS, Eggena PH, Catania RA: Influence of sodium homeostasis on dopaminergic modulation of aldosterone, renin and prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 54 :121, 1982
29. Abraham G: Premenstrual tension. In *Current Problems in Obstetrics and Gynecology*. Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1981, p 1
30. Funder JW, Adam WR: 19-Nor-progesterone is a mineralocorticoid agonist. *Endocrinology* 109 :313, 1981
31. Preece PE, Richards AR, Owen GM (1975) Mastalgia and total body water. *Br Med J* 4:498–500

32. Claire-Dominique Walker, Mélanie Bodnar Marie-Annick Forget Donna J. Toufexis Geneviève Trottier, Stress et plasticité neuroendocrinienne, Médecine/sciences 1997 ; 13 : 509-18

33. Preece PE, Mansel RE & Hugues LE, MASTALGIA: psychoneurosis or organic disease? British Medical Journal 1978, i:9-30

### **RETENIR :**

Les théories impliquant la responsabilité d'une hyperoestrogénie ou d'une hypoprogéstéronémie ou d'une éventuelle hyperprolactinémie en dehors de situations d'hyperoestrogénie endogène d'origine ovarienne ou iatrogène (kyste ovarien fonctionnel, péri-ménopause, hyper stimulation en PMA, contraceptifs ou THM trop dosé en estrogènes...) sont remises en question car la majorité des femmes mastodyniques cycliques présentent des taux circulants de stéroïdes strictement normaux. Le polymorphisme génétique de récepteurs hormonaux de chaque femme explique aujourd'hui la genèse de ces douleurs.

Le rôle du stress semble largement impliqué dans la mesure où il provoquerait un dysfonctionnement complexe induisant des actions biologiques en chaînes à partir de l'axe hypothalamo- hypophyso-surrénalien, avec activation des neurones adrénérgiques et noradrénérgiques du tronc cérébral, stimulation de la sécrétion d'ACTH hypophysaire, elle-même stimulant la production de glucocorticoïdes par le cortex surrénalien.

# Mastodynies et risque de cancer du sein

Les mastalgies augmentent-elles le risque de cancer du sein? La préoccupation la plus fréquente des patientes souffrant de mastodynies est la crainte du cancer du sein, loin devant celle concernant la diminution de leur qualité de vie. On considère que l'augmentation du risque de cancer du sein chez les patientes qui présentent ce seul symptôme est faible, d'environ 0,8% à 2% (1).

- Plusieurs études rétrospectives, pouvant donc inclure des biais importants, ont retrouvé une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes souffrant de mastodynies.
- La mastalgie est rarement le seul symptôme du cancer du sein. Dans une étude rétrospective (7) portant sur 2332 patientes avec mastalgies, un seul carcinome a été retrouvé grâce à ce seul symptôme
- Cependant certaines études (8,9) retrouvent ce symptôme dans 5 à 18% des cancers du sein.
- Ce risque a été exploré dans une étude (10) comprenant 192 femmes mastodyniques (appariées selon l'âge avec 192 contrôles) avant la ménopause, pour lesquelles le diagnostic de cancer du sein avec ganglions négatifs a été porté : chez les femmes avec cancer du sein avec sensibilité mammaire en période prémenstruelle, le R.R étaient significativement plus élevés. Le risque relatif de cancer du sein pour les mastodynies sévères retrouvé est de 3,32. L'association persiste après prise en compte du régime alimentaire et des autres facteurs de risque de cancer du sein.
- En France (5) en 1992, G.Plu Bureau retrouve un risque augmenté de cancer du sein de 2,12; (IC à 95% (1,31-3,43) chez des femmes utilisant un contraceptif oral estro-progestatif et ayant des antécédents de mastodynies.
- En France toujours, une importante étude prospective parue en 2006 (2), avec un suivi moyen de  $16 \pm 5$  ans, retrouve 22 cancers du sein survenus au cours du suivi. Le risque relatif ajusté de cancer du sein augmente avec la durée des mastalgies cycliques ( $P = 0,006$ ). Il est calculé à **5,31** (intervalle de confiance à 95%, 1,92-14,72). Et les auteurs concluent que la mastalgie cyclique peut représenter un « marqueur clinique indépendant et utile d'un risque accru de cancer du sein ».
- Au contraire, Khan S.A (3) retrouve un risque de cancer du sein diminué chez les femmes présentant des mastalgies : les auteurs examinent les dossiers de 5463 femmes (Breast Care Center of University Hospital, Syracuse, New York). Parmi elles 1532 (28%) avaient consulté (1<sup>ère</sup> visite) pour des mastodynies. 861 femmes ont finalement été diagnostiquées « cancer du sein » Le risque de cancer du sein ajusté selon l'âge pour le cancer du sein était (OR) de 0,63, IC à 95% 0,49-0,79.

- Une étude Italienne (6) ne retrouve pas d'augmentation du risque de cancer du sein chez 2 879 nouvelles patientes présentant soit des mastodynies soit des nodules du sein ou un écoulement mamelonnaire. Les patientes sont divisées en trois groupes d'âge : A= <41 ans ; B = 41 à 55 ans et C= >55 ans. La douleur était plus fréquente ( $p < 0,01$ ) dans le groupe d'âge < 41 ans tandis que les diagnostics de nodules et d'écoulement mamelonnaire étaient plus fréquents dans le groupe B et C. Un total de 318 femmes (11,0%) femmes ont présenté un cancer du sein confirmé histologiquement (groupe A = 3,5%, groupe B = 30,5%, groupe C = 66,0%), soit 3,2%, 16,4% et 12,0% des patientes souffrant respectivement de mastodynies, de nodules et d'écoulement mamelonnaire. Le risque de cancer du sein variait de 0,3 à 0,7 chez les patientes souffrant de douleurs mammaires, et n'était pas significativement plus élevé (RR = 1,9–3,0) que chez les patientes âgées > 40 ans présentant un nodule mammaire. En conclusion de ce travail, les auteurs concluent que le risque de cancer du sein est strictement lié à l'âge *et reste indépendant des mastodynies*.

Notons enfin que les mastodynies peuvent peut-être présentes dans les cancers avancés, lorsque la tumeur envahit les structures sensorielles du sein. Cette douleur est généralement unilatérale du côté atteint, persistante, localisée et constante ; cependant la douleur peut être diffuse, comme dans le carcinome inflammatoire (4).

## **RETENIR :**

La preuve solide d'une association entre mastodynies cycliques et une augmentation du risque du cancer du sein est loin d'être formellement validée et, si elle existait, resterait de faible amplitude.

## Références

1. Goyal A, Mansel RE: Mastalgia; in Jatoi I, Kaufmann M (eds): Management of breast disease. Springer-Verlag, Berlin, 2010, pp. 69–76.
2. Plu-Bureau G, Lê M, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):
3. Khan SA, Apkarian AV. Mastalgia and breast cancer: a protective association? *Cancer Detect Prev*. 2002;26(3):192-6. doi: 10.1016/s0361-090x (02)00065-x. Erratum in: *Cancer Detect Prev*. 2003;27(1):82. PMID: 12269765.
4. Klimberg SV. Etiology and management of breast pain. In: Bland KI, Copeland EM, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*, 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998, pp 247–260.
5. Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Asselain B, Mauvais-Jarvis P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. *Br J Cancer*. 1992 Jun ;65(6):945-9. doi: 10.1038/bjc.1992.198. PMID: 1616869; PMCID: PMC1977766.
6. FLumachi M, Ermani A, Brandes P, Boccagni F, Polistina S.M.M, Basso G, Favia DF, D'Amico, Breast complaints and risk of breast cancer Population-based study of 2,879 self-selected women and long-term follow-up, *Biomedicine & Pharmacotherapy* Volume 56, Issue 2, March 2002, Pages 88-92
7. Cochrane RA, Singhal H, Monypenny IJ, Webster DJT, Lyons K, Mansel RE. Evaluation of general practitioner referrals to a specialist breast clinic according to the UK national guidelines. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23 :198–201.
8. Preece PE, Baum M, Mansel RE, Webster JDT, Fortt RW, Gravelle IH, et al. Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J* 1982; 284:1299–300.
9. The Yorkshire Breast Cancer Group. Symptoms and signs of operable breast cancer 1976–1981. *Br J Surg* 1983; 70:350–61.
10. Goodwin PJ, DeBoer G, Clark RM, Catton P, Redwood S, Hood N, et al. Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 33:63–73.

# Les examens complémentaires

## 1/ L'imagerie des mastodynies

La valeur prédictive négative de la mammographie et de l'échographie sont proches de 100% chez les femmes souffrant de mastodynies (1,2,3).

Cela étant dit, *le plus souvent il n'y a pas d'indication (4,5) à réaliser une imagerie chez les patientes présentant des douleurs mammaires cycliques bilatérales ou une douleur mammaire diffuse et non focale.*

Les arbres décisionnels recueillis dans la littérature sont consensuels (Figures 1 et 2). Le recours aux images reprend cependant tous ses droits quand la douleur est non cyclique, associée à d'autres symptômes (nodule palpable, modifications cutanées, œdème, ou écoulement du mamelon...). Dans ce contexte la douleur doit être considérée comme un symptôme d'appel à l'imagerie, laquelle doit être adaptée au tableau clinique (6).

De même lorsque la douleur mammaire est persistante, focale (moins d'un quadrant) et non cyclique, l'imagerie peut fournir des informations. Ainsi pour les patientes âgées de moins de 40 ans, l'échographie mammaire est l'étape d'imagerie la plus appropriée. Pour les patientes âgées de 40 ans et plus, la mammographie diagnostique, conjointement à l'échographie est la plus appropriée (6, 7)

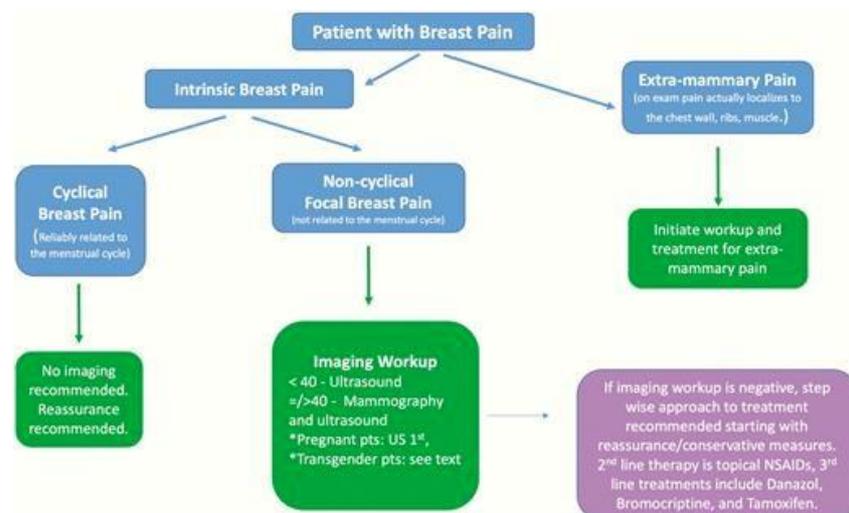


Figure 1 : (4)  
Douleurs mammaires : les indications de l'imagerie

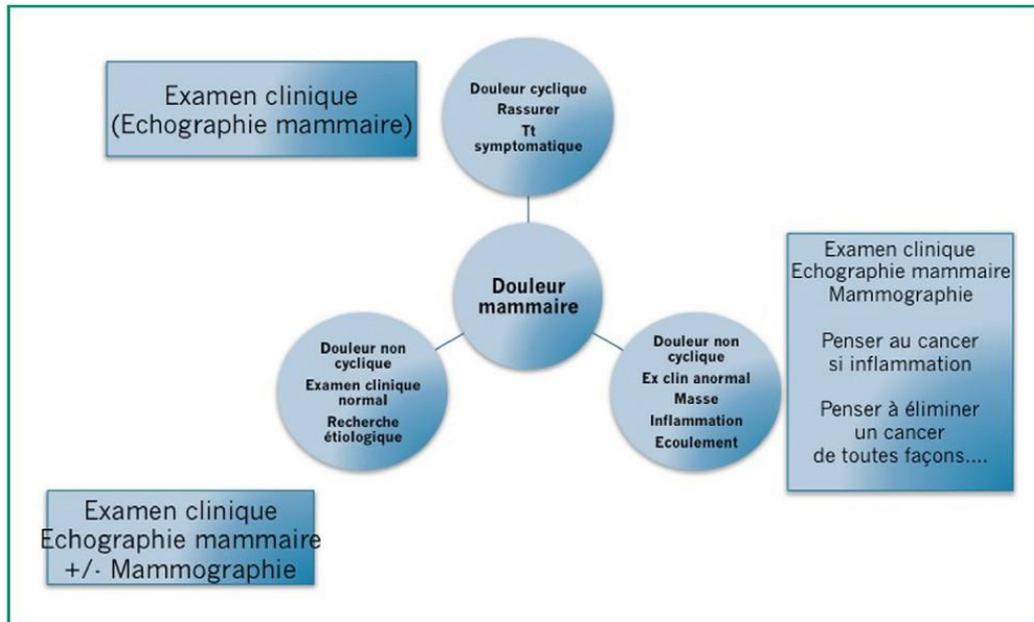


Figure 2 (5)  
Organigramme de synthèse sur la conduite à tenir devant une douleur mammaire

Le cas particulier des femmes enceintes : l'imagerie est rarement nécessaire lorsque les mastodynies sont bilatérales, que les premiers symptômes coïncident avec le début de la grossesse et qu'il n'y a pas d'autre symptôme mammaire associé. Si elle est néanmoins envisagée, l'échographie doit être choisie de principe.

Chez certaines femmes particulièrement angoissées par leurs mastodynies, il sera parfois positif de prescrire une imagerie qui se révélera alors le plus souvent efficace à les rassurer (8). Une échographie négative soulagera l'inquiétude provoquée par la douleur. On réservera donc l'imagerie aux femmes présentant des niveaux élevés d'anxiété. Enfin, après l'imagerie initiale et le soulagement psychologique apporté, la plupart des femmes n'auront besoin d'aucun suivi particulier (8,9).

Mais attention : cette prescription peut cependant comporter des risques de médicalisation inutile : Leddy et ses collègues ont montré par exemple que l'échographie entraînait des biopsies supplémentaires, des consultations et examens complémentaires de suivi sans détection de cancers supplémentaires (10).

Et dans ce contexte de mastodynies cycliques d'autres études plus récentes ont confirmé qu'une imagerie mammaire initiale était susceptible d'augmenter significativement, sans bénéfice notable, le nombre de biopsies et de consultations de suivi par rapport à celles qui n'avaient pas d'imagerie initiale (11,12). Ces travaux suggèrent que dans le contexte de mastalgies cycliques l'imagerie peut finalement ne pas être aussi « anxiolytique » que prévu ! Aussi il convient de la prescrire à bon escient : il faut en déterminer soigneusement l'intérêt pour chaque patiente

présentant des douleurs mammaires cycliques et bilatérales ou une douleur mammaire diffuse et non focale.

Autres données recueillies dans la littérature :

- L'IRM mammaire effectuée pendant la phase lutéale montre une augmentation du signal T2, reflétant l'augmentation de l'œdème stromal (13,14)
- L'imagerie par tomosynthèse mammaire numérique (15) permet de surmonter les difficultés de superpositions des tissus et rend plus visibles les éventuelles lésions masquées. Elle est proposée surtout si le tissu mammaire est dense. Bien qu'il n'y ait pas d'étude prospective comparant la tomosynthèse à l'imagerie 2D standard dans le cadre de la douleur mammaire, il a été démontré qu'elle augmente la visualisation et la caractérisation des lésions dans le cadre du diagnostic.

## Références

1. Tumyan L, Hoyt AC, Bassett LW. Negative predictive value of sonography and mammography in patients with focal breast pain. *Breast J* 2005; 11:333–337.
2. Leddy R, Cluver A. Mammographic and sonographic characteristics of a cavernous hemangioma in a male patient. *J Ultrasound Med* 2010; 29:645–649.
3. Masroor I, Afzal S, Sakhawat S, Khan N, Beg MA, Kawal D. Negative predictive value of mammography and sonography in mastalgia with negative physical findings. *J Pak Med Assoc* 2009; 59:598–601.
4. Rebecca Sivarajah, Janelle Welkie, Julie Mack, Rachel S. Casas, Melody Paulishak, Alison L. Chetlen, A Review of Breast Pain: Causes, Imaging Recommendations, and Treatment, Alison L. Chetlen, DO, FSBI, *Journal of Breast Imaging*, 2020, Vol. 2, Issue 2, 101–11, doi:10.1093/jbi/wbz082
5. C. Balleyguier, J. Arfi-Rouche, L. Haddag, S. Canale, S. Delaloge, C. Dromain, Douleur mammaire et imagerie, *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle* (2015), 96, 425-433
6. Holbrook AI, Moy L, Akin E, et al. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria Breast Pain. In: *Radiology ACo*, ed., 2018; 15(11S): S276–S282. doi: 10.1016/j.jacr.2018.09.014.
7. Lehman CD, Lee CI, Loving VA, Portillo MS, Peacock S, DeMartini WB. Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:1169–1177.
8. Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:451–461.
9. Tumyan L, Hoyt AC, Bassett LW. Negative predictive value of sonography and mammography in patients with focal breast pain. *Breast J* 2005; 11 :333–337.
10. Leddy R, Irshad A, Zerwas E, et al. Role of breast ultrasound and mammography in evaluating patients presenting with focal breast pain in the absence of a palpable lump. *Breast J* 2013; 19 :582–589.
11. Howard MB, Battaglia T, Prout M, Freund K. The effect of imaging on the clinical management of breast pain. *J Gen Intern Med* 2012; 27:817–824.

12. Kushwaha AC, Shin K, Kalambo M, et al. Overutilization of health care resources for breast pain. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211 :217–223.
13. Hussain Z, Roberts N, Whitehouse GH, García-Fiñana M, Percy D. Estimation of breast volume and its variation during the menstrual cycle using MRI and stereology. *Br J Radiol* 1999; 72:236–245.
14. Graham SJ, Stanchev PL, Lloyd-Smith JO, Bronskill MJ, Plewes DB. Changes in fibroglandular volume and water content of breast tissue during the menstrual cycle observed by MR imaging at 1.5T. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:695–701.
15. Gennaro G, Hendrick RE, Toledano A, et al. Combination of one-view digital breast tomosynthesis with one-view digital mammography versus standard two-view digital mammography: per lesion analysis. *Eur Radiol* 2013; 23:2087–2094

## **RETENIR:**

Le recours à l'imagerie n'est pas nécessaire en principe pour les mastalgies cycliques typiques. (Mais elle reprend tous ses droits selon les cas pour les mastodynies non cycliques). Elle peut cependant s'avérer parfois nécessaire pour rassurer la patiente mais elle peut aussi, paradoxalement alors, se révéler source d'anxiété par l'augmentation d'examen complémentaires inutiles et de consultations de suivi qu'elle peut susciter.

# **Mastodynies cycliques**

## **Phénomènes tissulaires**

### **Histologie des mastodynies**

Le symptôme de mastodynies cycliques est rarement l'occasion d'une vérification anatomo-pathologique, à fortiori lorsqu'il ne s'accompagne pas d'anomalie à l'imagerie. Cela explique qu'il reste, et c'est rationnel, difficile d'en trouver la description histologique validée dans la littérature.

Il convient néanmoins de tenter de trouver des explications et des réponses aux deux questions suivantes :

- *Que se passe-t-il au niveau du tissu mammaire pendant le cycle menstruel ?*
- *Quels sont les éléments nécessaires à la genèse des mastodynies ?*

Rappelons une fois de plus ici que nous n'abordons dans cette revue que les mastodynies sans support organique - celles nommées cycliques ou « hormonales » et en particulier celles non contemporaines des multiples formes cliniques des mastopathies bénignes, voir malignes. Dans la mesure où cette symptomatologie n'impose que très rarement de pratiquer une biopsie, les études consacrées à ce sujet restent assez rares.

#### ***1/Que se passe-t-il au niveau du tissu mammaire pendant le cycle menstruel ?***

La description des modifications histologiques de l'endomètre en fonction du cycle date de 1908 (1), celles concernant le col utérin de 1928, (2), celle des trompes de Fallope de 1951 (3) et enfin du vagin de 1930(4).

