



C. Rousset-Jablonski

Mastodynies cycliques

Cyclical mastalgia

L. Fracassi*, C. Rousset-Jablonski*

Les mastodynies constituent un motif de consultation fréquent en gynécologie et en médecine générale. Il est important de prendre en compte ce symptôme, qui peut parfois être révélateur de pathologie. Il peut, en outre, nécessiter une prise en charge thérapeutique.

Définition : les différents types de mastodynies

Les mastodynies regroupent l'ensemble des douleurs se projetant en regard de l'aire mammaire, et peuvent relever d'une origine mammaire ou extramammaire. Un interrogatoire précis associé à un examen clinique doit permettre de distinguer différents types de douleurs.

► Les mastodynies cycliques : il s'agit de douleurs mammaires liées au cycle, avec recrudescence prémenstruelle (de durée variable, classiquement plus de 4 jours, allant parfois jusqu'à 20 jours), souvent bilatérales et plus marquées dans les quadrants supéro-externes et les prolongements axillaires, et de résolution spontanée pendant les règles. Lorsque leur symptomatologie est typique, il n'est pas nécessaire de réaliser un bilan d'imagerie. Se rattachent à cette entité les mastodynies survenant ou s'aggravant sous contraception hormonale, ou sous traitement hormonal de la ménopause (THM), ainsi que certaines mastodynies postménopausiques liées à une exposition estrogénique exogène ou endogène, qui ont le même mécanisme physiopathologique.

► Les mastodynies non cycliques : douleur aiguë (pouvant révéler une pathologie kystique à croissance rapide, un abcès mammaire, une mastite granulomateuse, un cancer du sein inflammatoire, etc.), ou chronique (pouvant, là aussi, révéler une pathologie kystique ; un cancer du sein est exceptionnellement révélé par une douleur mammaire chronique [1]).

► Les douleurs extramammaires : il s'agit principalement de douleurs pariétales, dont les étiologies les plus fréquentes sont : le syndrome de Tietze

(inflammation affectant le plus souvent les 2^e, 3^e et 4^e jonctions chondrosternales), les myalgies pectorales, l'irradiation mammaire d'une névralgie cervicobrachiale, des douleurs de névralgie intercostale typiquement en "décharge électrique", une maladie de Mondor (thrombophlébite aiguë thoracique superficielle), des douleurs rachidiennes secondaires à une volumineuse ptose mammaire

Mastodynies cycliques : physiopathologie

Il s'agit d'une plainte fréquente, source de consultation auprès des gynécologues ou des médecins traitants. L'incidence cumulée au cours de la vie reproductive est estimée entre 40 et 70 %. Parfois considérées comme une pathologie mammaire bénigne à part entière, les mastodynies cycliques peuvent être associées à des modifications fibrokystiques dans un contexte de dystrophie fibrokystique. Elles sont parfois associées à d'autres symptômes dans le cadre d'un syndrome prémenstruel : ballonnement abdominopelvien, nervosité, irritabilité, anxiété, prise de poids, rétention hydrosodée. La physiopathologie de ces douleurs reste débattue (1) : le phénomène douloureux pourrait être lié à un œdème résultant de la stimulation estrogénique. Un taux élevé d'estradiol, un taux abaissé de progestérone ou un rapport estradiol/progestérone anormal (hyperestrogénie relative, insuffisance lutéale) ont été proposés comme étant à l'origine de ces douleurs (2) mais non admis par tous. Un excès de prolactine a également été évoqué (1). Cependant, le profil hormonal des patientes souffrant de mastodynies ne présente pas de différences particulières, et il existerait plus vraisemblablement un lien entre la susceptibilité mammaire aux estrogènes locaux et la survenue de mastodynies cycliques. Ce lien est suggéré par de nombreuses observations : la bilatéralité des mastodynies et leur périodicité selon les différentes phases du cycle menstruel, leur apparition ou leur accentuation après exposition aux estrogènes contenus dans

* Centre de lutte contre le cancer
Léon-Bérard, Lyon.

Points forts⁺

- » Un interrogatoire détaillé orienté associé à un examen clinique doit permettre de déterminer la nature des mastodynies.
- » La présence de mastodynies cycliques est associée à un surrisque de cancer du sein.
- » Les progestatifs constituent un traitement classique des mastodynies cycliques, bien que les données de la littérature soient limitées.
- » D'autres traitements (tamoxifène, danazol, bromocriptine) ont une efficacité documentée dans la littérature, mais sont peu utilisés en France en l'absence d'AMM dans cette indication et en raison de leurs effets indésirables.
- » La survenue de mastodynies sous contraception hormonale ou sous traitement hormonal de la ménopause impose une adaptation ou un changement de traitement.

la contraception orale ou le THM, leur disparition après suppression hormonale ovarienne (chimique ou chirurgicale), ou sous traitement antiestrogène. La composition grasseuse du sein pourrait intervenir par le biais de l'activité aromatasique adipocytaire.

