

# Mastalgie

*La présente directive clinique a été analysée par le comité sur les maladies mammaires et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Elle a également été élaborée en collaboration avec le Breast Health Centre, Winnipeg Regional Health Authority.*

## AUTEURS PRINCIPAUX

Vera Rosolowich, inf. aut., SCM, IBCLC, Winnipeg (Man.)

Elizabeth Saettler, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

Beth Szuck, BA, HEc, CACE, Dt.P., Winnipeg (Man.)

## COMITÉ SUR LES MALADIES MAMMAIRES

Robert H. Lea, MD, FRCSC, Glen Haven (N.-É.)

Pierre Lévesque, MD, FRCSC, Rimouski (Québec)

Fay Weisberg, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

James Graham, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Lynne McLeod, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Vera Rosolowich, inf. aut., SCM, IBCLC, Winnipeg (Man.)

## Résumé

**Objectif :** Analyser les tendances actuelles en ce qui a trait à la prise en charge des femmes qui connaissent des douleurs mammaires.

**Options :** Les effets de divers modes de traitement et de diverses pratiques sanitaires (y compris les médicaments) ont été étudiés en ce qui concerne la prise en charge de la douleur mammaire tant cyclique que non cyclique.

**Résultats :** Prise en charge efficace et opportune des femmes qui connaissent des douleurs mammaires et amélioration de leur qualité de vie.

**Preuves :** Des recherches documentaires ont été menées dans MEDLINE et la Cochrane Database of Systematic Reviews en vue d'en tirer les articles de langue anglaise, publiés entre 1975 et juillet 2005, traitant de sujets liés à la mastalgie.

**Valeurs :** La qualité des résultats a été établie conformément aux critères décrits dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur l'examen périodique. Les auteurs principaux en ont été les participants : une diététiste clinique, une chirurgienne oncologue et une infirmière.

**Avantages, désavantages et coûts :** L'utilisation de ces renseignements entraînera l'amélioration des connaissances, ce qui permettra la mise en œuvre d'une approche méthodique

entraînant la baisse du nombre d'interventions inefficaces et assurant une utilisation appropriée de la médication.

## Recommandations

1. L'offre de renseignements et le réconfort font partie intégrante de la prise en charge de la mastalgie et devraient constituer les traitements de première intention. (II-1 A)
2. Le port d'un soutien-gorge bien ajusté offrant un bon soutien devrait être envisagé pour le soulagement de la mastalgie cyclique et non cyclique. (II-3 B)
3. La modification de la dose, de la formulation ou du schéma posologique peut s'avérer nécessaire dans le cas des femmes se soumettant à une HTS. Il faut procéder à l'abandon de l'HTS, si cela s'avère approprié. (III C)
4. Les femmes connaissant des douleurs mammaires ne devraient pas se voir recommander de réduire leur apport en caféine. (1 E)
5. Le recours à la vitamine E ne devrait pas être envisagé pour la prise en charge de la mastalgie. (1 E)
6. Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données suffisantes pour recommander le recours à l'HO dans la prise en charge de la douleur mammaire. (II-2 C)
7. Le recours aux graines de lin devrait être envisagé à titre de traitement de première intention pour la prise en charge de la mastalgie cyclique. (I A)
8. Le recours à un gel anti-inflammatoire non stéroïdien topique, tel que le diclofénac 2 % dans un organogel de léthicine pluronique, devrait être envisagé pour la maîtrise de la douleur dans le cadre de la prise en charge localisée de la mastalgie. (I A)
9. Le recours au tamoxifène, à raison de 10 mg par jour, ou au danazol, à raison de 200 mg par jour, devrait être envisagé lorsque les traitements de première intention s'avèrent inefficaces. (I A)
10. Le recours à la mastectomie ou à la mastectomie partielle ne devrait pas être considéré comme un mode de traitement efficace contre la mastalgie. (III E)

**Validation :** Une comparaison a été effectuée en fonction des protocoles de prise en charge contenus dans la littérature; toutefois, aucune directive clinique n'a pu être localisée. Aucun essai clinique formel n'a eu lieu.