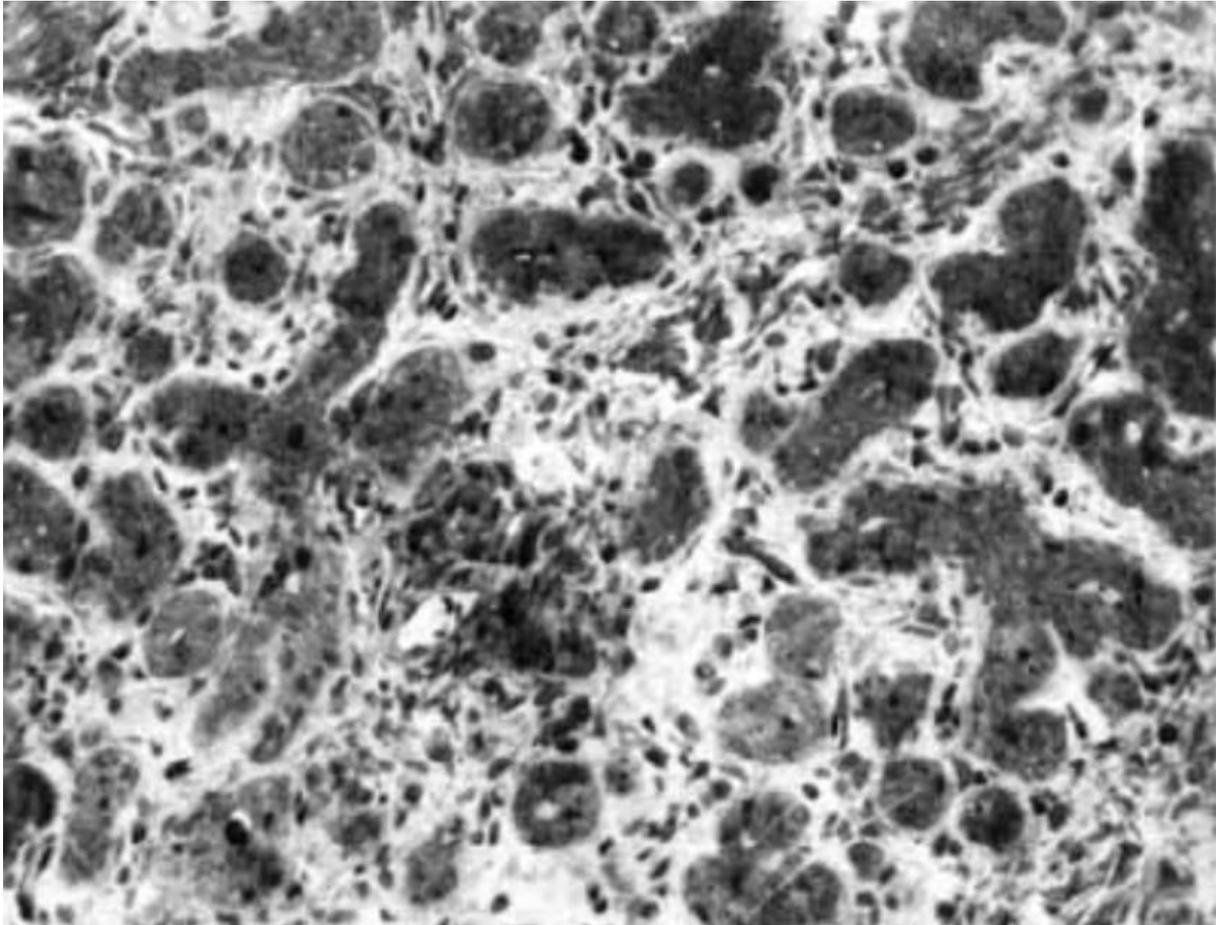
En ce qui concerne les modifications histologiques des glandes mammaires en fonction du cycle, il aura fallu attendre les travaux de Franger (5) en 1974. A partir de tissus provenant de réduction mammaire ou de tissus sains contigus de lésions bénignes il décrit en microscopie optique 2 phases du cycle mammaire :

##### **1. Phase pré-ovulatoire (Figure 1)**

- Les acini sont nombreux, très rapprochés avec une lumière presque oblitérée.
- Les cellules épithéliales sont petites et en nombre augmenté
- Les noyaux épithéliaux sont elliptiques ou irréguliers
- Le cytoplasme est pâle
- Le stroma semble compact avec des noyaux fibroblastiques en forme de fuseaux et des lymphocytes stromaux.
- En fin de cette phase de nombreux acini ont tendance à gonfler, accompagnés de cellules myoépithéliales basales quelque peu aplaties.

##### **2. Phase post-ovulatoire (Figure 2)**

- Les acini sont plus gros, largement espacés, avec une lumière bien rétablie.
- Les cellules épithéliales sont plus grandes et moins nombreuses
- Les noyaux épithéliaux ont tendance à être plus gros et ovales
- Le cytoplasme épithélial est abondant
- Le stroma est œdémateux avec de nombreux noyaux fibroblastiques « dodus ».
- L'organisation lobulo-acineuse semble atteindre son maximum vers la fin de cette phase.



**Figure 1 (5).** Agrandi x120 (à J2)

Enfin, les observations au microscope électronique limitées aux cellules épithéliales tapissant les structures acino-canaliaires permettent une classification plus fine en 4 phases décrites par l'auteur (Figure 3).

Dans la lignée des travaux de H.Franger, Vogel (6) contribue en 1981 aux connaissances en ce domaine en décrivant pour la première fois les 5 phases du cycle mammaire. Pour cela il sélectionne 90 patientes dont les cycles sont réguliers, sans traitement hormonal, devant subir une mastectomie sous cutanée ou une réduction mammaire en excluant les patientes opérées pour cancer du sein.

Les examens histologiques des tissus, effectués en double aveugle, confirment alors la validité et la reproductibilité des critères histologiques retenus pour identifier les différentes phases du cycle mammaire en fonction de la date du cycle menstruel.

## ***Il définit 5 phases :***

### *Phase I-Proliférative (J3 à J7)*

Les lobules contiennent des acini et des composants canaux composés d'un seul type de cellules dominantes qui tapissent les acini.

La cellule épithéliale acineuse est caractérisée par sa forme polygonale ; cytoplasme pâle éosinophile homogène ; rond, central noyau placé avec des nucléoles proéminents, bordures de cellules mal définies et relativement peu d'orientation vers la lumière. De nombreuses cellules apoptotiques sont observées. Les lumières acineuses et canaux sont étroites et dans de nombreux cas fermés, sans aucune preuve de sécrétion acineuse active. Les lobules sont nettement séparés du stroma par un tissu dense et cellulaire avec des fibroblastes dodus. Des infiltrats de cellules plasmiques du tissu du manteau ont été fréquemment observés.

### *Phase II-Folliculaire (J8 à J14)*

Deux types de cellules épithéliales de morphologie distincte cohabitent désormais :

- Des cellules basales avec un cytoplasme clair et un petit noyau hyper chromatique
- Des cellules avec plus de cytoplasme basophile et un noyau de coloration sombre situé à la base.
- La lumière acineuse est maintenant définie par les bords de ces cellules et leur lumière contient une sécrétion minimale peu active. Le tissu intra-lobulaire est dense, apparaissant plus collagène et moins cellulaire que dans la phase I. Les mitoses sont rares.

### *Phase III- Lutéale (J15 à J20)*

Cette phase se caractérise par des acini et un épithélium canalaire comportant trois types de cellules dominantes :

- 1) des cellules basophiles bordant la lumière ;
- 2) des cellules éosinophiles pâles, généralement basales
- 3) des cellules avec de petits noyaux en forme de virgule en position basale

La vacuolisation et le gonflement de la couche des cellules basales est la marque de début de cette phase. La lumière est agrandie et plus arrondie et définie que dans les phases précédentes. La sécrétion n'est pas apparente, bien que le produit sécrétoire puisse être vu dans la lumière.

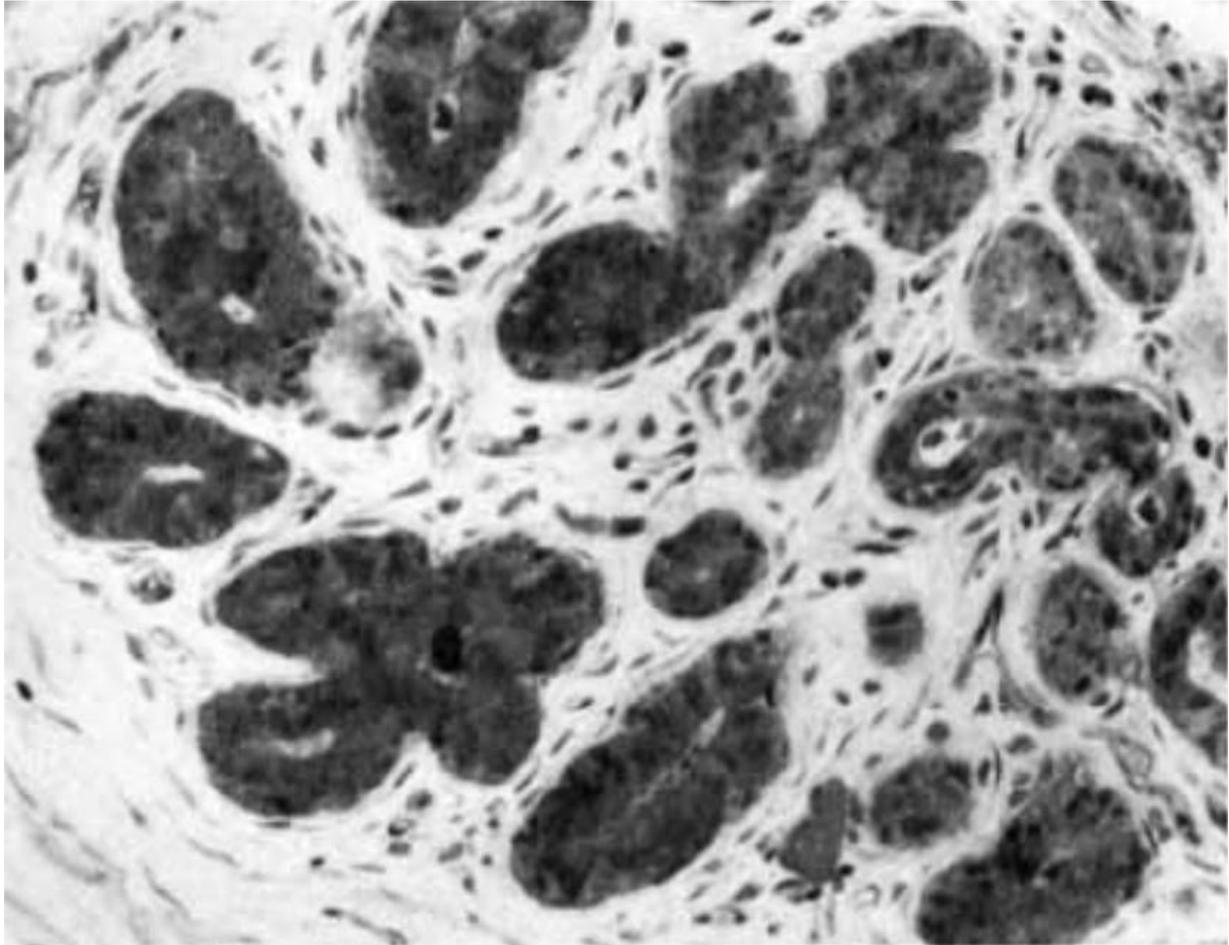
### *Phase IV - Sécrétoire (J21 à J27)*

Les acini se distinguent maintenant par une vraie sécrétion apocrine des cellules épithéliales lumenales dans une lumière agrandie, souvent distendue. Les cellules basales restent vacuolées et les cellules éosinophiles pâles sont toujours présentes en position intermédiaire ou basale. Des altérations des éléments stromaux sont également remarqués : le manteau tissulaire est devenu franchement œdémateux, avec des espaces remplis de liquide, qui séparent les acini adjacents. De grands espaces veineux encombrés sont présents dans le tissu intra lobulaire.

### *Phase V - Menstruelle (J28 à J2)*

On observe des cellules basales avec cellules lumenales ballonnées et transparentes caractérisés par un cytoplasme basophile peu abondant et des noyaux créant un aspect clouté. La lumière est très distendue et remplie de sécrétions granulaires

éosinophiles. L'aspect morphologique suggère une sécrétion diminuée. Le stroma est compact et cellulaire, contenant souvent des cellules inflammatoires mononucléaires. Aucune mitose.



**Figure 2.** Acini agrandis x120 à J24

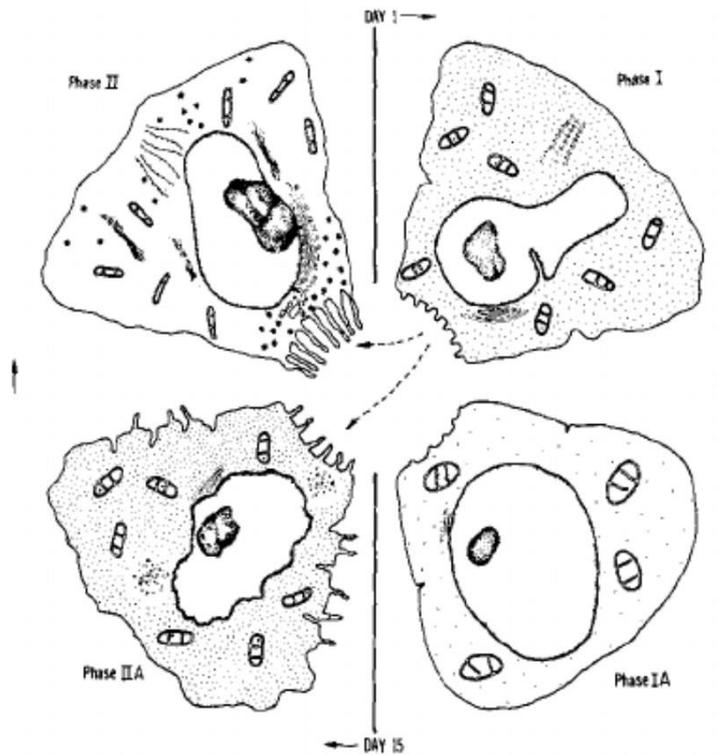


Figure 3 (5)

## 2/ Quels sont les phénomènes tissulaires responsables des mastodynies ?

- Vogel considère (6) que la douleur est la conséquence d'un *œdème stromal* coïncidant avec une sensation de plénitude mammaire et de congestion veineuse.
- De nombreux autres auteurs évoquent (7,8) :
  - La vasodilatation estrogène-dépendante du tissu conjonctif mammaire,
  - L'œdème créé par la vasodilatation induit des zones de « compression » et « d'irritation » nerveuse sensitive,
  - De possibles mécanismes locaux autocrines ou paracrines (synthèse locale d'estrogènes sous l'action aromatique et estrone-sulfatasique,

La théorie de de l'augmentation de rétention hydrique est cependant contestée par d'autres auteurs (5).

- Certains comme Ramakrishnan (9) mettent en avant des phénomènes inflammatoires locaux en relation avec l'expression dans les tissus mammaires douloureux et normaux de 3 médiateurs inflammatoires (IL-6 interleukine 6, IL-1 interleukine 1 et TNF *Tumor Necrosis Factor*). Et il retrouve une corrélation histologique (infiltrats inflammatoires) au niveau des seins mastodyniques.

- Peters et coll. ont observé par échographie que la douleur mammaire pendant l'allaitement (10) était contemporaine de la dilatation canalaire. Cette ectasie a été aussi décrite par d'autres auteurs (11) comme un facteur majeur. L'échographie mammaire retrouve une largeur moyenne maximale des canaux galactophores est de  $1,8 + 0,84$  mm chez les patientes asymptomatiques alors qu'elle est de  $2,34 + 1,1$  mm chez les patientes atteintes de mastalgies cycliques et  $3,89 + 1,26$  mm chez celles qui présentent des douleurs non cycliques. L'intensité de la douleur est également positivement corrélée à la largeur des canaux et dans le cadre des mastalgies non cycliques tandis que la localisation de la douleur correspond également au site des canaux dilatés.
- Important : pendant de nombreuses années les manifestations cliniques de douleurs mammaires et de nodularité ont été synonymes d'histologie fibrokystique du sein. Et l'on a cherché à faire correspondre ces manifestations cliniques à des profils histologiques communs (12). Cependant, l'association entre la douleur mammaire et l'histologie fibrokystique n'existe finalement pas. Les études ayant cherché à identifier un profil mammaire histologique spécifique des femmes souffrant de mastalgies ont en général échoué à retrouver une corrélation entre les douleurs mammaires et les pathologies mammaires fibro-kystiques. Dans une étude menée par Watt-Boolsen (13), auprès de femmes présentant un diagnostic de différentes mastopathies bénignes, les observations histologiques de prolifération intra-canalaire, d'adénose, d'adénose sclérosante, d'ectasie des canaux, de papillomatose, de métaplasie apocrine, de microkystes et de prolifération des tissus conjonctifs périductaux n'ont pu être corrélées de façon significative aux groupes de femmes mastodyniques cycliques, non cycliques ou même asymptomatiques.
- Dans une autre étude (14) portant sur 39 femmes souffrant de douleurs mammaires cycliques et ayant subi une biopsie mammaire, Jorgensen et Watt-Boolsen confirment bien que les profils histologiques étaient bien tous caractéristiques de la maladie fibrokystique. Cependant... ils retrouvent aussi ces profils histologiques chez 61 des 68 femmes ne se plaignant d'aucune douleur mammaire et ayant subi une biopsie pour d'autres raisons.
- Une autre étude (17) a aussi montré que des histologies fibrokystiques sont également constatées dans les seins de 50 à 90% des femmes totalement *asymptomatiques*.
- Enfin, il a été établi par diverses autres études (15,16,), qu'à l'exception des processus prolifératifs ou d'atypies cellulaires, ces profils histologiques ne pronostiquent pas un risque accru de cancer du sein et qu'ils doivent être considérés comme faisant partie de l'évolution normale des seins.

### **En conclusion :**

Les douleurs mammaires physiologiques surviennent, certes généralement pendant la phase lutéale coïncidant avec l'augmentation des taux sériques de progestérone, mais les mécanismes tissulaires responsables du développement des douleurs mammaires sont encore bien loin d'un consensus scientifique.

On retiendra cependant parmi les différentes hypothèses émises à ce jour :

- Celle d'un œdème stromal avec congestion veineuse et vasodilatation estrogène-dépendante du tissu conjonctif mammaire créant alors des « zones de compression » et « d'irritations » nerveuse sensitive, éventuellement aussi stimulés par de possibles mécanismes locaux autocrines ou paracrines (synthèse locale d'estrogènes sous l'action aromatique et estrone-sulfatasique).
- Celle de phénomènes inflammatoires locaux en relation avec l'expression dans les tissus mammaires douloureux et normaux d'interleukines et de TNF.
- Celle associée au degré de dilatation canalaire.

On remarquera enfin que les théories se référant aux modifications tissulaires contemporaines des pathologies fibrokystiques semblent aujourd'hui avoir perdu beaucoup de leur crédibilité. Ainsi la corrélation de la douleur mammaire avec une histologie donnée est loin d'être clairement établie, tout du moins dans le contexte des mastodynies cycliques.

## **RETENIR :**

Il n'y a pas lieu d'entreprendre une quelconque exploration histologique dans le contexte clinique confirmé de mastodynies cycliques. Les modifications histologiques contemporaines des mastalgies cycliques montreraient principalement, selon les études, un œdème stromal et une dilatation canalaire. Les théories se référant aux modifications tissulaires contemporaines des pathologies fibroékystiques pour expliquer la genèse des douleurs mammaires semblent aujourd'hui avoir perdu beaucoup de leur crédibilité.

## Références

1. Hitschmann F, Adler L: Der Bau der Uterusschleimhaut des Geschlechtsreifen weibes mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation. *Monatssch Geburtshilfe Gynaekol* 1908, 27:1-82
2. Novak E, Everett HS: Cyclical and other variations in the tubal epithelium. *Am J Obstet Gynecol* 1928, 16:449
3. Duperroy C: Morphological study of the endocervical mucosa in relation to the menstrual cycle and to leucorrhoea. *Gynecologia* 1951, 131:73-86
4. Geist SH: Cyclical changes in vaginal mucous membrane. *Surg Gynecol Obstet* 1930, 51:848-851
5. Fanger H, Ree HJ: Cyclic changes of human mammary gland epithelium in relation to the menstrual cycle-an ultrastructural study. *Cancer* 1974, 34 :571-585.
6. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS Jr. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981 ;104 :23–34.
7. B. Tournant, Le sein, chapitre Mastodynies, Edition ESKA septembre 1995, pp 77-83
8. Preece PE, Richards AR, Owen GM, Hughes LE. Mastalgia and total body water *Br. Med.J.* 1975 (Nov); 29: 4(5995): 498-500.
9. Ramakrishnan R, Werbeck J, Khurana KK, Khan S A. Expression of interleukin 6 and alpha and histopathologic findings in painful and non-painful breast tissue. *Breast J.* 2003 Mar-Apr; 9(2): 91-7.
10. Peters F, Diemer P, Mecks O (2003) Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obstet Gynaecol* 101(1) :54–60
11. Barclay, L. Duct Ectasia linked to mastalgia severity. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 54-60.
12. Preece PE, Mansel RE, Bolton PM, Hughes LM, Baum M, Gravelle IH. Clinical syndromes of mastalgia. *Lancet.* 1976 ;2 : 670-673.
13. Watt-Boolsen S, Emus HC, Junge J. Fibrocystic disease and mastalgia: a histological and enzyme-histochemical study. *Dan Med Bull.* 1982 Jun ;29(5):252- 4.
14. Jørgensen J, Watt-Boolsen S. Cyclical mastalgia and breast pathology. *Acta Chir Scand.* 1985 ;151(4) :319-21. PMID: 4041107.
15. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med.* 1985 Jan 17;312(3):146-51. doi: 10.1056/ NEJM198501173120303.
16. Habor V, Habor A, Copotoiu C, Panțîru A. [Fibrocystic breast disease- -breast cancer sequence]. [Article in Romanian]. *Chirurgia (Bucur).* 2010 Mar- Apr;105(2):191-4.
17. M. Morrow, The Evaluation of Common Breast Problems, *Am FPhysician.* 2000 Apr 15;61(8):2371-2378.

## MASTODYNIES CYCLIQUES : CONDUITE A TENIR

---

### **I. CALMER LE STRESS**

---

Que le stress soit le résultat de la douleur ou un facteur contributif, l'évaluation et le soutien psychologiques doivent être entrepris en première intention car les explications et le réconfort sont très souvent suffisants.

Dans une étude randomisée contrôlée, ayant enrôlée 121 femmes, (1) et évaluant l'intensité de la douleur mammaire après un entretien rassurant et basé sur des explications, démontre un taux de réussite global de 70% : rassurer s'avère efficace à 85,7% dans les cas bénins, 70,8% dans les cas modérés et 52,3% dans les cas graves et particulièrement efficace pour celles dont les symptômes sont plus intenses pendant la période prémenstruelle.

Il a été démontré que les thérapies de relaxation (2) ont un potentiel important dans le traitement de la mastalgie. Une étude contrôlée randomisée de 4 semaines impliquant 30 femmes évalue les effets thérapeutiques consécutifs à l'écoute d'une cassette audio de relaxation par rapport à un groupe témoin auquel on demande de tenir seulement un journal de la douleur. 61% des femmes écoutant la cassette (versus 25% des patientes témoins) déclarent ressentir un soulagement complet ou substantiel et constatent une augmentation du nombre de jours sans douleur. Les données suggèrent cependant que ce traitement est plus efficace pour les douleurs cycliques que non cycliques. Ainsi malgré le faible nombre de patientes incluses et celui des perdues de vue (34%) cette étude signale un impact positif des techniques de relaxation. Une autre étude explore elle aussi le potentiel thérapeutique des techniques de relaxation dans ce contexte et rapporte un soulagement de 60% des patientes (3)

Point majeur : la majorité des femmes se sentent rassurées et « à l'aise » dès que l'hypothèse d'un cancer du sein aura pu être écartée. Après interrogatoire, examen clinique attentif et une éventuelle imagerie rarement nécessaire, l'annonce simple aux patientes que ces douleurs ne sont pas le symptôme d'un cancer du sein est susceptible de calmer la grande majorité d'entre elles (85%) et, qui plus est, de représenter un traitement suffisant.

Étant donné que la douleur mammaire est rarement associée au cancer du sein (5%), le réconfort et l'éducation sont généralement suffisant pour de nombreuses patientes (9,10).