Mastodynies cycliques et risque de cancer du sein

Plusieurs études ont retrouvé un lien significatif entre la présence de mastodynies cycliques et un risque accru de cancer du sein : des études cas-contrôle ont ainsi trouvé une corrélation significative avec la durée des douleurs et leur sévérité. Cependant, compte tenu du caractère rétrospectif de ces études, le recueil a posteriori des douleurs mammaires entraîne un biais important. Une étude de cohorte prospective a été réalisée (3), incluant 247 femmes entre 1976 et 1979 et suivies jusqu'en 1997. Les patientes incluses n'avaient jamais utilisé (ni avant ni après inclusion dans la cohorte) de progestatif par voie orale ou percutanée. Toutes souffraient de mastodynies cycliques définies comme un gonflement douloureux bilatéral des seins, durant plus de 4 jours et jusqu'à 3 semaines, cyclique, toujours précédant les règles et diminuant progressivement pendant celles-ci. Le suivi était de 3 860 femmes-années, et 22 cancers du sein sont survenus au cours du suivi. La présence de mastodynies cycliques était associée à un surrisque significatif de cancer du sein (RR = 3,6 ; IC₉₅ : 1,5-8,4), qui restait significatif après prise en compte des facteurs confondants (parité, âge de la ménarche, antécédent de biopsie mammaire, antécédents familiaux mammaires, statut ménopausé). Il existait un lien significatif entre la durée des mastodynies et le degré de surrisque mammaire : en comparaison avec les femmes n'ayant jamais souffert de mastodynies (n = 170 ; RR = 1,0), les patientes ayant souffert de mastodynies moins de 37 mois (n = 45) avaient un RR de cancer du sein de 2,91 (IC₉₅ : 1,01-8,40), et celles ayant souffert de mastodynies pendant plus de 37 mois (n = 32) avaient un RR de 5,32 (IC₉₅ : 1,92-14,72) [p = 0,006]. À partir des résultats de cette étude de cohorte, les auteurs avaient estimé que, dans cette popu-

lation, la présence de mastodynies pouvait être responsable de la survenue de 5 cancers du sein pour 100 000 femmes par an (2).

Traitement des mastodynies cycliques

L'objectif du traitement est de soulager les douleurs, parfois invalidantes.

Règles hygiéno-diététiques et soutien psychologique

Certains auteurs évoquent la possibilité qu'une part de ces douleurs mammaires cycliques soient influencées par une origine psychologique, avec en particulier un rôle négatif du stress. Ainsi, une étude randomisée contrôlée a évalué l'évolution des mastodynies après prise en charge par une thérapie de soutien (4). Il a été retrouvé un taux de succès dans 70 % des cas (85,7 % dans les cas de douleurs très modérées, 70,8 % dans les cas de douleurs modérées et 52,3 % dans les cas sévères). Les techniques de relaxation semblent également avoir leur place. Une étude prospective a mis en évidence que les femmes bénéficiant d'un soutien mammaire amélioré par une lingerie adaptée, voire un soutien-gorge pour activité physique rapportent une amélioration de 75 à 85 % de leurs mastodynies (5).

Progestatifs

L'utilisation de la progestérone, et surtout des progestatifs de synthèse, a été proposée depuis les années 1970 dans l'hypothèse d'un rôle du déséquilibre estroprogestatif dans les mastodynies cycliques (2). La progestérone et les progestatifs de synthèse ont, selon le type de molécule, une affinité variable pour les récepteurs à la progestérone, aux androgènes (source d'effets indésirables), et minéralocorticoïdes, rendant leurs effets biologiques et cliniques très différents. Plusieurs essais contrôlés contre placebo n'ont pas montré de supériorité de l'application de progestérone topique par gel (6),

Mots-clés

Risque de cancer du sein
Progestatifs
Traitement hormonal
Douleur

Highlights

- » Detailed questioning and physical examination should help to determine precise type of mastalgia.
- » The presence of mastalgia is associated with a higher risk of breast cancer.
- » Progestins are a classical treatment in France for cyclical mastalgia, although published data are limited.
- » Other treatments (tamoxifen, danazol, bromocriptine) have a documented efficacy in the literature but are rarely used in France (commercialization not authorized in this indication and side effects).
- » The occurrence of mastalgia in a woman taking a hormonal contraception or a HRT must lead to a change of hormonal treatment.