**Commanditaire :** La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). L'élaboration de la présente directive clinique a été entamée par des employées du *Winnipeg Regional Health Authority Breast Health Centre* (à Winnipeg, au Manitoba) en vue de répondre au besoin de pouvoir compter sur des lignes directrices quant à la pratique au sein de cet établissement.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 28, n° 1, 2006, p. 61-74

**Mots clés :** Mastalgia, breast pain, mastodynia

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

**Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et classification des recommandations**

Niveaux des résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique<sup>85</sup>.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique<sup>85</sup>.

## INTRODUCTION

Le présent document traite de la nécessité de procéder à une analyse des tendances actuelles en ce qui a trait à la prise en charge de la douleur mammaire et de formuler des recommandations en fonction des meilleures données disponibles. Parmi les traitements analysés, on trouve les modifications du régime alimentaire, les médicaments en vente libre, les médicaments d'ordonnance, ainsi que d'autres thérapies. Dans le cadre de l'évaluation des données, l'importance des essais comparatifs avec placebo, à double insu et randomisés a été mise de l'avant. La mastalgie présente une histoire naturelle ponctuée de rémissions et de rechutes; de plus, dans la plupart des essais, la réaction au placebo est considérable, approchant même les 40 %. Nous avons constaté que, dans le cadre d'essais menés selon un insu et des groupes témoins appropriés, certaines interventions grandement recommandées n'exerçaient en fait aucun effet utile. Qui plus est, l'interprétation de la littérature s'avère difficile, puisque la plupart de ces études ont été menées à une époque où l'on estimait que la présence de bosses dans les seins constituait une maladie, décrite de diverses façons (fibrose kystique, mastopathie kystique ou dysplasie); de plus, ces études se concentraient sur la nodularité et la sensibilité évaluées par le médecin plutôt que sur la douleur évaluée par la patiente.

## INCIDENCE ET CLASSIFICATION

Au sein des sociétés occidentales, la mastalgie (ou douleur mammaire sans pathologie sous-jacente) est un trouble courant qui peut affecter jusqu'à 70 % des femmes au cours d'une vie<sup>1,2</sup>. Fait intéressant, l'incidence de ce trouble est moindre au sein des cultures asiatiques (pas plus de 5 % des femmes asiatiques en sont affectées)<sup>3</sup>. Il n'est pas hors de l'ordinaire pour une femme de connaître de légères douleurs mammaires pendant les deux ou trois jours précédant les règles; cependant, de 8 % à 30 % des femmes signalent des douleurs mammaires allant de modérées à graves d'une durée de cinq jours ou plus chaque mois<sup>2,4</sup>. La gravité de ces douleurs peut être telle que celles-ci en viennent à affecter le score de qualité de vie<sup>5</sup>; de plus, on a constaté, dans le cadre de comparaisons avec diverses pathologies, que l'indice moyen de douleur de la mastalgie était semblable à celui du cancer chronique<sup>6</sup>. Quinze pourcent des femmes qui se présentent dans une clinique de soins mammaires nécessitent une pharmacothérapie<sup>7</sup>. La douleur mammaire peut se manifester dans les deux seins, dans un seul sein ou encore dans une seule des parties d'un sein; elle peut même irradier vers l'aisselle ou la partie médiale du bras. Le sein affecté est souvent extrêmement sensible au toucher et la douleur peut s'accompagner d'une enflure. Bien que la nodularité soit parfois associée à la

**Tableau 2 Classification et description de la mastalgie<sup>6, 9</sup>**

Cyclique	Profil prononcé; douleur se manifestant aux alentours de la phase lutéale du cycle menstruel; associée aux cycle ovulatoires; plus courante chez les femmes préménopausées; souvent bilatérale; souvent décrite comme étant vive, fulgurante, en coup de poignard; lourdeur, douleur, sensibilité profonde, sensation pulsatile.
Non cyclique	Aucun profil; aucune association aux événements menstruels; douleur ayant tendance à être bien localisée; souvent sous-aréolaire ou médiale; peut être bilatérale; souvent décrite comme étant lourde, douloureuse, sensible, redoutable, à type de brûlure, à type de traction, en coup de poignard, à type de pincement.
Douleur de la paroi thoracique	Aucun profil; à tout âge; presque toujours unilatérale; envisagez la présence du syndrome de Tietze, d'une origine musculosquelettique, d'un traumatisme chirurgical, d'une douleur projetée; écarter la possibilité d'un cancer.

douleur mammaire, il s'agit d'une pathologie différente<sup>3,8</sup> qui devrait faire l'objet d'une évaluation distincte.