Seules les femmes qui auront des douleurs persistantes pendant plus de 5 jours au cours des 6 derniers mois ou si ces mastalgies interfèrent avec leurs activités quotidiennes nécessiteront une autre démarche thérapeutique (4,5). Et ce principalement en raison de l'impact négatif (6,7,8) sur l'activité physique (30%), l'activité sexuelle (jusqu'à 40%) ainsi que sur la qualité de vie au travail et dans les activités sociales (10%).

---

## **II. RECOMMANDEZ UN SOUTIEN-GORGE BIEN AJUSTÉ**

---

On estime que jusqu'à 70% des femmes portent des soutien-gorge mal ajustés. Ainsi, il est important de s'assurer que les femmes – surtout chez celles ayant des glandes mammaires importantes - portent un soutien-gorge bien ajusté. Dans un essai (11) randomisé ayant inclus 200 femmes atteintes de mastalgies, 100 femmes reçoivent un traitement de danazol et 100 sont invitées à porter des *soutien-gorge de sport* pendant 12 semaines. Le résultat est concluant pour Hadji : 58% des femmes du groupe danazol montrent un soulagement des douleurs mais aussi pour 42% d'entre elles les effets secondaires connus de cette thérapeutique. Tandis que dans le groupe soutien-gorge, elles sont 85% à confirmer un soulagement des symptômes avec un mode de vie amélioré. L'hypothèse de l'auteur : les soutien-gorge de sport parce qu'ils sont bien ajustés- soulagent la douleur en réduisant l'étirement excessif du ligament de Cooper.

---

## **III. LES THÉRAPEUTIQUES HORMONALES**

---

### ***Les contraceptifs oraux***

La réponse mammaire aux contraceptifs estro-progestatifs (et aux traitements hormonaux de la ménopause (THM) varie d'une femme à l'autre : certaines femmes peuvent développer des mastodynies à l'initiation du contraceptif alors que d'autres peuvent ressentir au contraire un soulagement de mastodynies préexistantes. Une étude randomisée versus placebo portant sur des contraceptifs oraux contenant 20 µg d'éthinylestradiol ne retrouve pas d'augmentation des symptômes mammaires par rapport au placebo (16). Lorsque des douleurs mammaires surviennent chez les femmes à l'instauration d'un contraceptif estro-progestatif, il est habituel que les symptômes disparaissent ou s'atténuent après quelques cycles (12,13). En cas de douleur intense il faut savoir modifier la nature du contraceptif oral soit en modifiant la posologie estrogénique ou sa molécule (éthinylestradiol ou 17 β Estradiol) et /ou la molécule progestative. Ne pas oublier aussi que dans ce cas le recours à un contraceptif progestatif seul peut se révéler fort utile, en améliorant à plus de 90% ce symptôme, comme l'a montré Ahrendt (figure 1) avec une POP (Only Progestative Pill) contenant 0,075 de désogestrel (17).

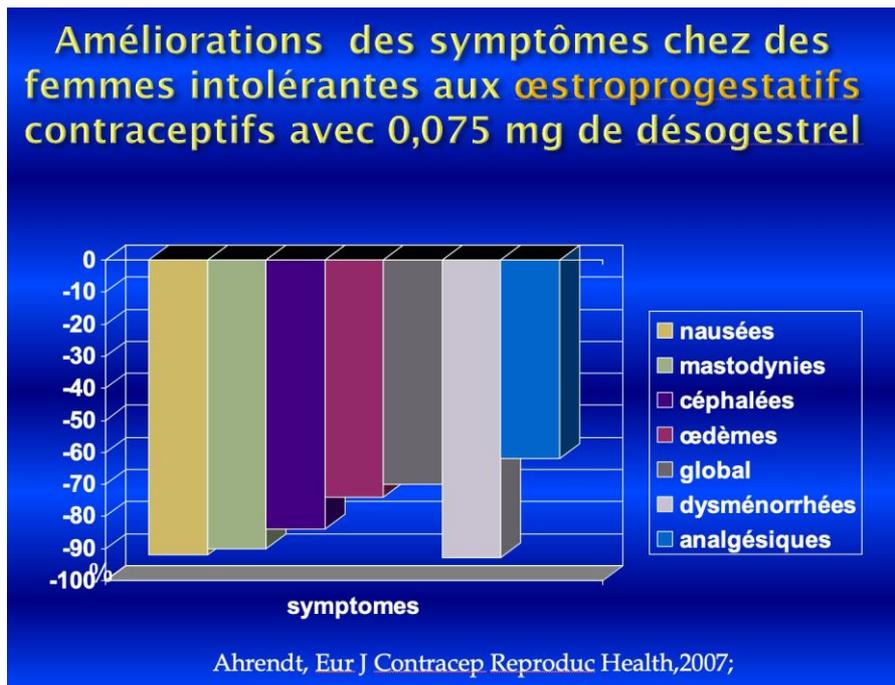


Figure 1(17)

Dans un essai comparatif randomisé ayant inclus 1417 femmes et comparant différents contraceptifs estro-progestatifs, la douleur mammaire a été citée par 18% des femmes utilisant un patch transdermique et par 5,8% de celles utilisant une voie orale. Cette douleur était décrite par 85% des femmes comme « légère à modérée ». Enfin en cas d'échec à soulager le symptôme, la recherche d'une méthode de contraception alternative aux estro-progestatifs et aux contraceptifs progestatifs seuls doit être recherchée (14).

## **LES STRATÉGIES HORMONALES NON CONTRACEPTIVES**

### **1. LA PROGESTÉRONE ET LA DYDROGESTÉRONE**

La progestérone et la dydrogestérone ont l'indication « mastodynies ». L'utilisation de la progestérone a été proposée par Mauvais Jarvis en France depuis les années 1970 : à cette époque l'hypothèse du déséquilibre estro-progestatif pour expliquer la genèse des mastodynies cycliques (21) était considérée comme rationnelle.

#### **Le gel de progestérone**

La progestérone topique appliquée localement sur le sein a été utilisée en France depuis de nombreuses années. Dans un petit essai croisé contrôlé cette thérapeutique ne s'est pas montrée supérieure au placebo mais l'effectif était très faible (18,19). En effet 32 femmes ont participé à l'étude : 17 ont été randomisées pour recevoir la crème active et 15 ont appliqué le placebo. 7 patientes ont été perdues de vue. L'association entre l'utilisation percutanée de progestérone et le risque de cancer du sein a été évaluée dans une étude de cohorte (20) de 1150 femmes françaises péri-ménopausées atteintes de mastopathies bénignes.

La progestérone percutanée avait été prescrite à 58% des femmes. On ne retrouve aucune association entre le risque de cancer du sein et l'utilisation de la progestérone percutanée (RR = 0,8 ; intervalle de confiance à 95% 0,4-1,6).

### **La progestérone intra vaginale**

Dans le contexte des mastodynies l'efficacité clinique et l'innocuité du traitement vaginal avec de la progestérone micronisée ont été évaluées dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo (24). 80 femmes ayant un cycle régulier et souffrant de mastodynies cycliques sévères ont été assignées au hasard à deux groupes de 40 patientes. Un groupe a été traité pendant 6 cycles du 19<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle avec 4 g de crème vaginale contenant 2,5% de progestérone micronisée. L'autre groupe a été traité selon le même protocole mais avec un placebo. Le traitement a été précédé d'un cycle de contrôle. Toutes les patientes ont rapporté chaque jour leurs douleurs mammaires sur une échelle visuelle analogique linéaire (EVA) de 100 mm. La réponse de la sensibilité et de la nodularité des seins au traitement a été évaluée par un examen clinique. La progestérone vaginale s'est avérée significativement plus efficace que le placebo pour réduire les évaluations moyennes de la douleur mammaire sur l'EVA et les scores moyens de sensibilité mammaire au toucher. Le succès du traitement, défini comme une réduction de plus de 50% du score moyen basal de la douleur mammaire à l'EVA, a été obtenu chez 64,9% des patientes traitées par progestérone et chez 22,2% des patientes recevant le placebo (p <0,01). A l'inverse, en fin de traitement, l'amélioration de la nodularité mammaire a montré une différence non statistiquement significative entre les deux groupes. Pas d'effet secondaire notable.

### **La progestérone : autres voies d'administration**

Nous disposons de plusieurs autres études ayant observé l'efficacité de la progestérone par voie orale, intra musculaire, vaginale, rectale, intra musculaire dans le contexte des mastodynies (15,26,27). Les études contrôlées (28) n'ont pas montré d'efficacité sur le symptôme mastodynies. De même les autres progestatifs, quand ils sont administrés à dose non-anti gonadotrope en phase lutéale, n'ont pas montré la moindre efficacité (29).

Enfin Christian Jamin dans un article très pertinent(30) consacré aux mastodynies et publié il y a déjà 19 ans, soulève un point important allant définitivement à l'encontre des théories anciennes évoquant l'insuffisance lutéale pour expliquer la physiopathologie des mastalgies « hormonales ». Il cite l'étude PEPI (31) qui, on le sait, est une étude épidémiologique « gold standard » de 3 ans, prospective, multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo qui inclut 875 femmes âgées de 45 à 64 ans (28) recevant 0,625 d'estrogènes conjugués (EC) associés soit à de la médroxyprogestérone (MPA) cyclique ou continue, soit à de la progestérone micronisée de J12 à J28. Et une grande surprise ici : la douleur est significativement plus fréquente pour les 3 groupes recevant la progestérone ou MPA versus placebo ou le traitement estrogéniques seul. Ce risque relatif (RR) d'avoir un inconfort mammaire supérieur à celui du placebo est équivalent dans tous les 3 groupes estroprogestatifs et ne se modifie pas avec le temps :

- EC seuls = 1,16 (0,7-1,93),
- EC + MPA cyclique 2,27 (1,39-3,56)
- EC + MPA continu = 1,92 (1,16-3,9)
- EC+ Progestérone = 2,33 (1,46-3,74).
- Enfin pour EC seuls, le RR = 0,5 versus chaque groupe d'estro-progestatifs.

Ainsi non seulement l'adjonction aux estrogènes de progestérone ou de progestatif n'améliore pas la symptomatologie mais l'aggrave alors que les estrogènes seuls la modifient très peu.

### **La dydrogestérone**

Dans une petite étude (22) contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, 31 femmes atteintes de mastopathies / mastodynies sont traitées avec de la médrogestone (10 mg / jour) ou de la dydrogestérone (10 mg / jour) du jour 14 au jour 25 pendant six cycles. Après 6 cycles de traitement, 75% des patientes traitées par la dydrogestérone et 86% des patients traités par le médrogestone étaient totalement indolores. Dans une étude (23) effectuée dans le cadre du syndrome prémenstruel, l'administration orale de 20 mg de dydrogestérone pendant la seconde moitié du cycle menstruel n'a pas amélioré les mastodynies. Les cycles menstruels sont restés ovulatoires sous traitement.

## Références

1. Barros AC, Mottola J, Ruiz CA, Borges MN, Pinotti JA. Reassurance in the treatment of mastalgia. *Breast J* 1999;5(3): 62–5.
2. Fox H, Walker LG, Heys SD, Ah-See AK, Eremin O. Are patients with mastalgia anxious, or does relaxation therapy help? *The Breast* 1997; 6:138–42.
3. Rosolowich V, Saettler E, Szuck B (2006) Mastalgia. *J Obstet Gynaecol Can* 28(1):49–71
4. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ, eds. Breast pain and nodularity. In: *Benign disorders and diseases of the breast: concepts and clinical management*. Philadelphia: Bailliere Tindall, 1989, pp 75–92.
5. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, Preece PE, Pye JK, Hughes LE. Natural history of breast pain. *Lancet* 1983; ii:672–674.
6. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J*. 2014 Sep-Oct;20(5):508-13. [[PubMed: 25041468](#)]
7. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001 Jun;22(2):71-6. [[PubMed: 11446156](#)]
8. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc*. 2004 Mar ;79(3):353-72. [[PubMed: 15008609](#)]
9. Goyal A. Breast pain. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011:0812. Published 17 January 2011.
10. Hafiz SP, Barnes NLP, Kirwan CC. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. *J Prim Health Care* 2018; 10:312–323.
11. Hadi MS (2000) Sports brassiere: is it a solution for mastalgia? *Breast J* 6:407–409
12. BeLieu RM. Mastodynia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21(3):461–77.
13. Audet M, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold, G, Fisher AC, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. *JAMA* 2001;285(18):2347–54.
14. Mansel RE, Hughes LE. Breast pain and nodularity. In: Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT, eds. *Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management*. 2nd ed. London: WB Saunders; 000:95–121.
15. Smith SL. Mood and the menstrual cycle. In: Grune, Statton (eds). *Topics in psycho-endocrinol*. New York: Sachar, 1975: 19.
16. Coney P, Washenik K, Langley RG, Harrison DD (2001) Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 63:297–302
17. Ahrendt HJ, Karck U, Pichl T, Mueller T, Ernst U. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Dec;12(4):354-61. doi: 10.1080/13625180701536771. PMID: 17853159.
18. McFadyen IJ, Raab GM, MacIntyre CC, Forrest AP. Progesterone cream for cyclic breast pain. *Br Med J* 1989 ; 298 :931.

19. Mauvais-Jarvis P, Kuttenn NF, Ohlgiesser C. Resultats du traitement de mastodynies et de mastopathiel par la progesterone percutanee. Nouvelle Presse Medicale (Paris) 1974; 3:1027-8. 2
20. Plu-Bureau G, Lê M, Thalabard JC et al. Percutaneous progesterone uses and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Cancer Detect Prev* 1999 ;23(4) :290-6.
21. Mauvais-Jarvis P, Sterkers N, Kuttenn F et al. Traitement des mastopathies bénignes par la progesterone et les progestatifs. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1978;7(3):477-84.
22. Winkler UH, Schindler AE, Brinkmann US, Ebert C, Oberhoff C. Cyclic progestin therapy for the management of mastopathy and mastodynia. *Gynecol Endocrinol*. 2001 Dec;15 Suppl 6:37-43. doi: 0.1080/gye.15. s6.37.43. PMID: 12227885.
23. Strecker JR. Zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms mit einem Retroprogesteron (Duphaston) [Treatment of the premenstrual syndrome with a retroprogesterone (Duphaston)]. *Fortschr Med*. 1980 Jan 31 ;98(4) :(145-7). German. PMID: 7189174.
24. Nappi C, Affinito P, Di Carlo C, Esposito G, Montemagno U. Double-blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease. *J Endocrinol Invest*. 1992 Dec ;15(11):801-6. doi: 10.1007/BF03348808. PMID : 1291593.
25. ANSM. Comité Scientifique Temporaire « Macroprogestatifs et risque de méningiome » Séance du 8 juin 2020
26. Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatment for mastalgia. *Lancet* 1985; ii: 373-7.
27. Seippel L, Backstrom T. Luteal-phase estradiol relates to symptom severity in patients with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1988-92.
28. Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G et al. Progesterone and the premenstrual syndrome: a double-blind crossover trial. *Br Med J* 1985 ; 290: 1617-21.
29. Anonyme, Lutényl et syndrome prémenstruel. *Rev Franç Endocrinol Clin* 1985 ; S26 : 73-7.
30. Jamin Traitement des mastodynies par les progestatifs, *La Lettre du Sénologue* - n° 16 avril/mai/juin 2002,31-33
31. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, Barrett-Connor E. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol*. 1998 Dec ;92(6):982-8. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00305-6. PMID: 9840563.

## 2. Les progestatifs de synthèse

### ➤ LES MOLÉCULES DISPONIBLES

Leur prescription est beaucoup plus importante en France que dans d'autres pays Européens. Et nous avons la disponibilité de prescrire de nombreuses molécules progestatives parmi lesquelles (liste non exhaustive) :

- **Les dérivés de la progestérone (dydrogestérone, médrogestone) différant de la progestérone :**

- Pour la dydrogestérone par la position en position  $\alpha$  au lieu de  $\beta$  du groupement méthyl en C19 et l'adjonction d'un hydrogène en C9 (Duphaston®)
- Pour la médrogestone par méthylation en  $17\alpha$  et  $6\beta$  (Colprone®)

NB : La médrogestone est souvent assimilée aux dérivés de la 17OH progestérone.

- **Les dérivés de la 17OH-progestérone :**

Ce sont l'acétate de cyprotérone (Androcur®), l'acétate de chlormadinone (Lutéran®), la médroxyprogestérone acétate (Depro-provera®), l'acétate de mégésterol

- **Les norpregnanes :**

Ce sont la démégestone, la promégestone, l'acétate de nomégésterol (respectivement Lutionex®, Surgestone®, Lutenyl®).

- **Les dérivés de la norméthyl-testostérone (les norsteroides) issus des androgènes**

Nous retrouvons ici les molécules couramment utilisées en contraceptions estro-progestatives associées à l'éthinylestradiol ou au 17 $\beta$  E2, ou utilisées seules dans les contraceptions progestatives seules : lévonorgestrel, désogestrel, gestodène, drospérinone, norgestimate, diénogest, étonorgestrel... Ici 2 remarques importantes : dans le cadre des mastodynies,

1. **Parmi toutes les molécules abordées plus haut seules les suivantes ont une indication « mastalgies » :**

- La dydrogestérone (cf. plus haut)
- La médrogestone
- L'acétate de nomégésterol
- La chlormadinone
- *La démégestone n'est plus commercialisée et la promégestone est en arrêt de commercialisation (juin 2020)*

2. **Les seules molécules ayant des propriétés anti-gonadotropes sont :**

- La médrogestone
- L'acétate de nomégestrol
- La chormadinone

NB : ces molécules n'ont pas l'AMM en contraception. Et leurs RCP signalent que l'effet anti-gonadotrope n'est pas complet chez toutes les femmes (1,2,3).

### ➤ LES ÉTUDES CLINIQUES

Les essais cliniques randomisés versus placebo en double aveugle concernant l'acétate de nomégestrol sont rares bien que nettement plus nombreux que ceux portant sur l'acétate de chormadinone et la médrogestone (3,4,5,6,7,8,9). Gabriel André fait une excellente synthèse du mode d'action de l'acétate de nomegestrol sur le sein (10) en se référant aux publications disponibles sur le sujet.

- *Le nomégestrol acétate*

Il est anti estrogénique grâce à :

- L'inhibition de la synthèse des récepteurs des estrogènes (11,12,13)
- Au blocage de la formation locale, intra mammaire, de l'E<sub>2</sub> et l'augmentation de sa transformation en dérivés biologiquement inactifs, par inhibition ou stimulation des activités enzymatiques intervenant dans le métabolisme de l'estradiol (14,15,16,17)
- A la diminution notable de la sécrétion ovarienne endogène de l'E<sub>2</sub> par l'inhibition ovarienne. A la dose de « non-stop » (18).

Les progestatifs peuvent en général s'opposer aux effets des estrogènes sur le sein principalement grâce à leur activité anti-estrogénique impliquant les mêmes mécanismes que ceux expliqués plus haut pour le nomégestrol acétate.

Concernant toujours le nomégestrol acétate, Pons et ses collaborateurs (8) ont mené un essai clinique cross over « Evidence Base Medicine » c'est-à-dire randomisé, versus placebo en double aveugle évaluant l'acétate 5 mg de nomegestrol chez 42 patientes de 21 à 49 ans avec un âge moyen de 38,1 ans, souffrant de mastodynies cycliques (mais aussi pour certaines avec nodules) régulièrement cyclées. Elles sont divisées en 2 groupes de 21 femmes comparables. 21 femmes reçoivent pendant 20 jours par cycle un comprimé de 5 mg d'acétate de nomégestrol pendant 4 cycles puis un comprimé de placebo pendant les 4 cycles suivants tandis que 21 autres femmes reçoivent d'abord le placebo puis l'acétate de nomégestrol. On note une amélioration des mastodynies de manière significative ( $p < 0,001$ ) dans le groupe acétate de nomégestrol tandis qu'elle n'est que transitoire dans le groupe placebo. La baisse des douleurs mammaires spontanées et provoquées à la palpation sous nomégestrol acétate, apparaît dès le 2<sup>e</sup> mois de traitement et se maintient, voire s'amplifie au cours des 2 cycles suivants. Et à la fin du quatrième cycle les mastodynies sont nulles ou minimales chez 85 % des femmes sous acétate de nomégestrol versus 53 % sous placebo. (Figure 2). « *L'utilisation du nomégestrol acétate en séquence anti gonadotrope permet ainsi de renforcer son activité anti-estrogénique intrinsèque, ce*

qui est particulièrement intéressant lorsqu'il est recherché, comme c'est le cas généralement dans le traitement des mastodynies et des mastopathies bénignes ».

- En ce qui concerne l'acétate de chormadinone et la médrogestone les études publiées restent peu nombreuses et de puissance faible. Notons ainsi l'étude de Winkler (9) déjà citée qui inclut 31 femmes mastodyniques (19-48 ans). 14 d'entre elles prennent 10 mg de médrogestone tandis que 12 autres patientes prennent 10 mg de dydrogestérone. Les deux groupes sont traités pendant 6 mois de J14 à J25. Après six cycles de traitement, 75% des patientes traitées par la dydrogestérone et 86% des patientes traitées par le médrogestone ont vu la disparition complète de leurs mastalgies. Remarquons ici le faible nombre de patientes incluses et aussi que dans ce protocole les auteurs n'ont pas utilisé les propriétés ovario-bloquantes de la médrogestone.

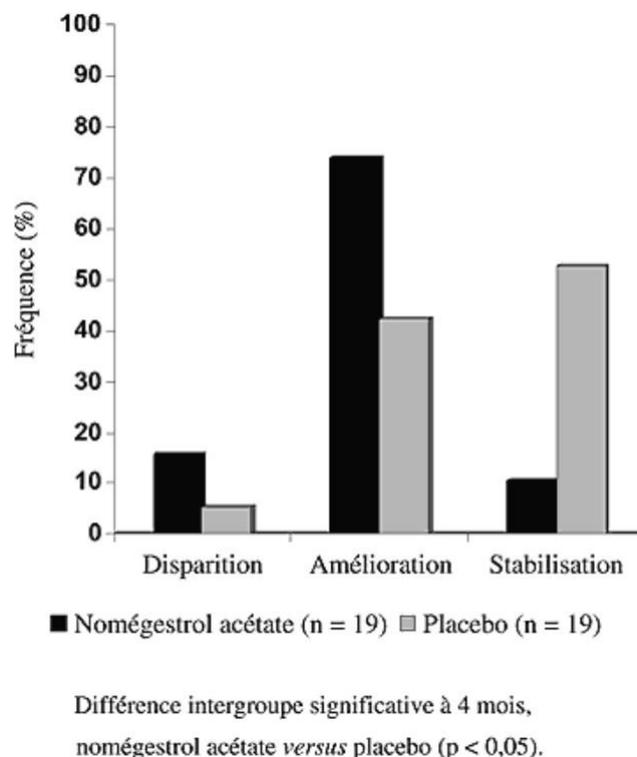


Figure 2 (8)

D'autres progestatifs n'ayant pas l'indication « mastodynies » ou n'étant pas commercialisés en France ont été étudiés.