Keywords

Breast cancer risk
Progestogen
Hormonal treatment
Pain

mais il faut noter que, dans tous ces essais, les effets étaient de faible importance. En outre, son utilisation ne semble pas modifier le risque de cancer du sein : une étude de cohorte française portant sur 1150 femmes souffrant de mastopathies bénignes (avec un suivi de 12 462 femmes-années) n'a pas retrouvé d'association significative entre l'utilisation de gel de progestérone et le risque de cancer du sein (RR = 0,8 ; IC₉₅ : 0,4-1,6) [7]. L'utilisation de la progestérone naturelle et de son isomère, la dydrogestérone, semble insuffisante en raison de l'absence d'action antigonadotrope. Les progestatifs de synthèse peuvent, en revanche, avoir une certaine efficacité. Ainsi, les dérivés de la 19-nortestostérone ont été proposés avec une bonne efficacité (2). Ces molécules n'étant plus commercialisées en France seules (non combinées), actuellement sont plutôt proposés des progestatifs dérivés norprégnanes. Un essai français avait, en effet, retrouvé une bonne efficacité d'un traitement de 15 jours par mois de promégestone (8). Certains proposent ces traitements pour une durée minimale de 20 jours par mois afin d'obtenir un effet antigonadotrope, un traitement plus court (du 16^e au 25^e jour du cycle) avec un effet uniquement lutéomimétique semblant insuffisant (9). Bien que largement prescrits dans les traitements des pathologies bénignes du sein, peu d'études randomisées ont porté sur les effets réels des progestatifs en termes de diminution des mastopathies. Une autre question débattue est celle de l'incidence de ces traitements sur le risque de cancer du sein. Deux études françaises l'ont évalué. La première est de faible effectif (1500 femmes ayant une mastopathie bénigne ou un risque familial), mais avec des données précises sur le type de traitement pris et son indication (10). À 10 et 20 ans de suivi, la prise de progestatifs pendant une longue durée, en particulier de progestatifs à dose antigonadotrope, est associée à un risque relatif plus faible de cancer du sein (à 10 ans de suivi, sous norstéroïdes – principalement le lynestrénol à 10 mg -, RR = 0,48 [IC₉₅ : 0,25-0,90] ; à 20 ans pour une utilisation supérieure à 73 mois, RR = 0,45 [IC₉₅ : 0,23-0,87], et pour les norstéroïdes, RR = 0,11 [IC₉₅ : 0,02-0,87]) [10]. Dans l'autre étude, beaucoup plus puissante en termes d'effectifs, ont été incluses plus de 70 000 femmes de plus de 40 ans, mais sans que les indications, les durées ou les posologies de progestatifs soient connues. Dans cette étude, un risque relatif de cancer du sein un peu plus élevé est retrouvé au-delà de 4,5 ans de prise, et seulement chez les femmes en cours d'utilisation (RR = 1,44 ; IC₉₅ : 1,03-2,00) [11].

SERM

(*Selective Estrogen Receptor Modulators*)

Le tamoxifène serait efficace dans 70 à 95 % des cas à la posologie de 10 à 20 mg/j, par inhibition de la liaison de l'estradiol sur son récepteur et un effet antiestrogène sur le tissu mammaire. Une méta-analyse publiée en 2007 (12) avait recensé 3 essais randomisés versus placebo, et retrouvait une efficacité du tamoxifène avec une association significative entre la prise de tamoxifène et la disparition des douleurs (RR = 1,92 ; IC₉₅ : 1,42-2,58). Un essai randomisé concernant un autre SERM, torémifène 30 mg/j versus placebo, en double aveugle, a été réalisé plus récemment (13) chez des patientes présentant des mastodynies : 69,2 % des 104 patientes recevant du torémifène et 31,9 % des 91 recevant un placebo ont présenté une réduction significative des douleurs mammaires de 50 % (p < 0,001). Parmi les patientes présentant des mastodynies cycliques, le taux de réponse au torémifène était de 76,7 %, versus 34,8 % avec le placebo (p < 0,001), alors que chez les patientes présentant des mastodynies non cycliques, le taux de réponse était de 48,1 % pour le torémifène et de 24 % pour le placebo (p < 0,09). Un autre essai randomisé (14) a comparé au placebo l'utilisation d'un gel de 4-hydroxy-tamoxifène (afimoxifène). La réduction des mastodynies était significativement supérieure dans le groupe traité par gel d'afimoxifène, avec une excellente tolérance. Les SERM ont, de plus, été proposés (et sont actuellement utilisés notamment aux États-Unis) en prévention du cancer du sein chez les femmes à haut risque. Cependant, les SERM, et en particulier le tamoxifène, n'ont pas l'AMM en France dans cette indication.