Une classification récente (d'abord décrite par la *Cardiff Mastalgia Clinic*<sup>9</sup> et s'avérant utile pour la prise de décisions cliniques) consiste en trois catégories de douleur mammaire : cyclique, non cyclique et paroi thoracique. La douleur cyclique atteint son apogée vers la fin du cycle menstruel<sup>6</sup>. La mastalgie cyclique affecte jusqu'à 40 % des femmes avant la ménopause, le plus souvent au cours de la trentaine<sup>10</sup>. Chez environ 8 % de ces femmes, la douleur s'avère grave et nuit aux activités normales. Parmi les femmes qui connaissent les douleurs les plus graves, seul un faible nombre en connaissent également au cours des règles<sup>6</sup>. Bien que la douleur puisse se poursuivre pendant de nombreuses années, elle disparaît habituellement à la suite de la ménopause. Chez 20 % des femmes, elle se résorbe sans intervention. Il faut prendre soin de ne pas confondre la mastalgie cyclique et le syndrome prémenstruel (SPM), lequel est, par définition, associé au cycle menstruel (sa présentation, sa prise en charge efficace et son étiologie probable sont différentes de celle de la mastalgie cyclique)<sup>8</sup>.

## **ÉTILOGIE**

L'étiologie de la mastalgie n'est pas bien comprise. Les tests hormonaux portant sur les œstrogènes, la progestérone et la prolactine n'ont pas démontré la présence systématique d'une quelconque anomalie, et ce, malgré l'association entre la mastalgie et le cycle menstruel. Quoi qu'il en soit, la grossesse, la lactation, la ménopause, les contraceptifs oraux et l'hormonothérapie substitutive affectent de diverses façons l'évolution de la douleur mammaire<sup>5</sup>. Certaines études ont constaté une hyperréactivité de la prolactine à la stimulation attribuable à la thyrolibérine<sup>11-13</sup>, tandis que d'autres ont semblé indiquer la présence de taux élevés ou d'anomalies du métabolisme des lipides<sup>14,15</sup>. Il a été avancé que la douleur mammaire se manifestant au cours de la phase lutéale du cycle menstruel pouvait être attribuable à

des ratios œstrogènes-progestérone sériques accrus. Cela pourrait être davantage lié à une insuffisance de progestérone, plutôt qu'à un excès d'œstrogènes. Preece et coll. n'ont constaté aucune corrélation entre les femmes présentant une mastalgie et des femmes témoins au moment de déterminer la teneur totale en eau du corps<sup>16</sup>. Ainsi, puisque la rétention aqueuse ne constitue pas un facteur, il n'y a aucune raison d'avoir recours aux diurétiques ou à la restriction de l'apport en sodium. Une étude récente<sup>17</sup> s'est penchée sur les structures morphologiques (déterminées par échographie) de 335 femmes en Allemagne, dont 212 présentaient des douleurs mammaires. L'intensité de la douleur a indiqué la présence d'une importante corrélation positive avec la largeur des canaux galactophores, ce qui laisse entendre qu'il existe une association entre l'ectasie de ces canaux et la mastalgie. Qui plus est, le site de la douleur se trouvait, dans le cas de la mastalgie non cyclique, en corrélation positive avec le site de la dilatation des canaux.