- Ainsi dans la littérature, la gestrinone (19) a montré 55% d'amélioration des mastodynies à la dose de 2,5 mg deux fois par semaine.
- L'acétate de médroxy-progestérone montre des résultats variables selon les études et les protocoles : à raison de 20 mg/jour cette molécule n'a par contre pas montré d'amélioration (20). Tandis qu'une étude de prévalence transversale multi-institutionnelle (21) retrouve significativement moins de douleurs mammaires que dans le groupe témoin avec de la médroxy-progestérone (action prolongée). Enfin une petite étude croisée randomisée en

double aveugle (n = 26) conclue que la réponse thérapeutique de l'acétate de médroxy-progestérone dans la mastalgie cyclique n'est pas mieux qu'un placebo dans la prise en charge de la douleur mammaire (5).

## Références

1. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0228472.htm>
2. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0186751.htm>
3. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0185537.htm>
4. Kubista E, Muller G, Spona J. Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. Clinical results and hormonal profiles. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1987; 82: 221-7.
5. Maddox PR, Harrison BJ, Horobin JM, Walker K, Mansel RE, Preece PE *et al.* A randomised controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 71-6.
6. Nappi C, Affinito P, Di Carlo C, Esposito G, Montemagno U. Double-blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 801-6.
7. Uzan S, Denis C, Pomi V, Varin C. Double-blind trial of promegestone (R 5020) and lynestrenol in the treatment of benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 219-27.
8. Pons JY, Bernard AM, Thomas JL. L'acétate de nomegestrol dans le traitement des mastopathies bénignes résultats d'un essai contrôlé. *J Le Sein* 1996; 6: 3-7.
9. Winkler UH, Schindler AE, Brinkmann US, Ebert C, Oberhoff C. Cyclic progestin therapy for the management of mastopathy and mastodynia. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 37-43.
10. André G. Actions d'un progestatif dérivé de la 19-norprogestérone sur la glande mammaire : le nomegestrol acétate [Actions of a 19-norprogesterone derivative on mammary gland: nomegestrol acetate]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005 Feb;34(1 Pt 1):69-84. French. doi: 10.1016/s0368-2315(05)82673-0. PMID : 15767920.
11. Botella J, Duranti E, Duc I, Cognet AM, Delansorne R, Paris J. Inhibition by nomegestrol acetate and other synthetic progestins on proliferation and progesterone receptor content of T47-D human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50: 41-7.
12. Shields-Botella J, Duc I, Duranti E, Puccio F, Bonnet P, Delansorne R *et al.* An overview of nomegestrol acetate selective receptor binding and lack of estrogenic action on hormone-dependent cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 87: 111-22.
13. Botella J, Duc I, Delansorne R, Paris J, Lahlou B. Regulation of rat uterine steroid receptors by nomegestrol acetate, a new 19-nor-progesterone derivative. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 758-61.
14. Chetrite GS, Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76: 95-104.
15. Pasqualini JR, Chetrite GS. Estrone sulfatase versus estrone sulfotransferase in human breast cancer: potential clinical applications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 287-92

16. Chetrite G, Paris J, Botella J, Pasqualini JR. Effect of nomegestrol acetate on estrone-sulfatase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58: 525-31.
17. Chetrite GS, Paris J, Shields-Botella J, Philippe JC, Pasqualini JR. Effect of nomegestrol acetate on human estrogen sulfotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 2003 ; 23 : 4651-6.
18. Jamin C, Batallan A, Madelenat P. Antigonadotropic effects of a 19-nor-progesterone derivative: the example of nomegestrol acetate. *Gynecol Obstet Fertil* 2003 ; 31 : 70-81.
  
19. Peters F. Multicenter study of gestrinone in cyclical breast pain. *Lancet* 1991; 339:205.
20. Uzan S, Denis C, Pomi V, Varin C. Double-blind trial of promegestone (R 5020) and lynestrenol in the treatment of benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 ; 43 :219–227.
  
21. Euhus DM, Uyehara C. Influence of parental progesterones on the prevalence and severity of mastalgia in pre-menopausal women: a multi-institutional cross-sectional study. *J Am Coll Surg* 1997; 84:596–604.

## ➤ PROGESTATIFS : L'ALERTE SANITAIRE FRANÇAISE

Dans le prolongement de l'alerte quant au risque augmenté de méningiomes (1,2,3) induit par l'administration d'acétate de cyprotérone, deux nouvelles molécules sont aujourd'hui sur la sellette quant à ce risque : l'acétate de nomégestrol et de chormadinone. Le schéma posologique de ce qu'il est convenu d'appeler les macro-progestatifs dépend des leurs indications très diverses : mastodynies, ménorragies, adénomyose, kystes ovariens fonctionnels, endométriose, péri-ménopause, dysménorrhées...

Ainsi pour inhiber l'ovulation ces molécules sont administrées selon les cas en « non-stop » ou de J1 à J25 du mois ou des « règles et pour les posologies non ovario-bloquantes les schémas habituels sont de J14 ou J16 à J25.

A noter que l'acétate de nomégestrol est habituellement utilisé comme inhibiteur ovarien à la dose de 5 mg (voire de 3,75 mg) mais si l'on se réfère au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), « lorsqu'il est prescrit du 5<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour à la dose habituelle de 5 mg par jour, il supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. **Cependant il est aussi écrit que les études pharmaco cliniques n'ont pas permis de montrer un effet anti-gonadotrope complet chez toutes les patientes » (4).**

La chormadinone est aussi considérée comme ovario-bloquante à 10 mg par jour bien qu'ici aussi les caractéristiques du produit indiquent « qu'administrée du 5<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour du cycle à la dose de 10 mg par jour en une seule prise, il supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. **Cependant ici aussi il est stipulé que l'effet anti-gonadotrope n'est pas complet chez toutes les patientes » (5).**

Et enfin, bien que la dose de 10 mg de médrogestone soit aussi considérée ovario-bloquante, les RCP signalent aussi pour cette molécule « **que les études n'ont aussi pas permis de démontrer un effet anti-gonadotrope complet chez toutes les patientes avec la médrogestone à 10 mg » (6,7).**

Il est à noter que ces macro-progestatifs ne sont pas commercialisés dans tous les pays Européens. En 2019, les estimations issues de la base IMS Midas (8), qui compare les chiffres de ventes entre les 5 principaux pays Européens en terme populationnel (UK, DE, IT, ES et FR), montrent que la France totalise entre 80 et 90% des ventes de nomégestrol et de chormadinone (Figure 1). Médrogestone et promégestone ne sont commercialisés qu'en France. Au contraire, la noréthistérone ou la médroxy progestérone par voie orale sont très utilisées au Royaume-Uni mais pas du tout en France. Au total, les données de ventes européennes montrent que les macros-progestatifs sont très utilisés en France par rapport aux autres pays européens (de l'ordre de 3/1), dans des indications très similaires : endométriose, fibrome, troubles du cycle.

L'étude (9) du (GIS) EPI-PHARE (groupement d'intérêt scientifique constitué par l'ANSM et la CNAM), concerne l'acétate de nomégestrol et de chormadinone.

« L'incidence des méningiomes opérés a été suivie dans deux groupes : exposées / faiblement exposées... Les patientes étaient suivies de la première délivrance jusqu'à fin 2018 (soit environ 12 ans de recul). Au total, 500 000 femmes ont été incluses dans la cohorte nomégestrol et dans la cohorte chormadinone. Les résultats (Figure2) :

- *Pour l'acétate de nomégestrol :*

**Le risque est multiplié par 3,3** pour les femmes exposées à plus de 6 mois d'utilisation, en comparaison aux femmes non exposées

Une forte relation dose-effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 12,5 après 5 ans de traitement à une posologie de 5 mg par jour, 20 jours par mois.

- *Pour l'acétate de chormadinone :*

**Le risque multiplié par 3,4** pour les femmes exposées à plus de 6 mois d'utilisation, en comparaison aux femmes non exposées,

Une forte relation dose effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 7 après 3,5 ans de traitement à une posologie de 10 mg par jour, 20 jours par mois.

- Enfin le risque est fortement augmenté avec l'âge : par exemple 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans.
- En France, le nombre de femmes avec un ou plusieurs méningiomes opérés, attribuables à l'acétate de nomégestrol ou à l'acétate de chormadinone, est d'environ 100 cas par an » (9).

La vente de ces deux produits a fortement chuté depuis Janvier 2018 et surtout depuis l'été 2020 (date de la médiatisation de l'alerte auprès du grand public et des praticiens (Figure 3). En France, on estime qu'en 2019 environ 200 000 femmes ont été exposées au nomégestrol acétate et 240 000 à chormadinone acétate (source CNAM).

### **En conclusion:**

« Dans certaines indications cependant, les experts du CST estiment que l'acétate de nomégestrol et de chlormadinone ont une place dans la stratégie thérapeutique en France, notamment l'endométriose ou les fibromes, indications dans lesquelles, les alternatives sont peu nombreuses. Il est également rappelé que la chormadinone a l'indication dans l'endométriose mais que le nomégestrol ne l'a pas. L'utilisation dans l'endométriose nécessite des traitements de longue durée et à posologies élevées (prise sur 20 voire 28 jours /cycle vs 10 jours/cycle pour les autres indications). Les recommandations sur la prise en charge de l'endométriose de la HAS/CNGOF publiées en décembre 2017 précisent qu'en absence de données, la place de l'acétate de nomégestrol et de l'acétate de chormadinone dans cette indication ne peut être précisée (10) .... Il a été demandé aux Sociétés savantes de Gynécologie (CNGOF) de réfléchir aux indications thérapeutiques pour lesquelles le rapport bénéfice-risque de ces progestatifs restait positif au regard du risque de méningiome » (9). En bref la prescription de macro progestatifs et en particulier de l'acétate de nomégestrol et de chormadinone pour les mastodynies traverse une crise sanitaire inattendue et pose le problème des molécules de remplacement potentiellement candidates à les remplacer en particulier pour les prescriptions à doses ovario-bloquantes et au long cours.

## Références

1. Froelich, S. et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocrine abstracts* 16, P158 (2008)
2. Bernat, A. L. et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochirurgica* 157, 1741–1746 (2015).
3. Botella, C., Coll, G., Lemaire, J.-J. & Irthum, B. Méningiomes intracrâniens et utilisation prolongée d'acétate de cyprotérone à dose conventionnelle chez la femme : à propos de deux cas de régression tumorale après arrêt du traitement. *Neurochirurgie* 61, 339–342 (2015).
4. Acétate de nomégestrol. Résumé des caractéristiques du produit, <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0228472.htm>
5. Acétate de chormadinone. Résumé des caractéristiques du produit, <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0186751.htm>
6. Vidal 2021
7. Médrogestone. Résumé des caractéristiques du produit, <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0185537.htm>
8. CST-Macroprogostatifs et risque de méningiome, [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e5136e006bef14e2fc895887d590a0a1.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e5136e006bef14e2fc895887d590a0a1.pdf)
9. CST-Macroprogostatifs et risque de méningiome, [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e5136e006bef14e2fc895887d590a0a1.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e5136e006bef14e2fc895887d590a0a1.pdf)
10. Prise en charge de l'endométriose. Haute Autorité de Santé [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2819733/fr/priseen-charge-de-l-endometriose](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/priseen-charge-de-l-endometriose).

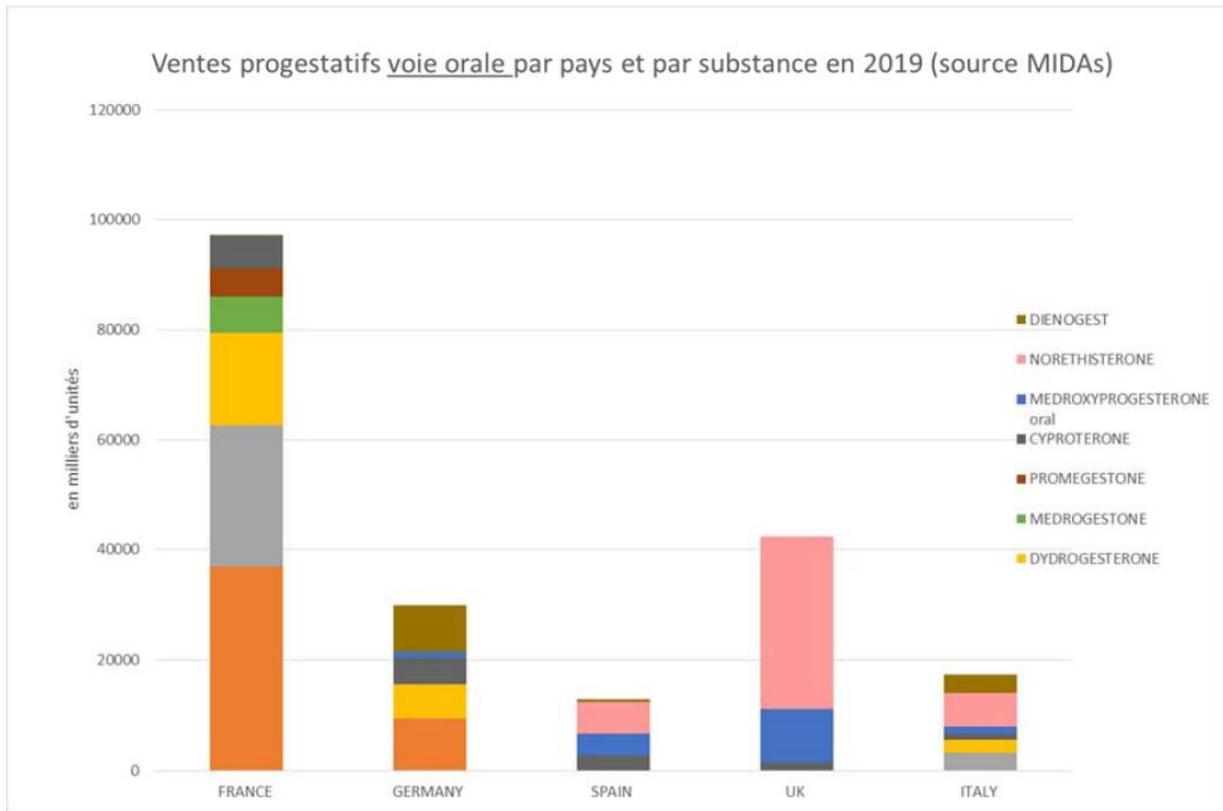


Figure 1. (8)

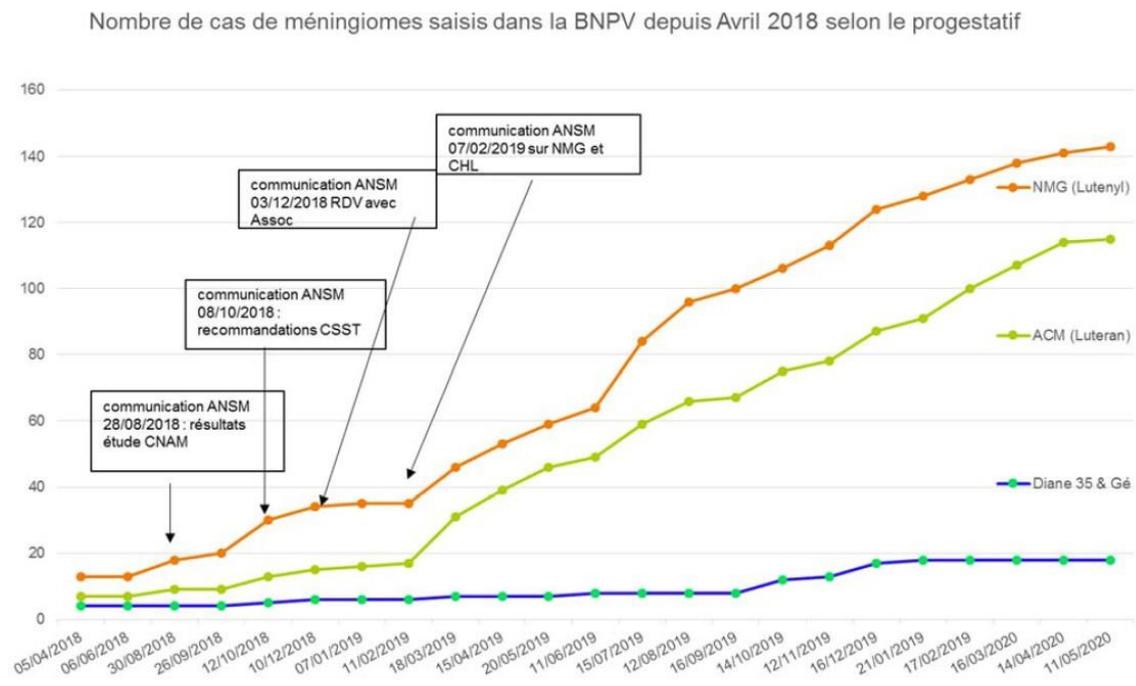


Figure 2. (9)

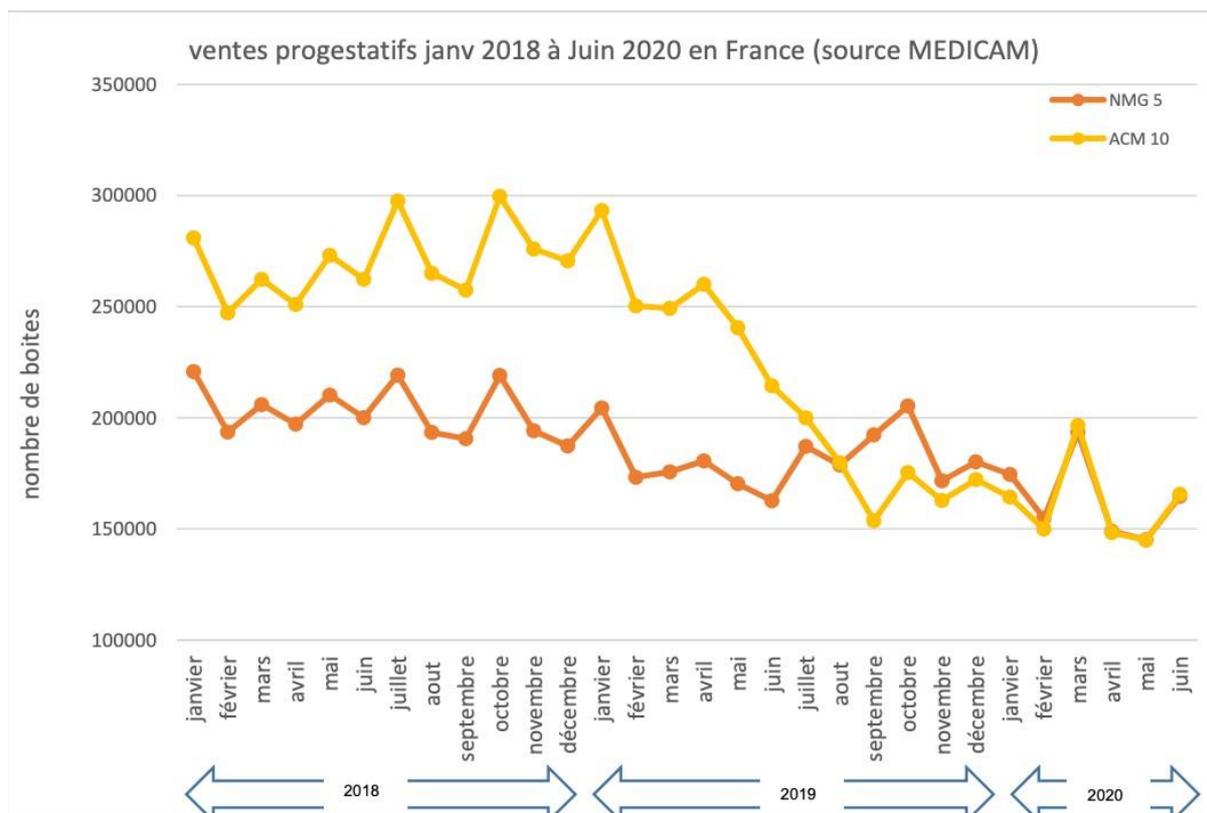


Figure 3. (9) Entre Juin 2018 et Juin 2020 on estime que les ventes de Lutéran10 mg et de Lutényl 5 mg ont chuté de 37% et 18% respectivement

### ➤ PROGESTATIFS ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

Pour clore le chapitre sur les progestatifs il nous faut maintenant aborder la question de l'incidence de leur utilisation sur le risque de cancer du sein.

Étymologiquement le mot mastodynie signifie *tension mammaire* : redisons ici la distinction fondamentale à faire entre le symptôme « pur » - ne s'accompagnant d'aucune pathologie mammaire associée caractérisant les mastodynies cycliques et les mastodynies non cycliques contemporaines des mastopathies. L'idée que l'administration de progestérone ou de progestatifs à doses non ovario-bloquantes pourrait être bénéfique pour la glande mammaire dans ce contexte fut l'objet, nous l'avons vu, d'un fort engouement en France principalement avec l'école du Pr. Mauvais Jarvis (1).

Et nous avons vécu de très nombreuses années dans l'idée que les mastodynies, voire les mastopathies bénignes (ou non), pouvait être la conséquence d'un déséquilibre estro-progestatif. Nous étions en France, au regard de la communauté scientifique internationale, les seuls à adhérer à ce concept : les publications n'ont finalement jamais vraiment confirmé la théorie selon laquelle les molécules de progestérone ou de progestatifs seraient « bonnes » pour la glande mammaire (2).

La physiopathologie des mastodynies est beaucoup plus complexe, cf. le chapitre qui lui est consacré. Même s'il est vrai que les différentes situations d'hyperestrogénie (6) par exemple sous contraception estro-progestative, THM, stimulation ovarienne en PMA...- sont immédiatement cliniquement responsables de mastodynies ponctuelles et que ce symptôme « a besoin » d'estrogènes pour se manifester.