Danazol

Dans un essai (15) comparant l'efficacité du placebo versus le danazol 200 mg/j utilisé en phase lutéale sur le syndrome prémenstruel, et plus particulièrement les mastodynies, il a été démontré une efficacité notable sur celles-ci (évaluée par l'EVA) du danazol dès le 1^{er} mois de traitement (p = 0,03), persistant aux 2^e et 3^e mois (p = 0,004 et p = 0,01, respectivement). Cette molécule androgénique semble efficace dans 80 % des cas à la posologie de 200 à 400 mg/j (12), mais est source d'effets indésirables liés à son activité androgénique, responsables de sa faible utilisation.

Bromocriptine

La bromocriptine à la dose de 5 mg/j semble efficace par son rôle anti-œdémateux et une éventuelle régulation de cycle en cas d'hyperprolactinémie latente. Elle pose cependant des problèmes de tolérance avec principalement : nausées, fatigue, hypotension orthostatique et maux de tête. Un essai multicentrique européen (16) contre placebo sur 187 patientes en périménopause avait démontré une supériorité de la bromocriptine par rapport au placebo. Les effets indésirables notés étaient des nausées (32 %), une asthénie (12 %) et des vomissements (7 %). Une méta-analyse parue en 2007 (12) a retrouvé 7 essais randomisés comparant l'efficacité de la bromocriptine par rapport à un placebo. Il existait une association significative entre l'utilisation de bromocriptine et la disparition des mastodynies (RR = 5,29 ; IC₉₅ : 2,56-10,89). Elle a conclu à une différence significative pour la bromocriptine, qui diminue le score d'évaluation de la douleur de 16,31 (IC₉₅ : - 26,35 ; - 6,27). Ce traitement n'a cependant pas l'AMM en France dans cette indication.

Analogues de la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone)

Ils sont efficaces et relativement peu onéreux, mais source d'effets secondaires en rapport avec l'hypoestrogénie ne rendant pas possible leur utilisation prolongée.

AINS en topique (anti-inflammatoire non stéroïdien)

Plusieurs essais contre placebo ont démontré une efficacité des AINS topiques (type diclofénac ou piroxicam). L'usage d'AINS en topique semble donc être une alternative intéressante pour les patientes préférant un traitement par topique, ou en association avec un autre traitement.

Autres traitements

Plusieurs autres traitements ont été évoqués comme ayant une potentielle efficacité dans la prise en charge des mastodynies cycliques, sans qu'aucun essai à ce jour ait montré de réelle efficacité par rapport à un placebo : huile de bourrache, veinotoniques (action anti-œdémateuse), magnésium,

diurétiques (spironolactone), antiprostaglandine (AINS avec action anticongestive), phytoestrogènes (isoflavones, lignanes, etc.), phytothérapie (*Vitex agnus-castus*), antalgiques locaux (lidocaïne gel), homéopathie et acupuncture, vitamine E, vitamine B6, huile de rose, mesures diététiques (régime hypolipidique).

Mastodynies sous contraception hormonale

Sous contraception estroprogestative (COP) [par voie orale, percutanée ou vaginale], les mastodynies sont considérées comme un effet indésirable bénin fréquent. Elles seraient plus fréquentes sous COP à climat estrogénique (COP de 3^e génération, COP à la drospirénone, COP à l'acétate de cyprotérone, etc.) et avec les COP minidosées par rapport aux COP normodosées. La plupart des mastodynies survenant sous contraceptifs oraux sont résolutives après quelques cycles. En cas de persistance des douleurs, elles doivent conduire à un changement de contraception avec 2 alternatives : soit un changement en faveur d'un contraceptif oral à climat moins estrogénique ou une contraception par progestatif seul, soit un changement de contraception en faveur d'une méthode non hormonale (stérilet au cuivre, contraception mécanique). Sous contraception microprogestative (per os, implant à l'étonogestrel ou SIU au lévonorgestrel), l'hyperestrogénie relative parfois induite peut entraîner des mastodynies, et celles-ci font partie des effets secondaires fréquents (1 à 10 %) relevés. Chez une patiente présentant des mastodynies cycliques avant toute contraception hormonale, on aura plutôt tendance à proposer une contraception à climat progestatif (COP à climat progestatif ou macroprogestatif), et à éviter un climat d'hyperestrogénie relative.