## **MASTALGIE ET CANCER DU SEIN**

La mastalgie constitue rarement le seul symptôme du cancer du sein. Dans le cadre d'une étude rétrospective portant sur 2 332 nouvelles patientes qui fréquentaient une clinique de soins mammaires de South Wales, une seule patiente atteinte d'un carcinome ne présentait que de la douleur<sup>18</sup>. Cependant, il a été signalé que la douleur mammaire constituait un symptôme révélateur du cancer du sein chez de 5 % à 18 % des femmes en étant atteintes<sup>19-22</sup>. Deux études<sup>23,24</sup> ont constaté une hausse du risque relatif de connaître un cancer du sein chez les femmes qui présentaient des antécédents de mastalgie cyclique. La première<sup>23</sup> était une étude cas-témoins portant sur 420 femmes préménopausées, appariées en fonction de l'âge actuel et de l'âge au moment de la première grossesse menée à terme. La présence d'antécédents de mastalgie cyclique a été associée à un risque accru de cancer du sein.

La deuxième étude<sup>24</sup> portait sur 192 femmes préménopausées ayant récemment obtenu un diagnostic de cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, appariées en fonction de l'âge avec 192 sujets témoins. Les scores de sensibilité mammaire étaient considérablement accrus avant les règles. Les chercheurs ont constaté une association entre la sensibilité mammaire cyclique et le risque de cancer du sein chez les femmes préménopausées. Une troisième étude<sup>25</sup> (menée à une date ultérieure) s'est penchée sur l'association entre la mastalgie et le cancer du sein en analysant les données propres à 5 463 femmes qui s'étaient présentées à un centre de soins mammaires. Parmi ces femmes, 1 532 avaient initialement signalé des douleurs mammaires et 861 ont obtenu un diagnostic de cancer du sein. À la suite de la neutralisation des effets des facteurs de risque, les auteurs ont constaté que les femmes qui connaissaient des douleurs couraient moins de risques de recevoir un diagnostic de cancer du sein. Ils ont reconnu qu'une exploration approfondie s'avérait nécessaire.

Bien qu'une association entre la mastalgie et l'apparition subséquente d'un cancer du sein puisse exister, les données actuelles ne permettent pas d'en préciser la nature. L'examen clinique des seins et l'évaluation du risque de cancer du sein que présente une patiente donnée devraient constituer les principaux déterminants de la nécessité d'avoir recours à l'imagerie ou à d'autres explorations.

### Facteurs psychologiques

Que le stress soit attribuable à la douleur ou à un facteur contributif, l'évaluation et le soutien psychologiques font partie intégrante de la prise en charge de la mastalgie. Deux études ont constaté une incidence élevée d'anxiété et de dépression chez les femmes présentant une mastalgie. Dans le cadre d'une étude<sup>26</sup> de faible envergure qui portait sur 20 femmes préménopausées présentant des douleurs mammaires cycliques graves et sur 12 femmes sans symptômes, on a constaté des taux accrus d'anxiété et de dépression chez les femmes qui présentaient une mastalgie. Les auteurs en sont venus à la conclusion que les femmes qui cherchaient à obtenir une prise en charge de leur mastalgie cyclique grave étaient psychologiquement différentes des femmes du groupe témoin. Une autre étude<sup>27</sup>, laquelle comparait plusieurs groupes de femmes, a signalé que les taux élevés de troubles de l'humeur chez les femmes qui présentaient une mastalgie grave étaient comparables à ceux que connaissaient, le matin précédant la chirurgie, les femmes ayant nouvellement reçu un diagnostic de cancer du sein. Il a également été démontré que les taux d'anxiété, de dépression et de dysfonctionnement social étaient nettement plus élevés chez les femmes présentant une mastalgie grave que chez les femmes dont la mastalgie était d'un degré de gravité moindre. Certaines des

femmes qui ont connu une amélioration à la suite d'une pharmacothérapie ont continué de connaître une certaine anxiété résiduelle, ce qui laisse entendre que des facteurs psychosociaux pourraient également contribuer aux plaintes associées à la mastalgie. Les auteurs ont proposé que les femmes présentant des douleurs mammaires graves fassent l'objet d'un dépistage des problèmes psychologiques et se voient offrir du soutien. Celles qui pourraient bénéficier d'une intervention psychologique particulière devraient être orientées vers un psychiatre ou un psychologue clinicien.