Bien au contraire, dès juillet 2002 avec la parution de l'étude WHI (3) et surtout ensuite celle de la E3N française (4,5) nous ont appris que la nature même de la molécule (progestérone ou progestative), lorsqu'elle est associée à une molécule d'estrogènes conjugués ou de 17 bêta estradiol, pouvait augmenter ou non le risque de cancer du sein.

Bref, il est légitime de se poser la question suivante : *le traitement précoce des mastodynies voire des mastopathies et des lésions bénignes du sein par progestérone, dydrogestérone ou macro progestatif permettrait-il de réduire le risque de cancer du sein ou... au contraire pourrait-elle l'augmenter ?*

Il est difficile en fait de répondre à cette question car nous disposons d'un nombre très réduit d'études sur ce sujet. Il faut, de plus, distinguer non seulement entre les molécules prescrites mais aussi la durée de leur prescription, l'âge des femmes traitées et enfin si ces molécules ont été utilisées pour leur effet anti-gonadotrope ou non (pour celles qui ont cette propriété).

1. Une première étude de cohorte (7) de 1150 femmes françaises, (avant la ménopause) atteintes d'une maladie bénigne du sein diagnostiquée dans deux cliniques du sein entre 1976 et 1979, a été menée pour analyser la relation entre l'utilisation de progestatifs et le risque de cancer du sein. Le suivi a accumulé 12 462 années-femmes. Globalement, ni l'utilisation des progestatifs ni la durée d'utilisation ne se sont révélées significativement associées au risque de cancer du sein. Les progestatifs ont été classés en deux catégories en fonction de leur puissance hormonale (dérivés de la 19-nortestostérone) par rapport aux autres progestatifs. L'utilisation de dérivés de la 19-nortestostérone s'est ici avérée être associée de manière significative à un risque *plus faible de cancer du sein*: dans le modèle ajusté, le risque de cancer du sein était de 0,48 (intervalle de confiance à 95% 0,25-0,90). De plus, il y avait une tendance linéaire à la diminution du risque relatif de cancer du sein avec la durée d'utilisation ( $P = 0,02$ ). Ces résultats ne soutiennent donc pas l'hypothèse selon laquelle les progestatifs pourraient augmenter le risque de cancer du sein. Ils suggèrent, au contraire, qu'un traitement avec des dérivés de la 19-nortestostérone pourrait avoir un effet bénéfique sur le risque de cancer du sein chez les femmes atteintes d'une maladie bénigne du sein.

Les analyses des données à 20 ans vont dans le même sens (G.Plus-Bureau 28èmes journées de la SFSPM, Lille, novembre 2006). Notons que dans cette cohorte, seules 10% des femmes présentaient des mastodynies cycliques et 75% présentaient des mastalgies associées à une mastopathie bénigne authentifiée par l'histologie. Les schémas de prescription étaient soit séquentiels, soit ovario-bloquants et les molécules étaient variées.

2. La relation entre l'utilisation d'un progestatif *seul* avant la ménopause (après 40 ans) et le risque de cancer du sein invasif a été étudiée (8) chez 73664 femmes par A. Fabre et ses collaborateurs dans l'étude de cohorte française E3N (âge moyen au début du suivi, 51,8 ans ; durée moyenne du suivi, 9,1 ans). Au total, 2390 cas de cancer du sein invasif ont été diagnostiqués au cours du suivi. Dans l'ensemble, l'utilisation d'un progestatif avant la ménopause n'était pas significativement associée

au risque (risque relatif (RR) : 1,01, intervalle de confiance à 95% : 0,93 à 1,11). Cependant, les auteurs observent une augmentation significative du risque associé à la durée d'utilisation (valeur P pour la tendance : 0,012) : ***l'utilisation actuelle de progestatifs pendant plus de 4,5 ans étant significativement associée au risque (RR: 1,44, intervalle de confiance à 95%: 1,03–2,00)***. Notons ici qu'au sein de cette cohorte 20124 femmes présentaient des antécédents de mastopathies bénignes. (Figure 1)

On ne peut aujourd'hui sans doute espérer protéger les femmes mastodyniques du risque de cancer du sein grâce à la prescription de progestérone, de dydrogestérone ou de macro-progestatifs. Et on ne peut pas être certains non plus qu'ils n'augmentent pas ce risque. Notons que ces deux études ont inclus des molécules différentes et que les femmes incluses souffraient pour beaucoup d'entre elles de mastopathies et non pas de mastodynies cycliques isolées c'est-à-dire sans pathologie mammaire associée.

**Table 3** Relative risk associated with the use of progestagens according to duration and recency of use, compared with never use (n=73 664). E3N cohort study (1990–2002)

Recency of use	Duration of use (years)					
	< 4.5			≥ 4.5		
	[PY; cases]	RR <sup>a</sup>	95% CI	[PY; cases]	RR <sup>a</sup>	95% CI
Current use	[58 751;193]	1.09	0.92–1.29	[9 946;42]	1.44	1.03–2.00
Past use	[132 341;525]	0.97	0.87–1.07	[23 193;120]	1.06	0.88–1.27
Trend (per year since last use)		0.99	0.98–1.01		0.97	0.95–1.01

<sup>a</sup>Adjusted for the same covariates as in Table 2.

Selected characteristics (at the end of follow-up) of participants according to ever use of progestogens (n= 73 664) E3N cohort study (1990–2002) N

	Users	Non-Users
<i>History of BBD<sup>a</sup></i>		
No	35 122 (77.54)	18 418 (64.92)
Yes	10 172 (22.46)	9 952 (35.08)

Figure 1(8)

**En conclusions de ce chapitre consacré aux traitements par la progestérone, la dydrogestérone et les macro-progestatifs on retiendra que :**

- Il n'y a aucune preuve que la progestérone, la dydrogestérone ou les macros-progestatifs prescrits en phase lutéale aient une action quelconque sur les mastodynies.
- Les macro-progestatifs ont prouvé leur efficacité lorsque prescrits à dose ovario-bloquantes mais certains d'entre eux augmentent alors le risque de méningiomes si administrés à long terme et la question d'une augmentation du risque de cancer du sein est aujourd'hui débattue.

## RETENIR :

- Rassurer, éliminer la crainte du cancer du sein suffit dans la majorité des cas de mastodynies cycliques, et ce sans autre démarche nécessaire. Seule une minorité de femmes pour lesquelles ces mastalgies ont un impact négatif sur la qualité de vie nécessitera un traitement.
- Penser à conseiller un soutien-gorge bien adapté aux femmes consultant pour mastodynies cycliques (ou non).
- Les contraceptifs estro-progestatifs, les THM sont susceptibles de provoquer des mastodynies qu'il convient d'effacer en modifiant les molécules/doses des différentes molécules administrées.
- La progestérone ou la dydrogestérone en phase lutéale et quelle que soit la voie d'administration ne sont pas parvenues à montrer une réelle efficacité. Elles peuvent même parfois avoir un effet aggravant sur le symptôme. L'action de la progestérone et de la dydrogestérone sont en fait en général insuffisantes à traiter les mastodynies en raison de leur absence d'activité ovario-bloquantes.
- En ce qui concerne les macro-progestatifs, les seules preuves d'efficacité sur le symptôme mastodynies dont nous disposons ont été apportées par les études menées avec des progestatifs inhibiteurs de l'ovulation en dose quotidienne pendant 20 ou 25 jours par cycle, voire en « non-stop ».
- L'étude EPI-PHARE a montré que les molécules d'acétate de nomégestrol et de chormadinone augmentent de façon significative le risque de méningiome : cela ouvre un nouveau chapitre de la gynécologie, celui de leur remplacement pour les traitements au long cours chez les femmes ayant des mastalgies chroniques avec impact négatif sur leur qualité de vie.
- Il n'est pas possible aujourd'hui, au regard de la littérature actuelle, de répondre à la question concernant l'impact éventuel des progestatifs sur le risque de cancer du sein (prescrits seuls en dehors du THM).

## Références

1. Sitruk-Ware R, Mauvais-Jarvis P. Les progestatifs. *Presse Med* 1983; 12: 1601-5.
2. Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatment for mastalgia. *Lancet* 1985 ; ii : 373-7.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
4. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2005; 114:448-54
5. Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Breast cancer and hormonal therapy in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009 May 28;360(22):2366; author reply 236
6. Seippel L, Backstrom T. Luteal-phase estradiol relates to symptom severity in patients with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 1988-92.
7. Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R et al. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort of pre-menopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994; 70:270-7.
8. Fabre A, Fournier A, Mesrine S et al. Oral progestogens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2007 ;96(5):841-4

### 3. MASTODYNIES : LES AUTRES TRAITEMENTS

#### 1. Les autres traitements médicamenteux hormonaux

Ils ne sont pas utilisés en France car :

- Ils comportent des effets secondaires potentiels et risques de complications souvent importants.
- Ils n'ont pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication.

Nous les citons ici pour votre information générale.

#### **Le danazol :**

C'est un dérivé synthétique de la testostérone. Il s'agit du seul médicament approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour traiter la mastalgie. Ses effets androgènes sont très fréquents, permanents et potentiellement graves (1).

La dose recommandée aux USA est de 200 mg par jour administrée pendant la phase lutéale. Ce schéma posologique est supposé être suffisamment actif sans pour autant exposer la femme à des effets secondaires trop importants tels que les irrégularités menstruelles, la prise de poids, les bouffées de chaleur et la raucité de la voix (2,3).

Ce sont les mastodynies cycliques qui répondent le mieux à ce traitement, dans une proportion de 60 à 80% des cas, mais 60% récidivent après l'arrêt du traitement (4).

Le danazol est aussi utilisé avec une posologie moindre (entre autres en Inde) en commençant par 50 mg/j, puis 100mg/j deux fois par jour si la disparition du symptôme n'est pas complète. La dose d'entretien doit être administrée pendant au moins 3 mois (5) : par exemple 100 mg par jour ou un jour sur deux. Les effets secondaires fréquents sont l'hirsutisme, la prise de poids, les troubles du cycle...Ce qui explique que son utilisation soit réservée en Inde aux mastalgies très sévères pour lesquelles le tamoxifène n'a pas apporté une sédation après 3 à 6 mois de traitement (6,7).

#### **Le tamoxifène**

A la dose de 10 mg / jour pendant < 6 mois, en continu ou limité à la phase lutéale le tamoxifène a montré une amélioration des mastodynies cyclique dans 70 à 90% et une disparition du symptôme mastalgie cyclique dans 56% des cas (8). Les auteurs estiment que les effets secondaires à cette faible dose pour 3 mois sont minimes à type de cycles perturbés et de bouffées de chaleur. Environ 53% dès les patientes n'ont plus de douleur jusqu'à un an plus tard. Mais le taux de rechute est d'environ 30%.

#### **La bromocriptine**

Cette molécule est un alcaloïde de l'ergot de seigle, agoniste de la dopamine qui stimule les récepteurs dopaminergiques au niveau de l'hypophyse antérieure et qui bloque la libération de prolactine. Elle est habituellement administrée à une dose de 2,5 mg deux fois par jour et à cette posologie elle induirait un soulagement durable et notable pour environ 47 à 88% des patientes mastodyniques (9). Les effets secondaires sont fréquents (50%) et parfois sévères (10%) tels que nausées, vomissements et vertiges (10). La bromocriptine a perdu son approbation de la FDA

américaine dans le contexte de la prévention de la lactation physiologique. Elle ne doit pas y être utilisée comme traitement de première intention pour les mastodynies : elle peut cependant être utilisée aux US dans ce contexte lorsque le danazol est contre-indiqué.

**Le maléate de lisuride** est aussi un dérivé de l'ergot de seigle. C'est une dopamine agoniste qui se lie aux récepteurs de la prolactine. Une étude randomisée contrôlée versus placebo double aveugle évaluant le lisuride chez des femmes mastalgiques à la dose de 0,2 mg / jour, retrouve une bonne efficacité avec moins d'effets secondaires que la bromocriptine (11). Cette molécule est cependant peu utilisée (hypersexualité...)

### **Les analogues de la LHRH**

Entre autres molécules, la goséreline, dans une étude randomisée versus placebo portant sur 147 femmes avant la ménopause, a montré une réduction significative du nombre moyen de jours douloureux de 17,6 à 5,9 jours, soit 67% de réduction (12).

## 2/ Les traitements médicamenteux non hormonaux

Ce sont essentiellement les AINS et le paracétamol.

- Les AINS ne sont pas utilisés en France dans l'indication des mastalgies et ils n'en ont pas l'indication. Ils sont disponibles sous formes orales ou topiques sous formes de patch ou de gels, par exemple, l'ibuprofène ou le diclofénac (13). Leurs effets secondaires sont minimes. Ainsi l'application de gel de diclofénac sous forme de massage local dans les zones douloureuses du sein, a montré une efficacité supérieure au gel placebo et au gel d'ibuprofène (jusqu'à 80% des femmes sont soulagées) dans des essais randomisés et ce sans effet secondaire notable. Le bénéfice est observé à la fois pour les mastalgies cycliques et non cycliques. (13,14,15,16,17,18).
- Quant au paracétamol il pourrait logiquement être utilisé pour des durées courtes et ponctuelles mais il ne fait pas partie des prescriptions classiques des médecins français dans cette indication.

## Références

1. Greenblatt RB, Dmowski WP, Mhesh VB (1971) Clinical studies with an antigonadotrophin—danazol. *Fertil Steril* 22:102–112
2. Colak T, Ipek T, Kanik A, Ogetman Z, Aydin S. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg*. 2003 Apr;196(4):525-30. [PubMed: 12691925]
3. Sutton GL, O'Malley VP. Treatment of cyclical mastalgia with low dose short term danazol. *Br J Clin Pract*. 1986 Feb ;40(2):68-70. [PubMed: 3707831]
4. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med*. 2005 Dec;50(12):933-9. [PubMed: 16444894]
5. Shukla HS, Kumar S (1989) Benign breast disorders in nonwestern populations: Part II—benign breast disorders in India. *World J Surg* 13(6):746–749
6. Asch RH, Greenblatt RB (1971) The use of an impeded androgen danazol in the management of benign breast disorders. *Am J Obstet Gynecol* 127:130–134
7. Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE (1982) Controlled trial of the antigonadotrophin danazol in painful nodular benign breast disease. *Lancet* 1(8278) :928–931
8. Fentiman IS, Powles TJ. Tamoxifen and benign breast problems. *Lancet* 1987
9. Srivastava A, Mansel RE, Arvinda N (2007) Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Breast* 16(5) :503–512
10. Mansel RE, Dogliotti L. European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet*. 1990 Jan 27 ;335(8683) :190-3. doi: 10.1016/0140-6736(90)90278-d. PMID: 1967667.
11. Lopez-Rosales C, Aguilar-Guerrero JA, Garcia-Moreno L (1996) Treatment of premenstrual tension syndrome with lisuride maleate. *Gynecol Obstet Mex* 64:556–560
12. Mansel RE, Goyal A, Preece P, Leinster S, Maddox PR (2004) European randomized multicenter study of goserelin (Zoladex) in the management of mastalgia. *Am J Obstet Gynecol* 191(6):1942– 1949
13. Colak T, Ipek T, Kanik A, Ogetman Z, Aydin S. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg*. 2003 Apr ;196(4) :525-30.
14. Colak T, Ipek T, Kanik A Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgie treatment. *J Am Coll Surg* 2003; 196:525–530.
15. Goyal.A. Breast pain. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011:0812. Published 17 January 2011
16. Groen JW, Grosfeld S, Wilschut JA, Bramer WM, Ernst MF, Mullender MM. Cyclic and non-cyclic breast-pain: a systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 219:74–93. 95.
17. Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ* 2013;347: f3288.
18. Hafiz SP, Barnes NLP, Kirwan CC. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. *J Prim Health Care* 2018; 10:312–323.

### 3. Enfin à part : la chirurgie

La place de la chirurgie dans le traitement des mastalgies reste heureusement très limitée mais a été cependant étudiée. On ne pourrait l'envisager que dans les cas extrêmes résistants à toutes thérapeutiques dans un contexte d'effondrement permanente de la qualité de vie. Il s'agit d'une stratégie de dernier recours : seules 4 patientes d'un centre britannique ont subi une mastectomie pour mastalgies en 12 ans (1) et 12 femmes en 25 ans au Cardiff Mastalgia Clinic (2).

L'étude de Cardiff (2,3) a évalué l'efficacité de la chirurgie ainsi que la satisfaction des patientes après la chirurgie, pour les mastalgies sévères résistantes aux traitements, à partir d'un questionnaire adressé par voie postale. Il s'agit d'un travail rétrospectif à partir des dossiers de toutes les patientes ayant consulté le « Centre des Mastalgies » de l'Hôpital Universitaire du Pays de Galles à Cardiff depuis 1973. Les résultats ont montré que parmi les 1054 patientes venues consulter, 12 d'entre elles (1,2%) ont subi une intervention chirurgicale :

- 8 mastectomies sous-cutanées avec implants (3 bilatérales, 5 unilatérales),
- 1 mastectomie bilatérale simple
- 3 quadrantectomies (dont 1 mastectomie simple secondaire)

La durée médiane des symptômes précédant l'intervention était de 6,5 ans (intervalle de 2 à 16 ans). Les douleurs mammaires ont disparu pour 5 patientes (50%) après la chirurgie. Tandis que 3 femmes ont développé des coques capsulaires et 2 d'entre elles ont présenté des plaies infectées. La douleur a persisté chez les 2 patientes ayant subies une quadrantectomie sans mastectomie secondaire.

#### **En conclusion**

Même en cas de mastalgies importantes, la chirurgie n'est donc pas conseillée. Si la patiente insistait il est très conseillé d'envisager une étude sérieuse de sa détermination ainsi qu'une évaluation psychologique (4,5). Si cette stratégie devait être mise en œuvre elle devrait être considérée comme exceptionnelle. Les patientes doivent être informées des complications possibles inhérentes à la chirurgie reconstructive et surtout conscientes que dans 50% des cas leur douleur ne s'améliorera pas (3).

### **RETENIR :**

Aucune des stratégies hormonales mentionnées dans ce sous chapitre n'ont l'indication mastodynies en France. Elles ne sont pas prescrites dans notre pays. Les AINS n'ont pas l'indication et ne sont pas non plus utilisés. Quant à la chirurgie, si elle a été l'objet de quelques rares études peu convaincantes quant à son efficacité et à sa sécurité, elle n'est pas conseillée

## Références

1. Mansel RE, Hughes LE. Breast pain and nodularity. In: Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT, eds. Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management. 2nd ed. London : WB Saunders ; 2000 :95–121.
2. Davies EL, Cochrane RA, Stansfield K, Sweetland HM, Mansel RE. Is there a role for surgery in the treatment of mastalgia? Breast. 1999 Oct ;8(5) :285-8. doi: 10.1054/brst.1999.0065. PMID: 14965747.
3. Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. The long-term course of mastalgia. JR Soc Med 1998 ;91 :462–4.
4. Steinbrunn BS, Zera RT, Rodriguez JL (1997) Mastalgia: tailoring treatment to type of breast pain. Postgrad Med 102(5):183–184, 187-9,193-4
5. Gateley CA, Mansel RE (1991) Management of the painful and nodular breast. Br Med Bull 47(2) :284–294

## Les pratiques non conventionnelles à visée thérapeutiques

Comme nous l'avons vu les stratégies thérapeutiques hormonales des mastodynies cycliques posent un certain nombre de problèmes thérapeutiques car :

-La progestérone, la dydrogestérone, les progestatifs non ovario-bloquants administrés en phase lutéale ne sont guère efficaces, voir aggravent la symptomatologie

- Les macro progestatifs sont le plus souvent efficaces à dose anti-gonadotropes mais ils ne sont pas anodins car ils augmentent le risque de méningiomes voir peut-être de cancer du sein si administrés au long cours

-Les autres stratégies d'hormonothérapie ayant fait leurs preuves d'efficacité (tamoxifène, bromocriptine, danazol, analogues de la LHRH) ne sont pas dénués d'effets secondaires et de toutes façons n'ont pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France pour cette indication.

-Enfin certaines macros progestatives prescrits au long cours sont susceptibles de diminuer la masse osseuse (1).

C'est ici que le recours aux pratiques non conventionnelles à visée thérapeutiques (Les PNCAVT) peut rendre de grands services aux praticiens se retrouvant dans l'impasse.

## Les PNCAVT : de quoi s'agit ?

On les appelle aussi (5) les PSNC (Pratiques de Soins dites Non Conventionnelles) ou plus simplement encore « médecines alternatives », « médecines complémentaires », « médecines naturelles », ou encore « médecines douces » ...

Ces pratiques sont très diverses, tant par les techniques qu'elles emploient que par les fondements théoriques qu'elles invoquent. *Leur point commun est qu'elles ne sont ni reconnues au plan scientifique par la médecine conventionnelle, ni enseignées au cours de la formation initiale des professionnels de santé.*

L'ostéopathie, la chiropraxie, l'hypnose, la mésothérapie, l'auriculothérapie, l'acupuncture, l'homéopathie, les compléments alimentaires... en font partie (liste non exhaustive).

- La Cochrane Collaboration (2) en donne une définition voisine : C'est un « ensemble de systèmes, de moyens et de pratiques thérapeutiques différentes que celles qui dominent dans une culture ou une société à un instant donné. Cet ensemble inclut toutes les idées et pratiques permettant de prévenir, de traiter les maladies ou d'améliorer la santé et le bien-être. Les frontières entre le domaine des médecines alternatives et complémentaires et le système dominant ne sont pas toujours nets et arrêtés ».
- Pour l'OMS (3) les termes de « médecine complémentaire » et « médecine parallèle » (parfois également « médecine non-conventionnelle » ou « médecine alternative ») font référence à un vaste ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie de la tradition du pays même (sinon il s'agirait de médecines traditionnelles) ou ne sont pas intégrées à son système de santé prédominant.
- Enfin pour le National Center for Complementary and Alternative Medicine (4) ces thérapies complémentaires regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé qui ne sont habituellement pas considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle, à un endroit et à une période donnée. Ces thérapies peuvent être **complémentaires** (utilisées en compléments de la médecine conventionnelle) **ou alternatives** (utilisées à la place de la médecine conventionnelle). La notion de médecine **intégrative** désigne le recours simultané à la médecine conventionnelle et aux thérapies complémentaires.

Depuis 2010, la Direction Générale de la Santé (DGS) finance un programme pluriannuel d'évaluation des Pratiques de Soins Non Conventionnelles. Elle confie ainsi à l'Inserm ou à des sociétés savantes la réalisation d'évaluations et de revues de littérature scientifique internationale afin de repérer celles prometteuses et celles potentiellement dangereuses. Un avis complémentaire la Haute Autorité de santé (HAS) ou au Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) est ensuite demandé (5).