Mastodynies sous traitement hormonal de la ménopause

La survenue de mastodynies sous THM peut refléter un traitement trop fortement dosé en estrogènes, qu'il s'agisse d'un THM estroprogestatif ou par estrogènes seuls. En outre, le surrisque de cancer du sein induit par le THM semble supérieur chez les patientes ayant des mastodynies cycliques (précédant le THM ou induites par le THM). Ainsi, dans l'étude de la *Women's Health Initiative* (WHI), le surrisque de cancer du sein chez les femmes ayant

souffert de mastodynies cycliques en préménopause puis prenant un THM combiné par estrogènes + acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) était de HR = 2,16 (IC₉₅: 1,29-3,74), alors qu'il était de HR = 1,17 (IC₉₅: 0,97-1,41) chez les femmes n'ayant jamais eu de mastodynies. D'autre part, parmi les patientes sous THM combiné estrogènes combinés (CEE + MPA), celles développant des mastodynies sous THM avaient un risque de cancer du sein supérieur à celui des patientes sous le même traitement, mais ne développant pas de mastodynies (HR = 1,33; IC₉₅: 1,02-1,72; p = 0,03) [17]. Ainsi, la survenue de mastodynies sous THM doit pousser à la modification du THM. Après s'être assuré de l'indication formelle du THM, on pourra proposer une diminution des doses d'estrogènes.

Mastodynies postménopausiques

Si leur symptomatologie est similaire à celle des mastodynies cycliques (en dehors du caractère cyclique): tension mammaire douloureuse, bilatéralité, localisation dans les quadrants supéro-externes et prolongements axillaires, elles peuvent être synonymes d'une imprégnation estrogénique.

Elles doivent donc faire rechercher une reprise d'activité ovarienne (si ménopause récente), une prise d'estrogènes exogènes (THM, phytoestrogènes, consommation excessive de plantes ou de fruits contenant naturellement des estrogènes tels que le soja, le raisin, etc.), ou une sécrétion estrogénique pathologique endogène (d'origine ovarienne ou surrénalienne). Un bilan hormonal complet (estradiol, FSH, LH, estrone, testostérone totale, SHBG, delta-4-androstènedione, SDHA) et un bilan d'imagerie (imagerie ovarienne et/ou surrénalienne) devront alors être réalisés.

Conclusion

Les mastodynies cycliques sont une entité particulière à prendre en compte et à rechercher à l'interrogatoire chez nos patientes, notamment en raison du surrisque de cancer du sein associé. La présence de ce symptôme chez une patiente peut modifier notre prise en charge et nos choix de traitements hormonaux (contraception, THM). Le traitement des mastodynies cycliques vise à soulager les douleurs, parfois invalidantes. L'impact de ces traitements sur le risque de cancer du sein reste à déterminer plus clairement. ■

L. Fracassi n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.
C. Rousset-Jablonsky déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004;79(3):353-72.
2. Mauvais-Jarvis P, Sterkers N, Kuttner F et al. Traitement des mastopathies bénignes par la progestérone et les progestatifs. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1978;7(3):477-84.
3. 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):1229-31.
4. Barros AC, Mottola J, Ruiz CA et al. Reassurance in the treatment of mastalgia. *Breast J* 1999;5(3):162-5.
5. Hadi MS. Sports brassiere: is it a solution for mastalgia? *Breast J* 2000;6(6):407-9.
6. McFadyen IJ, Raab GM, MacIntyre CC et al. Progesterone cream for cyclic breast pain. *Br Med J* 1989;298(6678):931.
7. 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.
8. Uzan S, Denis S, Pomi V et al. Double-blind trial of promegestone (R 5020) and lynestrenol in the treatment of benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43(3):219-27.
9. Maddox PR, Harrison BJ, Horobin JM et al. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72(2):71-6.
10. Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R et al. Progesterone use and decreased risk of breast cancer in a cohort of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994;70:270-7.
11. Fabre A, Fournier A, Mesrine S et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2007;96(5):841-4.
12. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N et al. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007;16(5):503-12.
13. Gong C, Song E, Jia W et al. A double-blind randomized controlled trial of toremifene therapy for mastalgia. *Arch Surg* 2006;141(1):43-7.
14. Mansel R, Goyal A, Nestour EL et al. A phase II trial of Afimoxofene (4-hydroxytamoxifen gel) for cyclical mastalgia in premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(3):389-97.
15. O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1Pt1):18-23.
16. Mansel RE, Dogliotti L. European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet* 1990;335(8683):190-3.
17. Crandall C, Aragaki A, Cauley J et al. Breast tenderness and breast cancer risk in the estrogen plus progestin and estrogen-alone Women's Health Initiative clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(1):275-85.