Les explications et le réconfort sont-ils suffisants? Dans le cadre d'une étude comparative randomisée (n = 121)<sup>28</sup> évaluant l'intensité de la douleur mammaire à la suite d'un traitement fondé sur les explications et le réconfort, un taux de succès global de 70 % a été confirmé. Il a été constaté que le réconfort présentait une efficacité de 85,7 % dans les cas légers, de 70,8 % dans les cas modérés et de 52,3 % dans les cas graves. Il a également été constaté que le réconfort s'avérait plus efficace dans le cas des femmes dont les symptômes étaient plus intenses au cours de la période prémenstruelle. Il a été démontré que la thérapie par la relaxation était potentiellement efficace pour la prise en charge de la mastalgie. Une étude comparative randomisée de quatre semaines<sup>29</sup> portant sur<sup>30</sup> femmes a évalué les effets du maintien d'un journal de la douleur et de l'écoute d'une bande audio de relaxation, par comparaison aux effets du seul maintien d'un journal de la douleur (groupe témoin). Chez 61 % des patientes bénéficiant d'une thérapie par la relaxation (par comparaison avec 25 % des patientes témoins), on a constaté une réaction totale ou substantielle. De plus, une augmentation du nombre de journées sans douleur a été constatée dans le groupe « traitement ». Les données ont également laissé entendre que ce traitement pourrait s'avérer plus efficace contre la mastalgie cyclique que contre la mastalgie non cyclique. La thérapie par la relaxation s'avère prometteuse pour la prise en charge de la mastalgie, qu'elle soit cyclique ou non cyclique.

### Recommandation

1. L'offre de renseignements et le réconfort font partie intégrante de la prise en charge de la mastalgie et devraient constituer les traitements de première intention. (II-1 A)

### Soutien-gorge bien ajusté

Bien que les essais comparatifs randomisés soient rares, certaines données indiquent que le port d'un soutien-gorge bien ajusté peut permettre de soulager la mastalgie. Dans le cadre de deux études prospectives<sup>30,31</sup> ayant demandé à des femmes de porter un soutien-gorge à ajustement

personnalisé ou un soutien-gorge sport, une atténuation de la mastalgie allant de 75 % à 85 % a été signalée.

### Recommandation

2. Le port d'un soutien-gorge bien ajusté offrant un bon soutien devrait être envisagé pour le soulagement de la mastalgie cyclique et non cyclique. (II-3 B)

## HORMONES

### Hormonothérapie substitutive (HTS)

La sensibilité mammaire (allant de légère et temporaire à grave et persistante) peut être attribuable à la prise d'œstrogènes de substitution<sup>32</sup>. Les monographies de produit citent la douleur mammaire comme un effet indésirable de l'HTS. Un essai comparatif randomisé de faible envergure (n = 44)<sup>33</sup> a comparé l'HTS à la tibolone (un stéroïde de synthèse prescrit en Europe) ou à l'absence de traitement. L'objectif était d'évaluer l'effet de l'hormonothérapie substitutive et de la tibolone sur les seins. Après un an, on a constaté que la douleur mammaire était considérablement accrue chez les femmes bénéficiant d'une HTS, par comparaison avec les femmes bénéficiant d'un traitement à la tibolone. Deux études ont constaté que, pour ce qui est du 17  $\beta$  estradiol, les douleurs mammaires allant de modérées à graves étaient nettement moins fréquentes dans le cas du mode d'administration par voie intranasale que dans celui du timbre transdermique<sup>34</sup> ou de l'administration par voie orale<sup>35</sup>. Aucune étude méthodique sur la modification ou l'élimination de l'hormonothérapie substitutive, en ce qui a trait à la mastalgie, n'a été signalée. Parmi les moyens de prise en charge suggérés, on trouve l'abandon de l'HTS (si cela s'avère approprié) ou la mise à l'essai d'une faible posologie initiale, suivie d'une augmentation graduelle<sup>2,10,36</sup>.