La connaissance des praticiens concernant ces différentes pratiques est incomplète voire nulle. Nos patientes doivent cependant être informées de l'utilité possible de certaines stratégies proposées à titre complémentaire de notre médecine conventionnelle, mais également mises en garde contre le risque de perte de chances lié à certaines d'entre elles. Si certaines de ces pratiques non conventionnelles ont

certainement une efficacité sur certains symptômes, elle est souvent insuffisamment ou non démontrée.

### *Les risques des PNCAVT*

En général donc nous ne les connaissons pas ou très peu mais nous devrions néanmoins ouvrir le dialogue avec nos patientes lorsqu'elles abordent le sujet avec nous. Les mettre en garde d'une éventuelle perte de chances si leur affection bénéficie de thérapeutiques scientifiquement validées, rechercher le risque de dérive sectaire, apprécier le risque de toxicité, d'interactions, (exemple le millepertuis et la contraception orale). Refuser de principe la discussion sous prétexte que « ce n'est pas scientifique » ou « qu'on n'y connaît rien » n'est pas la bonne attitude.

- Certaines pratiques n'ont pas d'efficacité mais...elles ne présentent pas non plus de risques pour la santé. Elles peuvent cependant entraîner une perte de chances pour les personnes qui seraient atteintes de maladies graves, comme le cancer par exemple, en retardant la prise en charge de la malade en médecine conventionnelle.
- Certaines pratiques peuvent avoir des effets nocifs pour la santé et doivent donc être systématiquement proscrites.
- Enfin les dérives sectaires dans le domaine de la santé sont de plus en plus nombreuses. Un certain nombre de thérapeutiques qui ne constituent pas, en elles-mêmes une dérive thérapeutique ou sectaire, peuvent dissimuler des intentions malveillantes, et s'accompagnent de diverses violences : physiques, sexuelles, psychologiques, négligences, escroqueries ... Ces nouvelles thérapeutiques, non encadrées, inquiètent car elles touchent des personnes fragilisées, notamment par leur maladie. Il est donc primordial que nous soyons informés et vigilants à ces dérives, que nous accompagnions nos patientes tout au long de leurs prise en charge (6). Le qualificatif « naturel » si galvaudé ne veut pas dire sans risque ni bien sûr être garant de l'efficacité d'un « traitement ».
- Nos Autorités de Santé nous rappellent que lorsqu'une pratique donnée n'a pas apporté de preuve scientifique de son efficacité, le terme de « médecine » doit être proscrit. De même il nous est rappelé que la mise en place d'une thérapeutique quelqu'elle soit ne peut se faire sans qu'un diagnostic précis n'ait été établi : seul un médecin, ayant les connaissances nécessaires, peut poser le diagnostic d'une affection donnée (5).

### *Les bénéfices des PNCAVT*

Il nous faut tout de suite aborder ici la notion importante de **placebo**. Le diagnostic d'une affection donnée étant posé, la première démarche du praticien est de bien distinguer les traitements dont l'efficacité est validée de ceux non validés scientifiquement. Et il faut comprendre qu'un traitement non validé peut s'avérer efficace soit parce qu'il a des vertus thérapeutiques réelles dont on n'a pas fait la

preuve soit *par effet placebo* (7). Qui plus est, son efficacité peut être le résultat d'une efficacité intrinsèque connue et validée mais encore potentialisée par un effet placebo. Et on peut, bien sûr se poser alors la question caricaturale suivante : l'effet placebo n'est-il finalement pas l'explication de l'action de toutes les thérapies complémentaires : la confiance qu'elles inspirent au patient n'intervient-elle pas davantage que la composition du produit ? (8,9).

La seule façon de nier l'effet placebo d'une pratique quelconque serait bien sûr de prouver que ces pratiques non conventionnelles ont une efficacité intrinsèque en se pliant aux exigences d'études randomisées versus placebo en double aveugle dans le cadre de structures accréditées dans le but d'effacer toute ambiguïté quant à leur légitimité.

Mais il s'agit de démarches coûteuses qui ne peuvent en général être réalisées que par l'industrie pharmaceutique ou d'autres structures possédant les budgets nécessaires : la plupart des pratiques non conventionnelles ne passeront jamais par le filtre scientifique de l'Evidence Base Medicine. Et si certaines études ont néanmoins été entreprises dans ce cadre elles restent souvent loin d'emporter la conviction car pas assez nombreuses et incluant un nombre des patients le plus souvent trop faible pour emporter la conviction.

Et Barton (10) souligne le peu d'études de bonne méthodologie ayant évalué les pratiques non conventionnelles par exemple dans le cadre des douleurs cancéreuses : *« l'hypnose, l'imagerie, les groupes de soutien, l'acupuncture ... semblent prometteurs, en particulier à court terme, mais aucune de ces pratiques ne peut être recommandée en raison du manque d'essais rigoureux. Les recherches futures devraient se concentrer sur des essais méthodologiquement solides pour déterminer l'efficacité potentielle de ces interventions »*. Cela dit, il convient de ne pas systématiquement considérer « l'absence de preuve comme la preuve de l'inefficacité » (6).

## **Un engouement irrésistible**

- Ces pratiques non conventionnelles sont de plus en plus prisées par les patients et parfois même au détriment de stratégies thérapeutiques validées et on doit s'y opposer alors fortement. Selon la Miviludes (Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires), 4 Français sur 10 font appel aux PNCAVT (pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique (11). Et 60 % des Français atteints de cancers y ont recours (12). Dans une étude américaine (13), les patientes atteintes d'un cancer gynécologique sont, parmi les autres malades du cancer, celles qui y ont le plus recours pour douleurs ou angoisses et dépressions.

## RETENIR :

Les stratégies thérapeutiques hormonales des mastodynies cycliques posent un certain nombre de problèmes d'efficacité et d'éventuels risques, alors que dans le même temps le recours aux PNCAVT séduit de plus en plus de patients. Ces thérapies peuvent être *complémentaires, alternatives ou intégratives*. Leur point commun est qu'elles ne sont ni reconnues au plan scientifique par la médecine conventionnelle, ni enseignées au cours de la formation initiale des professionnels de santé. Elles peuvent cependant s'avérer efficaces soit parce qu'elles ont des vertus thérapeutiques réelles dont on n'a pas fait la preuve soit *par effet placebo*.

## Références

1. O. Graesslin, Contraception hormonale et masse osseuse, La Lettre du Gynécologue - n° 279 - février 2003
2. [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)
3. Organisation Mondiale de la Santé. [www.who.int/fr/](http://www.who.int/fr/)
4. The National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). <https://www.nccih.nih.gov/>
5. Site du Ministère des solidarités et de la Santé, Les pratiques de soins non conventionnelles, Médecines complémentaires / alternatives / naturelles <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>
6. Association Francophone des soins oncologiques de support. <https://www.afsos.org/>
7. Véronique Suissa. Évaluation de l'impact des médecines complémentaires et alternatives (MCA) chez les patients atteints de cancer. Thèse en vue de l'obtention du Doctorat de Psychologie clinique 13/09.2017
8. Bontoux D., Couturier D. et Menkès C-J. (2013). Thérapies complémentaires-acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi - leur place parmi les ressources de soins. Rapport du 5 mars 2013. Académie Nationale de Médecine, Paris
9. Dilhuydy J.M. (2005). Les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : traitements inévalués ou pratiques inévaluées. 27èmes journées de la SFSPM, Deauville, p 413
10. Bardia A, Barton DL, Prokop LJ, Bauer BA, Moynihan TJ. Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: a systematic review. J Clin Oncol 2006 ;24(34):5457-64.
11. Miviludes. Guide Santé et dérives sectaires. La Documentation française 2012. 200 pages <https://www.derives-sectes.gouv.fr/>
12. Brugirard M, Rodrigues MJ, Barthélémy P et al. Abstracts of the 2011 International MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology) Symposium. June 23-25, 2011. Athens, Greece. Support Care Cancer 2011;19(Suppl 2): abstr. 691-S304.
13. Eschiti VS. Complementary and alternative modalities used by women with female-specific cancers. Holist Nurs Pract 2008 ;22(3) :127-38

## Mastodynies cycliques : les traitements non conventionnels

*« L'absence de preuves d'efficacité n'est pas la preuve de l'absence d'efficacité. Si le bénéfice des pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique ne peut être attribué qu'à un effet placebo, il n'en resterait pas moins un bénéfice (1,4) ».*

Cette phrase témoigne de bon sens dans le contexte des douleurs mammaires cycliques, douleurs ne s'accompagnant d'aucune anomalie organique dans la majorité des cas. Non seulement la panacée thérapeutique n'existe pas ici mais certains traitements validés comportent selon les femmes une balance bénéfices/risques négative. Espérer soulager 30 à 60% de nos patientes fusse-t-il *par effet placebo* ne devrait pas nous heurter dans ce contexte même si ce n'est pas notre culture.

Proposer une stratégie non conventionnelle dont on sait par ailleurs l'absence de risque reste une démarche éthique : notre métier a pour but de soulager ces femmes sans les exposer à des effets secondaires voire à des complications iatrogènes.

Nous allons passer en revue les principales études non conventionnelles consacrées à ce symptôme. Comme déjà dit plus haut elles peinent le plus souvent à démontrer une efficacité intrinsèque (2) même si elles ont le mérite d'exister et ont été développées pour certaines dans un cadre méthodologique scientifiquement acceptable. Comme on va le lire ci-dessous, beaucoup d'entre elles (parmi celles randomisées versus placebo) ne se différencient pas du placebo.

Elles seront le plus souvent utilisées en « alternatives » ou en « intégratives » avec les traitements validés dans cette indication. Les pratiques couramment utilisées en France sont l'acupuncture, l'ostéopathie, l'homéopathie, les phytothérapies, les compléments alimentaires (1,3). Les premiers signes éventuellement positifs retrouvés dans certaines études pilotes (hypnose, acupuncture, homéopathie, lin, etc.) devraient inciter à la réalisation d'études à plus large échelle mais cela n'est le plus souvent pas réalisable en raison probablement des contraintes économiques de telles études.

### **L'acupuncture**

L'étude chinoise de H. Lü est intéressante (5) : parmi 120 femmes souffrant de mastodynies cycliques 64 sont randomisées pour un traitement par acupuncture abdominale et 57 pour un traitement dit de routine (médecine traditionnelle chinoise). Une échelle visuelle analogique (EVA) des principaux symptômes et un score OMS de qualité de vie ont été utilisés pour évaluer l'efficacité clinique des deux groupes avant et après le traitement. Résultats : les scores de l'EVA et de la qualité de vie du score OMS ont montré une amélioration significative statistique dans les deux groupes (tous deux  $P < 0,05$ ), indiquant que les deux traitements peuvent à la fois soulager efficacement la douleur et améliorer la qualité de vie. Le taux d'efficacité totale est de 84,4% (54/64) dans le groupe « acupuncture abdominale » : ce résultat est plus élevé que celui observé dans le groupe « traitement de routine » (68,4% = 39/57) ( $p < 0,01$ ). Enfin l'acupuncture abdominale s'est révélée le traitement optimal pour celle dont la douleur était modérée ( $P < 0,05$ ).

Une autre étude (6) évalue aussi l'acupuncture mais cette fois ci pour les mastodynies non cycliques. Parmi 37 femmes venues consulter en sénologie entre avril 2003 et janvier 2009, 22 ont terminé quatre séances d'acupuncture sur une durée de 2 semaines. La réponse au traitement a été évaluée à l'aide des questionnaires sur la douleur mammaire, sur la qualité de vie (QOL) et avec Cleeland Brief Pain Inventory (BPI). Les données ont été colligées au départ, à la fin du traitement et trois mois après le traitement. La douleur, décrite comme lancinante et forte a diminué de manière significative après l'acupuncture ( $p = 0,04$  et  $p = 0,03$ , respectivement). Après le traitement, les scores de douleur (sur l'échelle BPI à 10 points) ont diminué en moyenne de 3,5 points pour la plus forte douleur du mois précédent ( $p = 0,001$ ), de 2,7 points pour la douleur moyenne ( $p < 0,001$ ) et de 2,3 points d'interférence de la douleur ( $p = 0,002$ ). Le pourcentage de patientes rapportant une diminution cliniquement significative de 2 points entre le départ et la fin du traitement comprenait 67% (12/18) pour la plus forte douleur, 65% (11/17) pour la douleur moyenne et 56% (10/18) pour l'interférence de la douleur. Les données sur la qualité de vie n'ont montré aucune amélioration des mesures de la qualité de vie (bien-être mental, physique, émotionnel, social ou spirituel).

### **L'homéopathie**

Il s'agit d'une étude Française (7) : 23 femmes (âge moyen : 39,7 ans) souffrant de SPM depuis au moins 3 mois ont reçu un traitement homéopathique pour 87% d'entre elles (Folliculinum) suivi de Lachesis mutus (52,2%).

Les symptômes du SPM les plus courants (modérés ou sévères) à l'inclusion étaient : *irritabilité*, *agressivité* et *tension* (87%), *mastodynies* (78,2%) et prise de poids et ballonnements abdominaux (73,9%) ; les symptômes les plus courants lors du suivi à 3 et 6 mois étaient : *irritabilité*, *agressivité* et *tension* (39,1%), prise de poids et ballonnements abdominaux (26,1%) et *mastodynies* (17,4%). Le score global moyen d'intensité des symptômes était de 13,7 à l'inclusion et de 6,3 au suivi. La diminution moyenne du score (7,4) était statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ). Vingt et une femmes ont indiqué que leur qualité de vie s'était également améliorée de manière significative (91,3% ;  $p < 0,0001$ ). Cette étude aurait cependant mérité une méthodologie plus convaincante.

### **Les graines de lin**

Une étude canadienne randomisée en double aveugle versus placebo (8) a analysé les effets des graines alimentaires de lin chez 116 femmes souffrant de mastodynies cycliques sévères. Les femmes du groupe « traitement » ont reçu 25 g de graines de lin par jour et ont été suivies jusqu'à quatre cycles menstruels. Bien que la douleur mammaire ait été atténuée dans les deux groupes, elle a connu une amélioration bien plus importante dans le groupe « graines de lin. Cette étude publiée en 2000 comporte un nombre de patientes conséquent et sa méthodologie est exemplaire : d'autres études sur le même sujet et menées avec la même méthodologie seraient les bienvenues.

## **Le vitex agnus-castus** (ou *baies de gattilier*, arbre au poivre)

Il s'agit d'un traitement populaire à base de plante traditionnelle. Cette plante a surtout été étudiée dans le cadre du SPM. Une revue de la littérature fait le point (9). L'objectif de cette revue systématique était d'évaluer les preuves de l'efficacité et d'innocuité des extraits de Vitex à la lecture d'essais contrôlés randomisés. Huit bases de données ont été consultées en utilisant les noms latins et communs du Vitex en tant qu'agent exclusif. La qualité méthodologique a été évaluée en fonction du risque de biais Cochrane et des échelles de Jadad, ainsi que de l'élaboration proposée de CONSORT pour interpréter les essais à base de phytothérapies. Treize essais contrôlés randomisés ont été identifiés et douze ont été inclus dans cette revue, *dont huit ont porté sur le syndrome prémenstruel*. Dans ce contexte, sept des huit essais ont montré que les extraits de Vitex étaient plus efficaces que le placebo (5 études sur 6), à la pyridoxine (1 étude) et à l'oxyde de magnésium (1 étude). Les événements indésirables avec Vitex ont été légers et peu fréquents. La qualité méthodologique des études incluses variait, mais était généralement de «moyenne à élevée». On remarque cependant que cette revue comporte un certain nombre de limites parmi lesquelles la petite taille des échantillons de certaines études, l'hétérogénéité des affections traitées et les posologies des traitements. Cependant malgré certaines limites méthodologiques, les résultats d'essais contrôlés randomisés à ce jour suggèrent des propriétés intéressantes pour les extraits de Vitex dans le traitement du syndrome prémenstruel.

Un essai randomisé en double aveugle versus placebo (35) qui s'intéresse spécifiquement cette fois aux douleurs mammaires, ayant inclus 97 femmes souffrant de mastodynies cycliques pendant au moins 5 jours, a étudié l'efficacité d'une solution contenant un extrait de Vitex agnus castus (VACS). L'intensité des mastalgies a été enregistrée une fois par cycle à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) au cours du cycle précédent et pendant le traitement (3 cycles ; 2 x 30 gouttes / jour), Après un ou deux cycles de traitement, la diminution moyenne de l'intensité de la douleur (mm, EVA) était de 21,4 mm / 33,7 mm chez les femmes sous VACS (n = 48) et de 10,6 mm / 20,3 mm avec placebo (n = 49). Les différences des valeurs VAS pour le groupe Vitex Agnus castus étaient significativement plus importantes que celles avec le placebo ( $p = 0,018$ ;  $p = 0,006$ ). Après trois cycles, la réduction moyenne du score EVA pour les femmes sous VACS était de 34,3 mm : une réduction « à la limite de la significativité » ( $p = 0,064$ ) sur les tests statistiques par rapport au placebo (25,7 mm). Il n'y avait pas de différence dans la fréquence des événements indésirables entre les deux groupes (VACS: n = 5; placebo: n = 4).

Vitex Castus pourrait être efficace dans le traitement des mastodynies cycliques en inhibant la libération de prolactine en excès en bloquant les récepteurs Dopamine-2 Ihypophysaires. Dans la revue de la littérature de Carmichael examinant les données d'études randomisées ou non, l'efficacité et l'innocuité d'A.Castus, sont examinées de manière systématique. Les auteurs concluent « il est probable qu'A.Castus puisse être considéré comme un agent phyto-thérapeutique alternatif efficace dans le traitement de la mastalgie (36) »

## La caféine

La caféine aurait la propriété de potentialiser, voire de créer des mastalgies cycliques et non cycliques. Il a été supposé qu'une sur-stimulation des cellules mammaires peut se produire en raison de l'interférence avec la dégradation de l'adénosine triphosphate. Un régime sans méthylxanthine (caféine, théophylline et théobromine) présentes dans le café, le thé, les colas et le chocolat aurait donc un intérêt dans ce contexte.

En fait l'intérêt pour la caféine supposée « agent potentiel » des mastodynies mais aussi des affections fibrokystiques est ancien et avait été rapporté par deux études observationnelles réalisées par Minton (11,12). Dans ces deux études 85% des femmes qui se sont abstenues de méthylxanthine pendant un période de 8 semaines ou plus, ont pu constater la résolution des signes et des symptômes de mastalgies. Ce n'est pas l'avis d'Emster (10) : 58 femmes sont encouragées soit à s'abstenir d'aliments et de boissons contenant de la méthylxanthine, soit à continuer leur consommation habituelle. Lors de la visite initiale, les antécédents socio- médicaux de chaque patiente et leurs habitudes de consommation de méthylxanthine ont été obtenus par interview. Les données de l'examen clinique mammaire ont été notées sur une échelle de 0 à 4 pour chaque quadrant des deux seins. Lors de la visite de suivi, environ 4 mois plus tard les auteurs notent certes une réduction statistiquement significative des éléments cliniquement palpables du sein dans le groupe abstinent par rapport aux témoins. Mais ils estiment que l'amélioration absolue était mineure tant du point de vue clinique que de l'imagerie (mammographies).

Finalement cet effet supposé est loin d'être consensuel dans la littérature consacrée à ce sujet et soit en raison d'un manque de méthodologie sérieuse soit en raison de résultats contradictoires entre les études, l'idée que l'abstention de caféine pourrait être de nature à soulager les femmes mastodyniques ne semble plus pertinente aujourd'hui (10, 13,14,15,16,17,18).

## La vitamine E

Trois études versus placebo ont été réalisées mais aucune n'a montré de supériorité par rapport au placebo. Dans la première étude (19), on a demandé à 50 patientes si leurs douleurs mammaires étaient améliorées, pire ou inchangée après 2 à 3 mois de thérapie : chaque groupe, 40% ont déclaré amélioration.

Le deuxième essai n'a pas évalué les douleurs mammaires et n'a trouvé aucune amélioration de la nodularité (20).

Le troisième essai (21) n'a trouvé aucune amélioration de la nodularité ou de la densité mammaire à l'imagerie et, même si une plus grande proportion de femmes le groupe vitamine E a signalé une amélioration de la sensibilité des seins, les chiffres n'étaient pas statistiquement significatifs. Par contre attention : une méta-analyse (22) montre que l'utilisation à long terme de vitamine E peut augmenter le risque d'AVC hémorragique (RR = 1,22, intervalle de confiance à 95% 1-1,48)

## **La vitamine B6**

Dans des études non contrôlées (23,24) la vitamine B6 a été proposée en traitement des mastalgies cycliques avec des résultats mitigés. Un petit essai (25) randomisé en double aveugle versus placebo (n = 42), montre que la vitamine B6 ne réussit pas à améliorer considérablement la symptomatologie à une dose de 200 mg par rapport à un placebo.

## **L'Huile d'onagre (Evening Primrose Oil)**

L'huile d'onagre (EPO) est un acide gras essentiel polyinsaturé issu d'une fleur, qui contient de l'acide gamma-linolénique (GLA), un précurseur de la prostaglandine E1. Son mécanisme d'action n'est pas clair, les femmes atteintes de mastalgies cycliques auraient de faibles niveaux de métabolites GLA dans le plasma.

Toutes les études à l'appui de l'huile d'onagre (EPO) ont été réalisées dans 2 centres : au Pays de Galles et en Ecosse. Deux études ont été publiées (26,27).

Les patientes ayant au moins 6 mois d'antécédents de cycles ou les mastalgies non cycliques ont été randomisées pendant 3 mois dans le groupe EPO ou dans le groupe placebo et suivies ensuite 3 mois supplémentaires, toutes avec EPO en ouvert. Les mastalgies non cycliques n'ont montré aucune réponse à l'EPO. Les patientes présentant des mastodynies cycliques ont exprimé une amélioration significative de la douleur après 3 mois sous EPO, mais pas sous placebo. L'intensité des douleurs est revenue à sa valeur initiale à 6 mois, malgré la poursuite du traitement EPO dans les 2 groupes. Le groupe placebo n'a montré aucune réduction de la douleur quand il a été traité en « croisement » avec EPO en ouvert.

Trois études randomisées, contrôlées par placebo, en double aveugle (28-30) n'ont montré aucune efficacité de l'EPO dans le traitement des mastalgies cycliques. La première (28) utilisait une dose non standard d'EPO (3 g par jour) et uniquement administrée pendant la phase douloureuse. La deuxième étude, un essai croisé contrôlé par placebo (29) a randomisé 27 femmes avec syndrome prémenstruel (SPM) en double aveugle : la douleur est restée comparable dans les deux bras du de l'essai, avant et après le croisement. La troisième étude (30) a également inclus des patientes SPM. Après un premier cycle sans traitement 38 femmes ont reçu soit 3 mois d'EPO soit un placebo. L'EPO n'a eu aucun effet sur la douleur mammaire.

Les 2 dernières études sont méthodologiquement rigoureuses et ont utilisé une dose standard et une durée suffisante d'EPO. Cependant, ils peuvent ne pas être extrapolables à toute la population de mastalgie car les patientes ont été sélectionnées dans un groupe pré ménopausique réputé souffrir de SPM.

Enfin une étude randomisée multicentrique versus placebo a conclu que l'efficacité de l'acide gamma-linolénique était similaire à celle du placebo, que des vitamines anti-oxydantes aient été ajoutées ou non (31). Il a été utilisé dans le traitement de la mastalgie jusqu'en octobre 2002, date à laquelle il a été retiré de la prescription par la Drug Control Agency du Royaume-Uni.

## Les graisses alimentaires

Parmi les théories expliquant le mécanisme de développement des mastodynies cycliques celle faisant référence au métabolisme des lipides est parfois avancée (32,33). Une petite étude contrôlée (34) randomisée en simple aveugle (n =21) ayant évalué l'effet d'un régime pauvre en graisses pendant 6 mois (15% d'énergie provenant des graisses) chez des femmes présentant des mastalgies cycliques sévères retrouve une diminution de la sensibilité et la nodularité chez 6 patients sur 10 dans le groupe d'intervention.

## Les isoflavones

Un essai randomisé versus placebo en double aveugle (34) explore l'efficacité des isoflavones dans le contexte des mastodynies cycliques chez 12 femmes recevant soit 40 mg soit 80 mg d'isoflavones et 6 recevant un placebo.

Neuf des 12 femmes sous traitement ont eu une amélioration notable de leur douleur et seulement deux sur six sous placebo. La réduction de la douleur était de 13% pour le placebo, 44% pour 40 mg d'isoflavones par jour et 31% pour 80 mg par jour.

Il s'agit du premier essai clinique explorant l'effet des isoflavones sur les mastalgies cycliques.

## La camomille (syn. Chamomilla recutita L., Matricaria chamomilla L.).

C'est une plante médicinale bien connue, largement utilisée et bien documentée. Des études ont montré qu'elle contient les composés phytochimiques suivants : flavonoïdes et autres composés phénoliques, huile essentielle, polysaccharides, acides aminés, acides gras et éléments minéraux (37,38).

Ces différentes classes de composants bioactifs jouent des rôles biologiques tels que l'activité antioxydante, l'activité anticancéreuse, l'activité anti-inflammatoire et la prévention de l'ostéoporose (39,40).

Certains composants flavonoïdes de la camomille possèdent différents effets pharmacologiques sur le système nerveux central en interagissant avec les neurotransmetteurs et le système neural, comme les GABAergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques qui peuvent induire une action de sédation, anxiolytique et antidépressive (41,42).

L'efficacité clinique de la camomille sur les dysménorrhées, le syndrome prémenstruel et les mastalgies cycliques a également été étudiée (31).

Un essai clinique (42), randomisant en double aveugle 90 étudiantes souffrant de SPM (symptômes physiques et émotionnels) a comparé les effets de l'extrait de camomille et de l'acide méfénamique (AM). Elles ont été divisées en 2 groupes, chacune recevant soit une capsule de camomille à 100 mg, soit une capsule d'acide méfénamique 250 mg trois fois par jour. (NB : Ponstyl® en France a seulement les indications dysménorrhées, ménorragies, douleurs légères à modérées).

La réduction de l'intensité des symptômes d'origine émotionnelle était significativement plus élevée chez les utilisatrices d'extrait de camomille ( $30,1 \pm 26,6$  et  $33,4 \pm 25,3\%$ ) que chez celles utilisant l'AM ( $11,6 \pm 25,7$  et  $10,7 \pm 26,8\%$ ) après deux cycles d'intervention ( $p < 0,001$ ). Mais la réduction de l'intensité des symptômes physiques (dont les mastalgies) n'était pas significativement différente ( $p > 0,05$ ) entre les 2 groupes. La consommation de camomille semble être plus efficace que l'AM pour soulager l'intensité des douleurs psychologiques associées au SPM.

Une étude récente (43) a été réalisée afin de déterminer l'efficacité de la camomille sur le contrôle de la douleur des mastalgies cycliques. Cet essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle a été mené sur 60 patientes. Elles ont été réparties au hasard en deux groupes : camomille (n = 30) et placebo (n = 30). Les critères d'évaluation principaux étaient : (1) l'évaluation de l'échelle visuelle analogique (EVA) et (2) l'évaluation du tableau de la douleur mammaire (BPC) 8 semaines après l'intervention initiale. Toutes les participantes ont été invitées à prendre cinq gouttes trois fois par jour pendant deux mois consécutifs. Une baisse significative par rapport aux données de départ a été observée dans les deux groupes (camomille et placebo) après deux mois ( $p < .0001$  et  $p = .048$ , respectivement) et entre deux groupes ( $p = .007$ ). Les effets secondaires ont été négligeables.

### **ENFIN, NOTONS CETTE REVUE CONCERNANT DE NOMBREUSES PLANTES**

Niazi enfin, dans une revue exhaustive et récente de la littérature (44), retrouve que très nombreuses plantes semblent apporter un bénéfice pour soulager les mastodynies cliniques. Tous les articles transversaux et de synthèse sur le traitement à base de plantes des mastalgies jusqu'en novembre 2018 ont été étudiés dans ce travail ayant pour mots clés de recherche : « Douleurs cycliques, sein, traitement, thérapeutique, thérapie, essai clinique, à base de plantes, médicament, mastalgie et tous les termes probables, dans les bases de données nationales et internationales SID, Iran Medex, Magiran, PubMed, Bibliothèque Scopus, Medline, Science direct et Cochrane, en persan et en anglais ». 19 articles d'essais cliniques parmi les 45 articles disponibles (et une taille d'échantillon d'environ 1987 cas) ont été inclus dans la revue. Les résultats ont montré que les mastodynies pouvaient être améliorées par *nigella sativa*, *vitex agnus-castus*, curcumin, *hypericum perforatum*, *citrus sinensis*, les germes de blé et *ginkgo biloba*. La plupart des plantes médicinales possédant des composés antioxydants aux propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, montrent une diminution de la douleur.

## Références

1. S. Träger, Mastodynies et pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique, *La Lettre du Sénologue* • No 64 - avril-mai-juin 2014
2. Bardia A, Barton DL, Prokop LJ, Bauer BA, Moynihan TJ. Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2006 ;24(34) :5457-64.
3. Wong-Kim E, Merighi JR. Complementary and alternative medicine for pain management in U.S.- and foreign-born Chinese women with breast cancer. *J Health Care Poor Underserved* 2007;18(4 Suppl):118-29.
4. Träger S et al. Référentiel "Places des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support". Association francophone pour les soins oncologiques de support, 2012.
5. Lü H, Zhou W, Li RW, Cao LJ, Li SW. Clinical efficacy observation on abdominal acupuncture for cyclomastopathy. *Zhongguo Zhen Jiu* 2013 ;33(9) :843-6.
- (6) Thicke LA, Hazelton JK, Bauer BA et al. Acupuncture for treatment of noncyclic breast pain: a pilot study. *Am J Chin Med* 2011 ;39(6) :1117-29.
7. Danno K, Colas A, Terzan L, Bordet MF. Homeopathic treatment of premenstrual syndrome: a case series. *Homeopathy* 2013;102(1):59-6
8. Goss PE, Li T, Theriault M, Pinto S, Thompson L. Effect of dietary flaxseed in women with cyclical mastalgia. *Breast Cancer Res Treat* 2000 ;64 :49.
9. Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013 ;79(7) :562-75
10. Ernster VL, Mason L, Goodson WH III, Sickles EA, Sacks ST, et al. Effects of caffeine-free diet on benign breast disease: a randomized trial. *Surgery* 1982 ;91(3) : 263–7.
11. Minton JP, Foecking MK, Webster DJ, Matthews RH. Caffeine, cyclic nucleotides, and breast disease. *Surgery* 1979; 86:105–9.
12. Minton JP, Abou-Issa H, Reiches N, Roseman JM. Clinical and biochemical studies on methylxanthine-related fibrocystic breast disease. *Surgery* 1981 ;90(2) :299–304.
13. Marshall J, Graham S, Swanson M. Caffeine consumption and benign breast disease: a case-control comparison. *Am J Public Health* 1982;72(6):610–2.
14. Lawson DH, Jick H, Rothman KJ. Coffee and tea consumption and breast disease. *Surgery* 1981;90(5):801–3.
15. Odenheimer DJ, Zunzunequi MV, King MC, Shipler CP, Friedman GD. Risk factors for benign breast disease: a case-control study of discordant twins. *Am J Epidemiol* 1984;120(4):565–71.
16. La Vecchia C, Franceschi S, Parazzini F, Regallo M, Decarli A, Gallus G, et al. Benign breast disease and consumption of beverages containing methylxanthines. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(5):995–1000.
17. Parazzini F, La Vecchia C, Riundi R, Pampallona S, Regallo M, Scanni A. Methylxanthine, alcohol-free diet and fibrocystic breast disease: a factorial clinical trial. *Surgery* 1986; 99(5):576–81.
18. Russell LC. Caffeine restriction as initial treatment of breast pain. *Nurse Pract* 1989; 14:36–37.
19. London RS, Sundaram GS, Murphy L, Manimekalai S, Reynolds M, Goldstein PJ. « The effect of vitamin E on mammary dysplasia: a double-blind study », *Obstet Gynecol*, vol. 65, 1985, p. 104–6.

20. Ernster VL, Goodson WH, Hunt TK, Petrakis NL, Sickles EA, Miike R. « Vitamin E and benign breast "disease": a double-blind, randomized clinical trial », *Surgery*, vol. 97, n° 4, 1985, p. 490–4.
- 21 Meyer EC, Sommers DK, Reitz CJ, Mentis H. « Vitamin E and benign breast disease », *Surgery*, vol. 107, n° 5, 1990, p. 549–51.
22. Shurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2010;341:c5702– 1315. doi: 10.1136/c5702
23. McFayden I.J., Forrest A.P., Chetty U., Raab. G. « Cyclical breast pain – some observations and the difficulties in treatment », *Br J Clin Pract*, vol. 46, n° 3, 1992, p. 161–4.
24. Wetzig NR. « Mastalgia: a 3-year Australian study », *Aust N Z J Surg*, vol. 64, 1994, p. 329–31.
25. Smallwood J, Ah-kye D, Taylor I. « Vitamin B6 in the treatment of pre-menstrual mastalgia », *Br J Clin Pract*, vol. 40, n° 12, 1986, p. 532–3.
26. Preece PE, Hanslip JI, Gilbert L, Walker D, Pashby NL, Mansel RE et coll. « Evening primrose oil (efamol) for mastalgia », dans: Horrobin DF, éditeur, *Clinical uses of essential fatty acids*, Montréal: Eden Press, 1982, p. 147–54.
27. Mansel RE, Pye JK, Hughes LE. « Effects of essential fatty acids on cyclical mastalgia and non-cyclical breast disorders », dans: Horrobin DF, éditeur, *Omega-6 essential fatty acids: pathophysiology and roles in clinical medicine*, New York: Wiley-Liss, 1990, p. 557–67.
28. Puolakka J, Makarainen L, Viinikka L, Ylikorkala O. « Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors », *J Reprod Med*, vol. 30, n° 3, 1985, p. 149–53.
29. Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren B-M. « Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome », *Obstet Gynecol*, vol. 81, 1993, p. 93–8.
30. Khoo SK, Munro C, Battistutta D. « Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome », *Med J Aust*, vol. 153, 1990, p. 189–92.
31. Goyal A, Mansel RE. Une étude multicentrique randomisée sur l'acide gamoléniq (Efamast) avec et sans vitamines et minéraux antioxydants dans la gestion de la mastalgie. *Breast J* 2005; 11: 41–47.
32. Sharma AK, Mishra SK, Salila M et al. Cyclical mastalgia: Is it a manifestation of aberration in lipid metabolism? *Indian J Physiol Pharm* 1994; 38:267–27
33. Goodwin PJ, Miller A, Del Guidice ME, Singer W, Connelly P, Knox Ritchie JW. « Elevated high-density lipoprotein, cholesterol and dietary fat intake in women with cyclic mastalgia », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, 1998, p. 430–7.
34. D.M. Ingramaf, C.Hicklinga, L. Westb, L.J. Mahea, P.M.Dunbara, A double-blind randomized randomized trial of isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia, *The Breast*, Volume 11, Issue 2, April 2002, Pages 170-174
35. Tschudin S, Huber R. « Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study », *Breast*, vol. 8, 1999, p. 175–181.
36. Carmichael AR. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008 Sep;5(3):247-50. doi: 10.1093/ecam/nem074. PMID : 18830450 ; PMCID: PMC2529385.
37. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of Chamomile Tea (*Matricaria recutita* L) *Phyther. Res*. 2006; 20:519–30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Petronilho S, Maraschin M, Coimbra MA, Rocha SM. In vitro and in vivo studies of natural products: A challenge for their valuation The case study of chamomile (*Matricaria recutita* L) Ind. Crops Prod. 2012;40:1–12. [[Google Scholar](#)]
39. Cvetanović A, Švarc-Gajić J, Zeković Z, Savić S, Vulić J, Mašković P, Četković G. Comparative analysis of antioxidant, antimicrobiological and cytotoxic activities of native and fermented chamomile ligulate flower extracts. *Planta*. 2015; 242:721–32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Kassi E, Papoutsis Z, Fokialakis N, Messari I, Mitakou S, Moutsatsou P. Greek plant extracts exhibit selective estrogen receptor modulator (SERM)-like properties. *J. Agric. Food Chem.* . 2004 ;52 :6956–61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Sharifi F, Simbar M, Mojab F, Majd HA. Comparison of the effects of *Matricaria chamomila* (Chamomile) extract and mefenamic acid on the intensity of premenstrual syndrome. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2014; 20:81–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Shari f F, et al. Comparison of the effects of *Matricaria chamomila* (Chamomile) extract and mefenamic acid on the intensity of premenstrual syndrome. *Complementary therapies in clinical practice*. 2014;20(1):81-8. Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study. *European journal of clinical pharmacology*. 2013 ;69(2) :269-77.
43. Saghafi N, Rkhshandeh H, Pourmoghadam N, Pourali L, Ghazanfarpour M, Behrooznia A, Vafisani F. Effectiveness of *Matricaria chamomilla* (chamomile) extract on pain control of cyclic mastalgia: a double-blind randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Jan;38(1):81-84. doi: 10.1080/01443615.2017.1322045. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29072514.
- (44). Niazi A, Rahimi VB, Hatami H, Shirazinia R, Esmailzadeh-Dizaji R, Askari N, Askari VR. Effective Medicinal Plants in the Treatment of the Cyclic Mastalgia (Breast Pain): A Review. *J Pharmacopuncture*. 2019 Sep;22(3):131-139. doi: 10.3831/KPI.2019.22.017. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31673442; PMCID: PMC6820470.

## Curcuma et Arnica

2 composés ont particulièrement attiré notre attention quant à leurs propriétés anti inflammatoires et antalgiques potentielles dans le cadre des mastalgies cycliques.

### 1. Le Curcuma

Un polyphénol jaune, ingrédient principal de Curcuma, scientifiquement appelé diferuloylmethane, est classé comme un composé antioxydant et anti-inflammatoire. Son effet antioxydant est égal à ceux des vitamines E et C. Il possède une activité inhibitrice des prostaglandines et il est traditionnellement utilisé pour améliorer la symptomatologie de nombreuses affections (1,2) : pour le traitement de l'inflammation mais aussi du diabète, des tumeurs, des maladies des systèmes, cardiovasculaire, respiratoire, nerveux, *et aussi pour la peau*, le foie, l'os et la ménopause. Dans l'étude de Khayat randomisée versus placebo (3) 70 femmes souffrant de mastalgies sont réparties en deux groupes : curcumine ou placebo. Les patientes ont reçu deux capsules par jour pendant : 7 jours avant les règles et 3 après pendant 3 cycles. Le curcumine est plus efficace à réduire les symptômes que le placebo pendant les 3 cycles ( $p = 0,001$ ) [3].

A ce stade il est intéressant de rechercher si ce composé peut soulager les mastodynies cycliques *en applications cutanées*. Nous avons retrouvé 3 études randomisées versus placebo explorant l'impact anti-inflammatoire de Curcuma appliqué en topique sur la peau.

1-L'étude randomisée versus placebo de ASADA (4) explore l'effet anti-inflammatoire cutané de Curcuma en mesurant les niveaux de cytokine pro-inflammatoires dans les kératinocytes irradiés aux ultraviolets B en présence ou en l'absence d'une solution d'eau de Curcuma. Les effets de la solution de Curcuma sur la production d'hyaluronane (acide hyaluronique) dans les kératinocytes ont également été déterminés.

Dans cet essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, 47 participants en bonne santé ont été suivis pendant 8 semaines avec des apports quotidiens de la solution sans Curcumine (placebo) ou avec Curcuma. La teneur en eau et la perte d'eau transépidermique sur le visage et la dose minimale d'érythème dans le dos après irradiation aux ultraviolets B ont été évaluées toutes les 4 semaines.

Résultats : la solution de Curcuma a inhibé de manière significative les augmentations du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  et de l'interleukine  $1\beta$  induites par les ultraviolets B aux niveaux de l'ARNm et des protéines. Elle a également augmenté de manière significative la production d'acide hyaluronique à partir des kératinocytes non stimulés. Dans le groupe Curcuma les augmentations de la teneur en eau du visage par rapport à la valeur initiale étaient significativement plus importantes que dans le groupe placebo aux semaines 4 et 8. Il n'y avait aucune différence significative dans la perte d'eau trans-épidermique et la dose minimale d'érythème entre les groupes.

Cet essai confirme les propriétés *anti-inflammatoires* et l'augmentation de la production d'acide hyaluronique dans la peau induites par le Curcuma.

2-L'étude randomisée versus placebo de Bahraini (5) étudie un extrait de curcuma afin d'en explorer la possible propriété de modulation immunitaire ainsi que son effet anti inflammatoire sur le psoriasis du cuir chevelu. Le psoriasis est, on le sait, une maladie cutanée inflammatoire chronique auto-immune et récurrente avec une base génétique solide. Bahraini, en considérant que le curcuma (*Curcuma longa L.*) présente des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antioxydantes et antinéoplasiques, entreprend une étude dans le cadre du psoriasis en se basant sur l'activité inhibitrice potentielle de la molécule sur les canaux potassiques dans les cellules T qui joue un rôle clé dans cette affection. 40 patients atteints de psoriasis léger à modéré du cuir chevelu qui remplissaient les critères d'inclusion ont été répartis au hasard en deux groupes. Le premier groupe a appliqué une solution au curcuma deux fois par jour pendant 9 semaines, tandis que l'autre groupe a reçu un placebo appliqué de la même manière. Les patients ont été évalués avant toute application puis, 3, 6 et 9 semaines après. L'évaluation des résultats a été faite par un questionnaire de l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI) et les scores PASI (psoriasis area & severity index), ainsi que par des photos avant, pendant et après le traitement. Les effets indésirables potentiels ont également été enregistrés et signalés. Résultats : par rapport au placebo, le curcuma a significativement réduit l'érythème, la desquamation et l'induration des lésions (score PASI), et a également amélioré la qualité de vie des patients (valeur  $P < 0,05$ ).

Les effets cliniques d'un extrait de curcuma sur le psoriasis du cuir chevelu ont été globalement satisfaisants. Le curcuma confirme bien ici encore ses *propriétés antiinflammatoires*.

3- L'objectif de cette troisième étude randomisée versus placebo (6) était d'évaluer l'efficacité d'une crème contenant de l'huile de curcuma et de bois de santal sur la radiodermite chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou subissant une radiothérapie. 50 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou nécessitant une dose > 60 Gy de radiothérapie / chimio-radiothérapie curative ont été inclus dans l'étude. Les volontaires ont été répartis au hasard en deux groupes de 25 patients. Le groupe 1 a été affecté à une application topique de l'huile pour bébé Johnson's® et le groupe 2 pour la crème curcuma. L'évaluation est initiée le jour 1 et s'est poursuivie chaque jour jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement. Les deux produits ont été appliqués symétriquement sur le champ irradié cinq fois par jour pendant 7 semaines. Les réactions cutanées aiguës ont été évaluées deux fois par semaine conformément aux scores du groupe de radiothérapie et d'oncologie par un investigateur qui n'était pas au courant des détails. Résultats (Figure 1): L'incidence de la radiodermite a augmenté avec le temps d'exposition aux rayonnements et a été la plus élevée dans les deux groupes à la semaine 7. Cependant, une diminution significative des grades de dermatite a été observée dans le groupe appliquant la préparation au curcuma à toutes les visites, y compris 2 semaines après la radiothérapie ( $p < 0,015$  à  $p < 0,001$ ). La survenue de dermatite de grade 3 était plus faible dans le groupe curcuma de façon statistiquement significative ( $p < 0,01$ ). De plus, les observations de suivi 2 semaines après la fin de la radiothérapie ont également montré un degré significativement réduit de radiodermite dans le groupe Curcuma ( $p = 0,015$ ).