### Recommandation

3. La modification de la dose, de la formulation ou du schéma posologique peut s'avérer nécessaire dans le cas des femmes se soumettant à une HTS. Il faut procéder à l'abandon de l'HTS, si cela s'avère approprié. (III C)

### Contraceptifs oraux

Lorsque des femmes prenant des contraceptifs oraux connaissent des douleurs mammaires, celles-ci se résorbent souvent après quelques cycles<sup>13,37</sup>. En présence de douleurs graves ne se résorbant pas, le recours à une posologie moindre ou à une préparation différente peut être mis à l'essai. Lorsque cela n'entraîne pas les résultats escomptés, il faudrait envisager le passage à un autre mode de contraception<sup>10</sup>. Dans le cadre d'un ECR<sup>37</sup> comparant certains contraceptifs chez 1 417 femmes, la douleur mammaire a été citée par 18 % des femmes qui utilisaient un traitement

transdermique, par comparaison avec 5,8 % des femmes qui utilisaient un traitement oral; de plus, 85 % des participantes à l'étude ont décrit la gravité de cette douleur comme allant de légère à modérée. Une étude de prévalence transversale multi-établissements<sup>38</sup> a constaté que les femmes recevant de la progestérone à action prolongée par voie parentérale aux fins de la contraception signalaient nettement moins de douleurs mammaires que les femmes du groupe témoin. Nous ne savons toujours pas si les contraceptifs oraux soulagent la mastalgie cyclique ou s'ils en sont à l'origine.

## CAFÉINE

L'intérêt porté à la caféine à titre d'agent causal en ce qui concerne la maladie mammaire fibrokystique provient de deux études observationnelles menées par Minton<sup>39,40</sup>, dans le cadre desquelles ce dernier a constaté une résolution des symptômes chez 85 % des sujets qui s'abstenaient de consommer des méthylxanthines pendant une période de 8 semaines ou plus.

Sept études cas-témoins se sont penchées sur la relation entre les méthylxanthines et la maladie mammaire fibrokystique: Quatre d'entre elles ont obtenu des résultats négatifs<sup>41-44</sup> et les trois autres, des résultats positifs<sup>45-47</sup>. Ces études n'ont qu'une pertinence limitée en ce qui concerne la mastalgie, puisque les cas en question avaient été identifiés au moyen d'un diagnostic (clinique ou par biopsie) de maladie mammaire bénigne et non par la présence de douleurs mammaires.

Trois essais comparatifs randomisés ont cherché à déterminer l'efficacité du fait d'éviter de consommer des méthylxanthines, en ce qui a trait à la prise en charge de la maladie fibrokystique. Le seul essai ayant obtenu des résultats positifs<sup>1</sup> est considérablement terni par son incapacité de faire en sorte que l'examineur ne connaisse pas le traitement administré aux patientes et par l'absence d'une intervention placebo. De plus, l'effet observé, bien que significatif sur le plan statistique, a été jugé trop faible pour être important sur le plan clinique. Les deux essais ayant obtenu des résultats négatifs<sup>48,49</sup>, bien que de plus faible envergure que la précédente, sont valables sur le plan méthodologique. Dans le cadre de ces deux essais, aucun avantage n'a été constaté à la suite de l'adoption d'un régime alimentaire sans caféine pendant six mois.

### Recommandation

4. Les femmes connaissant des douleurs mammaires ne devraient pas se voir recommander de réduire leur apport en caféine. (1 E)

## **VITAMINES**

### **Vitamine E**

Trois essais comparatifs randomisés<sup>50-52</sup> en sont venus à la conclusion que la vitamine E ne valait guère mieux qu'un placebo dans la prise en charge de la maladie mammaire bénigne. Dans le cadre du premier de ces essais<sup>50</sup>, les chercheurs ont demandé aux patientes de leur dire si leurs douleurs mammaires étaient moindres, pires ou les mêmes à la suite de deux à trois mois de traitement. Dans chacun des groupes, 40 % des participantes ont signalé une atténuation de la douleur. Bien que le deuxième essai<sup>51</sup> n'ait pas cherché à évaluer la douleur mammaire, il n'a cependant constaté aucune amélioration en matière de nodularité. Le troisième essai<sup>52</sup> n'a également constaté aucune amélioration en matière de nodularité ou de densité mammographique; de plus, bien qu'une proportion accrue de femmes du groupe « vitamine E » aient signalé une atténuation de la sensibilité mammaire, cela ne s'est pas avéré significatif sur le plan statistique.

### **Recommandation**

5. Le recours à la vitamine E ne devrait pas être envisagé pour la prise en charge de la mastalgie. (1 E)

### **Vitamine B6**

Dans le cadre d'études non comparatives<sup>53,54</sup>, le recours à la vitamine B6 pour la prise en charge de la mastalgie cyclique s'est soldé par l'obtention de résultats mixtes. Une étude comparative, à double insu et de faible envergure (n = 42)<sup>55</sup> a constaté que la vitamine B6, à raison de 200 mg/j (par comparaison avec un placebo), n'entraînait pas une atténuation significative de la mastalgie cyclique.

## **MATIÈRES GRASSES**

### **Huile d'onagre**

Toutes les données (issues d'ECR) qui soutiennent le recours à l'huile d'onagre (HO) proviennent de deux centres au pays de Galles et en Écosse. Bien que deux études aient été publiées<sup>56,57</sup>, elles comptent toutes deux de graves vices méthodologiques et aucune d'entre elles n'a été publiée dans une revue soumise à l'examen collégial. Des patientes présentant des antécédents de mastalgie cyclique ou non cyclique d'au moins six mois ont été affectées, au hasard, à un groupe « traitement à l'HO » ou à un groupe « placebo » pendant trois mois, pour ensuite recevoir un traitement à l'HO « avec étiquetage en clair » pendant trois autres mois. La mastalgie non cyclique n'a pas réagi à l'HO. Les patientes présentant une mastalgie cyclique ont connu une nette atténuation de la douleur après trois mois de traitement à l'HO, ce qui n'a pas été le cas de celles qui ont reçu un placebo. Dans le groupe « traitement à l'HO », les

degrés de douleur sont revenus à leurs valeurs de départ à la fin des six mois de l'étude, et ce, malgré le caractère continu du traitement. Les participantes du groupe « placebo » n'ont connu aucune atténuation de la douleur à la suite du « passage » au traitement à l'HO « avec étiquetage en clair ».

Trois essais cliniques à double insu, comparatifs avec placebo et randomisés<sup>58-60</sup> ont constaté l'inefficacité de l'HO pour la prise en charge de la mastalgie cyclique. L'un de ces essais<sup>58</sup> faisait appel à une posologie non standard d'HO (3 g par jour, administrés seulement au cours de la phase lutéale). Le deuxième essai<sup>59</sup>, transversal celui-là, portait sur 27 femmes présentant un syndrome prémenstruel (SPM). L'inconfort mammaire évalué par les participantes elles-mêmes était le même dans les deux branches de l'essai, avant et après la permutation. Le troisième essai<sup>60</sup> portait également sur des patientes présentant un SPM. À la suite d'un cycle initial sans traitement, les patientes ont reçu un traitement de trois mois à l'HO ou au placebo, pour ensuite faire l'objet d'une permutation. Cet essai comptait 38 participantes et leurs résultats ont fait l'objet d'une analyse. L'HO n'exerce aucun effet sur la douleur mammaire. Ces deux derniers essais étaient rigoureux sur le plan méthodologique et faisaient appel à une posologie d'HO et à une durée de traitement standard. Cependant, il est possible que leurs résultats ne puissent être généralisés à la population de femmes atteintes de mastalgie, puisque les participantes à ces essais avaient été sélectionnées à partir d'un groupe de femmes préménopausées qui, de l'avis des chercheurs, présentaient un SPM.

### **Recommandation**

6. Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données suffisantes pour recommander le recours à l'HO dans la prise en charge de la douleur mammaire. (II-2 C)

### **Matières grasses alimentaires**

Selon certaines données, le métabolisme des lipides jouerait un rôle dans la pathophysiologie de la mastalgie cyclique<sup>3,61</sup>. Cependant, une seule étude comparative, à simple insu, randomisée et de faible envergure (n = 21)<sup>62</sup> a cherché à évaluer l'effet d'un régime à faible teneur en matières grasses (15 % d'énergie issus des matières grasses) sur la mastalgie cyclique grave. Une atténuation de l'enflure, de la sensibilité et de la nodularité a été signalée chez six des dix patientes du groupe « intervention ». De plus amples recherches s'avèrent requises avant que l'on puisse offrir quelque recommandation que ce soit.