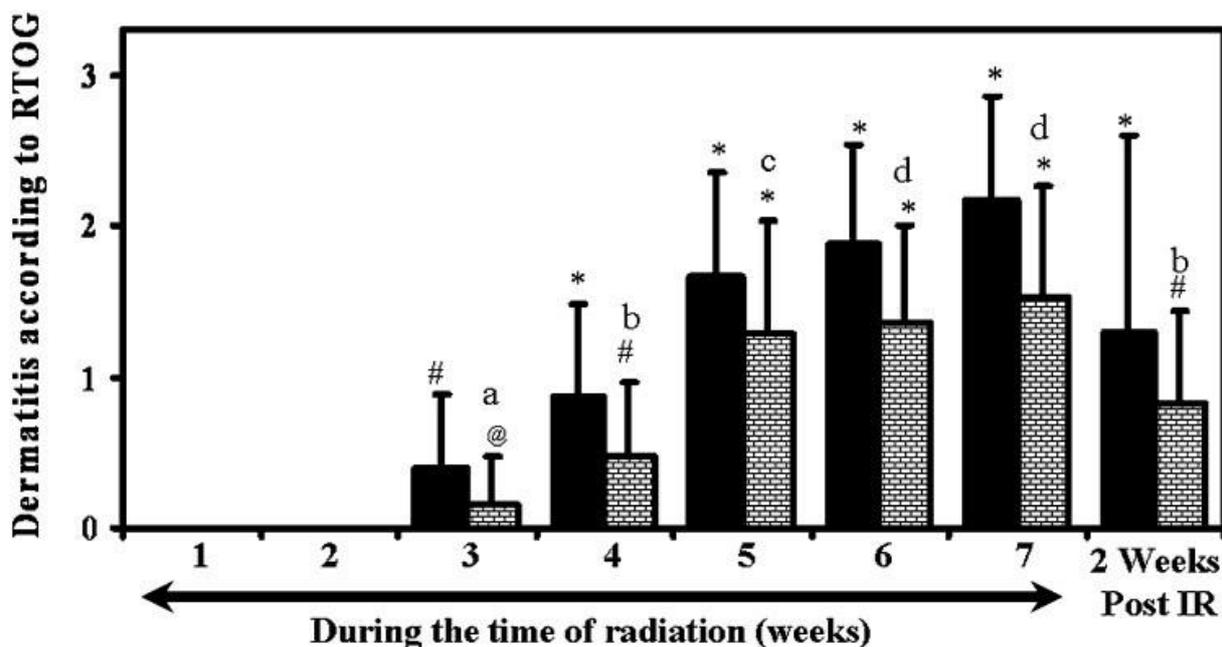


Figure 1.

Vicco® turmeric cream reduces the radiation dermatitis during the course of 7-week radiation treatment when compared with the Johnson's® baby oil (JBO; Johnson & Johnson Ltd, Baddi, India).

Solid bars represent JBO and bricked bars represent VTC [Friedman's test: # $p < 0.002$ ; @ $p < 0.0046$ ; \* $p < 0.0001$  comparison with Week 0 of the respective group; and Mann–Whitney test: <sup>a</sup> $p < 0.015$ ; <sup>b</sup> $p < 0.02$ ; <sup>c</sup> $p < 0.002$ ; <sup>d</sup> $p < 0.0001$  (comparing between VTC and JBO)]. IR, irradiation; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

## Références

1. Sugawara J, et al. Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *American journal of hypertension*. 2012;25(6):651-6.
2. Sabetkasaei M, et al. The study of the neuroprotective effects of curcumin, against homocysteine intracerebroventricular injection –induced cognition impairment and oxidative stress in the rat. *Physiology and Pharmacology*. 2009 ;13(3) :328-39.
3. Khayat S, et al. Effect of curcumin on premenstrual syndrome symptoms: a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Nursing and Midwifery Urmia University of Medical Sciences*. 2016 ;13(11) :935-44.
4. Asada K, Ohara T, Muroyama K, Yamamoto Y, Murosaki S. Effects of hot water extract of *Curcuma longa* on human epidermal keratinocytes in vitro and skin conditions in healthy participants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Dec;18(6):1866-1874. doi: 10.1111/jocd.12890. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30809971.
5. Bahraini P, Rajabi M, Mansouri P, Sarafian G, Chalangari R, Azizian Z. Turmeric tonic as a treatment in scalp psoriasis: A randomized placebo-control clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Jun;17(3):461-466. doi: 10.1111/jocd.12513. Epub 2018 Apr 1. PMID: 29607625.
6. Palatty PL, Azmidah A, Rao S, Jayachander D, Thilakchand KR, Rai MP, Haniadka R, Simon P, Ravi R, Jimmy R, D'souza PF, Fayad R, Baliga MS. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study. *Br J Radiol*. 2014 Jun;87(1038):20130490. doi: 10.1259/bjr.20130490. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24694358; PMCID: PMC4075548.

## 2. L'arnica

Il peut être extrait de plusieurs espèces végétales appartenant à la famille des Asteraceae comprenant l'*Arnica montana*, l'*Arnica chamissonis*, *Arnica fulgens*, *Arnica cordifolia* et *Arnica sororia*, et il est largement proposé sous forme de teinture, de pommade, crème, gel et comprimés. Ses principales indications sont l'inflammation, les plaies, les hématomes et les contusions. Arnica est le plus souvent utilisé pour soulager les symptômes de douleur, raideur et œdème associés aux traumatismes, contusions, entorses, arthrose et même de myocardite, d'insuffisance cardiaque, d'artériosclérose, d'angor, de contexte postopératoire.

Cette molécule dispose d'une littérature abondante dont de nombreuses études randomisées versus placebo en double aveugle mettant en évidence ses propriétés *antalgiques et anti-inflammatoires*.

### 1/ Les mécanismes d'action d'Arnica

**L'hélénaline** fait partie des composants les plus actifs d'Arnica. De nombreux travaux ont montré l'action anti-inflammatoire et antalgique de l'hélénaline (1,2,3,4,5,6,7).

En bref et de façon non exhaustive cette molécule :

- Inhibe la migration des neutrophiles humains,
- Inhibe le facteur nucléaire du facteur transcriptionnel kappa B (NF-kB et l'activités de la 5-lipoxygénase et leucotriène C4 synthase,
- Inhibe de 4,5 fois la production d'oxyde nitrique et réduit de 3 fois du TNF-a
- Réduit la prolifération cellulaire dans le groupe de différenciation (CD)4+ lymphocytes T
- Diminue l'expression de la surface cellulaire récepteurs CD25, CD28, CD27 et CD120b.

Les différents mécanismes d'action d'Arnica sont résumés dans le tableau 1.

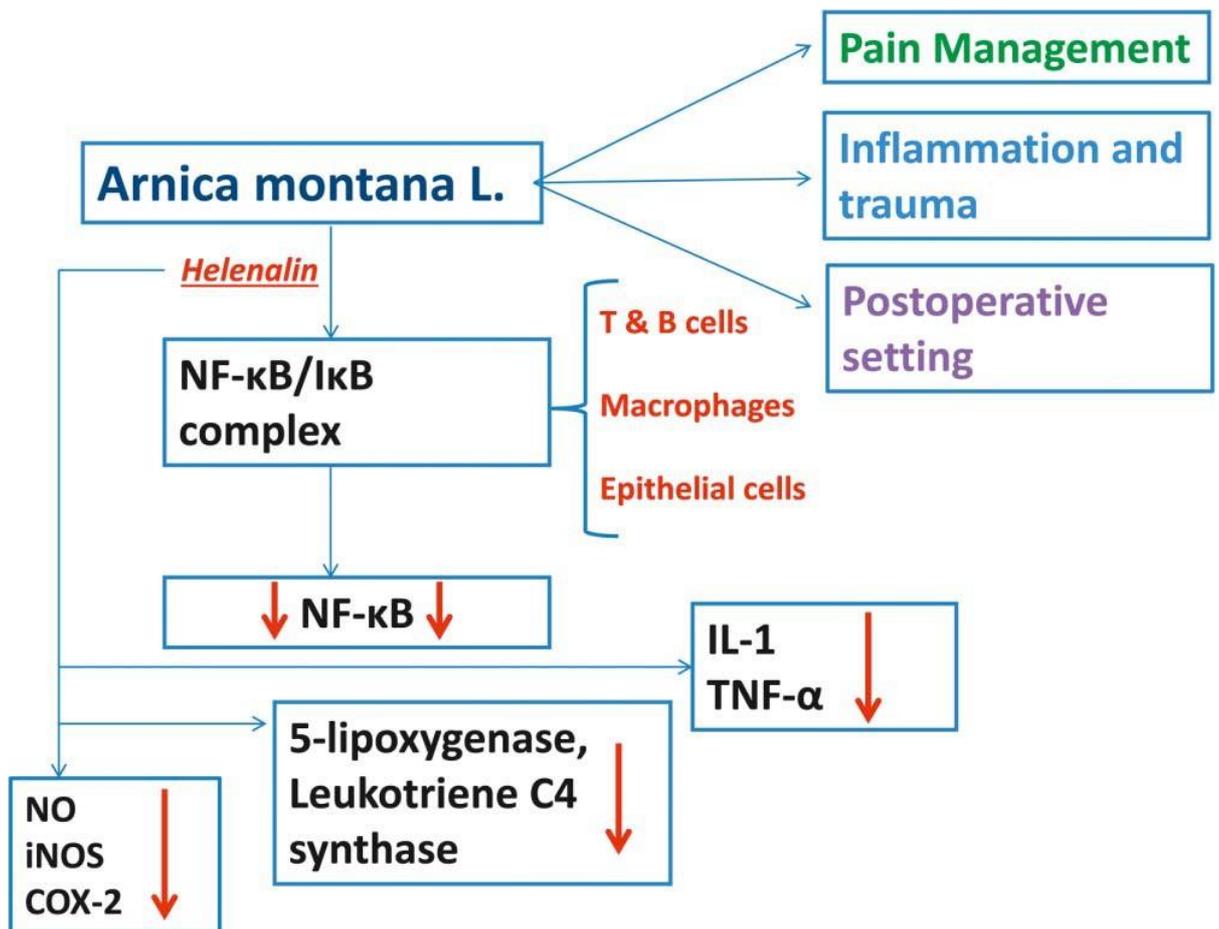


Tableau 1. Mechanisms underlying Arnica effectiveness. COX-2, cyclooxygenase-2; TNF-a, tumor necrosis factor alpha; IL-1b, interleukin-1 beta; NO, nitric oxide; iNOS, inducible nitric oxide synthase; NF-kB, nuclear factor kappa B; IκB, inhibitor of kappa B. (8)

Pour le lecteur qui veut aller plus loin afin de comprendre les mécanismes d'action de cette molécule mis en jeu pour expliquer son action anti-inflammatoire et antalgique nous recommandons la lecture de l'excellent article de synthèse de Tommaso Iannitti (8).

Nous avons recherché les principales études scientifiques démontrant des propriétés anti inflammatoires et antalgiques d'Arnica, lorsque utilisé en applications topiques cutanées. Ici 6 études de bonne qualité épidémiologique :

1-L'efficacité d'un extrait fluide de *S. Chilensis* (propriétés similaires à Arnica) utilisé en externe pour traiter le lumbago a été étudié (9) dans un essai randomisé en double aveugle). Deux applications cutanées quotidiennes d'un gel contenant un extrait à 5% ont été administrées pendant 15 jours à dix volontaires dans un groupe placebo et à un nombre égal dans un groupe test. Les analyses statistiques des résultats ont montré une réduction significative de la perception de la douleur et une augmentation significative de la flexibilité des patients du groupe test par rapport à ceux recevant uniquement le placebo.

2-Cette mise à jour (10) d'une revue Cochrane (effectuée par recherches dans les bases de données électroniques suivantes jusqu'en septembre 2014 : MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, Clinical Trials.gov, Portail du Registre international des essais cliniques de l'Organisation mondiale de la Santé et PubMed) a été publiée pour la première fois en 2006. Elle fait le point sur plusieurs préparations à base de plantes censées être utilisés dans le traitement des personnes atteintes de lombalgie. Les principaux critères de jugement étaient la douleur et la fonction. Elle inclue 14 essais contrôlés randomisés portant sur des 2050 sujets de plus de 18 ans souffrant de lombalgie non spécifique aiguë, subaiguë ou chronique. Les principaux critères de jugement étaient la douleur et la mobilité.

Parmi les 14 essais retenus, un essai sur *Solidago chilensis* M. (arnica brésilienne) (20 participants) a trouvé des preuves d'une réduction de la perception de la douleur et d'une amélioration de la flexibilité avec l'application de gel brésilien contenant de l'arnica deux fois par jour par rapport au gel placebo. *S. chilensis* et l'huile essentielle de lavande semblent réduire la douleur plus que le placebo. Mais le nombre de patients traités est insuffisant pour conclure et malgré la significativité trouvée il est certain que de grands essais bien conçus sont nécessaires pour tester arnica et les autres préparations à base de plantes par rapport aux traitements standards.

Summary of findings for the main comparison

**Summary of findings table 1: Brazilian arnica extract compared to placebo for patients with non-specific chronic back pain or soft tissue pain**

**Brazilian arnica extract compared to placebo for patients with non-specific chronic back pain or soft tissue pain**

**Patient or population:** patients with back pain

**Settings:** outpatient clinic

**Intervention:** extract of Brazilian arnica

**Comparison:** placebo

Outcomes	No of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Pain reduction based on Pain VAS instrument 0-100 scale	20 (one trial)	⊕⊕⊕⊕ very low <sup>1</sup>	Very small sample size only N = 10 in the treatment group. This trial found that topical application of Brazilian arnica reduced the perception of pain and increased flexibility in the treated group compared to baseline values in that group. Unknown if acute or chronic LBP.

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup>Selection bias was high to unclear, performance bias was low risk to unclear risk, with other attributes being low risk.

3- Cette étude randomisée en double aveugle (11) inclut des volontaires sains, âgés de 21 à 65 ans. Pour chaque sujet, quatre ecchymoses standard de 7 mm de diamètre chacune ont été créées sur les faces internes des 2 bras espacées de 5 cms (deux par bras), à l'aide d'un laser à colorant pulsé de 595 nm (Vbeam; Candela Corp., Wayland, MA, USA ). Les sujets ont été randomisés ensuite pour une composition topique composée soit de 5% de vitamine K, soit de 1% de vitamine K et 0,3% de rétinol, soit de 20% d'arnica soit enfin de vaseline blanche appliquée exactement sur une ecchymose par sujet.

Un médecin dermatologue non impliqué dans l'assignation des sujets a examiné les ecchymoses avec une échelle visuelle analogique, 0 (au moins) -10 (la plupart)] sur des photographies standardisées immédiatement après la création de l'ecchymose puis à la semaine 2. Résultats : 2 semaines après la création de la lésion il y avait une différence significative dans le changement du score de contusion de l'évaluateur associé aux quatre traitements (anova,  $P = 0 \cdot 016$ ). Des comparaisons par paires ont indiqué que l'amélioration moyenne associée à 20% d'arnica était supérieure à celle de la vaseline blanche ( $P = 0 \cdot 003$ ), et que l'amélioration avec l'arnica était plus grande qu'avec le mélange de 1% de vitamine K et de 0,3% de rétinol ( $P = 0 \cdot 01$ ). L'amélioration avec l'arnica n'était cependant pas plus grande qu'avec la crème à 5% de vitamine K.

La pommade topique à 20% d'arnica peut donc être en mesure de réduire les ecchymoses plus efficacement que le placebo et plus efficacement que les formulations de vitamine K à faible concentration, comme 1% de vitamine K avec 0,3% de rétinol.

4- *Solidago chilensis* Meyen est une plante qui partage ses propriétés organoleptiques remarquablement similaires avec le genre *Arnica* L., (famille des astéracées). Cette étude randomisée versus placebo en double aveugle (12) étudie l'efficacité de l'extrait fluide de *S. chilensis* utilisé en externe pour traiter la tendinite des tendons fléchisseurs et extenseurs. Deux applications quotidiennes sur la peau du bras d'un gel-crème contenant un extrait de plante glycolique à 5% ont été administrées à huit volontaires pendant 21 jours. Parmi les volontaires, l'un de leurs bras a été utilisé comme groupe placebo et l'autre comme groupe test. Les analyses de données statistiques ont montré une réduction significative de la perception de la douleur dans les bras dans le groupe test, par rapport à ceux recevant un placebo.

5- Le but de cette étude randomisée versus placebo en double aveugle (13) était de déterminer si l'arnica topique est efficace pour réduire la douleur, les marqueurs de l'inflammation et des lésions musculaires, chez les hommes bien entraînés souffrant de douleurs musculaires d'apparition retardée (DOMS). 20 hommes bien entraînés appariés par la consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V} O_2$  Max) ont été inclus dans l'essai randomisé. L'arnica topique a été appliquée sur la peau des quadriceps et des muscles gastrocnémiens (jumeaux) immédiatement après un exercice de descente conçu pour induire des DOMS. L'arnica topique a été réappliquée toutes les 4 heures (d'éveil) pendant la durée de l'étude. Mesures de performance (couple maximal, contre-mouvement et squat jump), évaluation de la douleur (échelle visuelle analogique (EVA) et sensibilité musculaire) et analyse sanguine (interleukine-1 bêta, interleukine-6, facteur de nécrose tumorale alpha, protéine C-réactive, myoglobine et la créatine kinase) ont été évalués pendant cinq jours (avant, après, 4, 24, 48, 72 et 96 heures après la descente). Les participants du groupe topique Arnica ont rapporté moins de douleur, évaluée par la sensibilité musculaire et l'EVA 72 heures après l'exercice. L'application topique d'arnica n'a affecté aucune évaluation des performances ni aucun marqueur de lésion musculaire ou d'inflammation. Ainsi l'arnica topique utilisée immédiatement après un exercice musculaire intense et pendant les 96 heures suivantes n'a pas eu d'effet sur les performances ou les marqueurs sanguins. Il a cependant démontré la possibilité de soulager la douleur trois jours après un exercice intense.

6. Enfin Jeffrey et Belcher(14), dans une étude randomisée versus placebo en double aveugle auprès de 37 patients récemment opérés d'un canal carpien, retrouvent une action antalgique au sein du groupe crème Arnica versus le groupe traité par placebo : bien qu'aucune différence de force de préhension ou de circonférence du poignet ne soit retrouvée entre les 2 groupes, il y avait bien une réduction significative de la douleur ressentie après 2 semaines dans le groupe traité par Arnica ( $p < 0,03$ ).

## RETENIR :

Aujourd'hui une molécule est réputée avoir des propriétés thérapeutiques lorsqu'elle parvient à démontrer sa *nette* supériorité versus un placebo. Cela implique l'organisation et la répétition de travaux randomisés versus placebo complexes et coûteux à mettre en œuvre. Nombre de molécules ne peuvent prétendre à ces investissements, ou même parfois certaines d'entre elles ont démontré leur supériorité au placebo mais de façon insuffisante ou non reproductible. *Cependant l'absence de preuves d'efficacité n'est pas la preuve de l'absence d'efficacité.* Et même si à l'extrême le bénéfice de certaines pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique ne pouvait être attribué qu'à un effet placebo, il n'en resterait pas moins un **bénéfice**. Dans ce contexte certaines stratégies pourraient être classées comme probablement plus actives que le placebo pour soulager les mastodynies telles que les baies de gattilier, les graines de lin, le curcuma, l'arnica. D'autres stratégies semblent pouvoir revendiquer un pouvoir d'amélioration des mastodynies cycliques – certes un pouvoir peu puissant puisque comparable à l'effet placebo-mais cette amélioration n'en reste pas moins bénéfique : l'homéopathie, l'acupuncture, l'huile d'onagre, l'administration de vitamines E ou B6. Enfin la diminution des graisses alimentaire, l'abstention ou la diminution de caféine restent des stratégies aujourd'hui abandonnées.

## References

1. Hall IH, Starnes CO Jr, Lee KH, et al. Mode of action of sesquiterpene lactones as anti-inflammatory agents. *J Pharm Sci.* 1980;69:537–543.
2. Tornhamre S, Schmidt TJ, Nasman-Glaser B, et al. Inhibitory effects of helenalin and related compounds on 5-lipoxygenase and leukotriene C(4) synthase in human blood cells. *Biochem Pharmacol.* 2001 ; 62 :903–911.
3. Berges C, Fuchs D, Opelz G, et al. Helenalin suppresses essential immune functions of activated CD4+ T cells by multiple mechanisms. *Mol Immunol.* 2009; 46:2892–2901.
4. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 1994 ; 12 :141–179.
5. Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, et al. Possible new role for NF-kappaB in the resolution of inflammation. *Nat Med.* 2001; 7:1291–1297.
6. Klaas CA, Wagner G, Laufer S, et al. Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals prepared from Arnica flowers. *Planta Med.* 2002; 68:385–391.
7. Verma N, Tripathi SK, Sahu D, et al. Evaluation of inhibitory activities of plant extracts on production of LPS-stimulated pro-inflammatory mediators in J774 murine macrophages. *Mol Cell Biochem.* 2010; 336:127–135.
8. Tommaso Iannitti, Julio Cesar Morales-Medina, Paolo Bellavite, Valentina Rottigni and Beniamino Palmieri, and Safety of Arnica montana in Post-Surgical Setting, Pain and Inflammation, *American Journal of Therapeutics* 23, e184–e197 (2016)
9. Da Silva AG, de Sousa CP, Koehler J, Fontana J, Christo AG, Guedes-Bruni RR. Evaluation of an extract of Brazilian arnica (*Solidago chilensis* Meyen, Asteraceae) in treating lumbago. *Phytother Res.* 2010 Feb ;24(2):283-7. doi: 10.1002/ptr.2934. PMID: 19827029.
10. Oltean H, Robbins C, van Tulder MW, Berman BM, Bombardier C, Gagnier JJ. Herbal medicine for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 23;2014(12):CD004504. doi: 10.1002/14651858.CD004504.pub4. PMID: 25536022; PMCID: PMC7197042.
11. Leu S, Havey J, White LE, Martin N, Yoo SS, Rademaker AW, Alam M. Accelerated resolution of laser-induced bruising with topical 20% arnica: a rater-blinded randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2010 Sep ;163(3):557-63. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09813.x. PMID: 20412090.
12. Da Silva AG, Machado ER, de Almeida LM, Nunes RM, Giesbrecht PC, Costa RM, Costa HB, Romão W, Kuster RM. A Clinical Trial with Brazilian Arnica (*Solidago chilensis* Meyen) Glycolic Extract in the Treatment of Tendonitis of Flexor and Extensor Tendons of Wrist and Hand. *Phytother Res.* 2015 Jun ;29(6):864-9. doi: 10.1002/ptr.5323. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25760389.
13. Pumpa KL, Fallon KE, Bensoussan A, Papalia S. The effects of topical Arnica on performance, pain and muscle damage after intense eccentric exercise. *Eur J Sport Sci.* 2014 ;14(3):294-300. doi: 10.1080/17461391.2013.829126. Epub 2013 Aug 16. PMID: 23947690.
14. Jeffrey SL, Belcher HJ. Use of Arnica to relieve pain after carpal-tunnel release surgery. *Altern Ther Health Med.* 2002 ; 8 :66–68.