## **PHYTŒSTROGÈNES**

### **Isoflavones**

À ce jour, seul un essai comparatif randomisé, à double insu et de faible envergure<sup>63</sup> s'est penché sur le rôle des

isoflavones dans la prise en charge de la douleur mammaire cyclique. Dix-huit femmes ont été affectées, au hasard, à un groupe « placebo », à un groupe « 40 mg d'isoflavones » ou à un groupe « 80 mg d'isoflavones ». Les isoflavones ont entraîné l'atténuation de la douleur mammaire cyclique. Un plus grand nombre d'études s'avèrent requises avant que l'on puisse offrir quelque recommandation que ce soit au sujet de l'utilisation d'isoflavones dans la prise en charge de la mastalgie cyclique.

### Graines de lin

Une étude canadienne<sup>64</sup> s'est penchée sur les effets des graines de lin alimentaires chez les femmes présentant une mastalgie cyclique grave. Cent seize femmes ont participé à un essai comparatif avec placebo à double insu. Les femmes du groupe « traitement » ont reçu 25 g de graines de lin par jour (dans un muffin) et ont fait l'objet d'un suivi pouvant aller jusqu'à quatre cycles menstruels. Toutefois, le suivi ne s'est pas concrétisé et l'étude n'a pas encore été publiée. Bien que la douleur mammaire ait été atténuée dans les deux groupes « traitement », elle a connu une atténuation bien plus importante dans le groupe « graines de lin ». Cette étude s'avère prometteuse et mérite d'être approfondie.

### Recommandation

7. Le recours aux graines de lin devrait être envisagé à titre de traitement de première intention pour la prise en charge de la mastalgie cyclique. (I A)

## PLANTES MÉDICINALES

### Ginseng

Deux références ont mentionné que le ginseng contribuait à la mastalgie<sup>65,66</sup>. Aucune étude comparative n'a été trouvée.

### Baie de gattilier

L'effet des baies de gattilier sur la mastalgie cyclique a fait l'objet de recherches. Dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo, à double insu et randomisé portant sur 97 femmes, on a constaté que la baie de gattilier (*vitex agnus castus*) était utile et tolérable dans la prise en charge de la douleur mammaire cyclique<sup>67</sup>. Un autre essai clinique<sup>68</sup> a été publié en allemand; toutefois, aucun résumé en anglais n'est disponible (Tschudin et coll., 1999).

## MÉDICAMENTS

### Crème de progestérone

Bien que la progestérone topique appliquée localement sur les seins soit utilisée en France depuis de nombreuses années, un essai transversal, comparatif, randomisé et de faible envergure n'en a pas prouvé la supériorité par comparaison avec un placebo<sup>69</sup>.

Cependant, une crème vaginale de progestérone micronisée s'est avérée efficace pour l'atténuation de la douleur dans 64,9 % des cas, par comparaison avec 22,2 % des témoins, dans le cadre d'une étude comparative avec placebo, à double insu et randomisée menée en Italie<sup>70</sup>. Une étude transversale, à double insu, randomisée et de faible envergure (n = 26) en est arrivée à la conclusion que, dans le cas de la mastalgie cyclique, la réaction thérapeutique à l'acétate de médroxyprogestérone n'était pas supérieure à celle du placebo pour la prise en charge de la douleur mammaire<sup>71</sup>.

### Anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques

Une étude pilote prospective de faible envergure (n = 26)<sup>72</sup> a démontré le potentiel du recours à des types plus forts d'AINS topiques (diclofénac et piroxicam) pour la prise en charge efficace de la mastalgie cyclique et non cyclique. Certaines données indiquent que les types plus faibles, comme le gel d'ibuprofène, ne sont pas efficaces pour le soulagement de la douleur mammaire<sup>53,72</sup>. Une étude comparative avec placebo, à l'insu, randomisée, prospective et de plus grande envergure (n = 108)<sup>73</sup> a démontré que le recours au diéthylammonium de diclofénac (Voltaren emulgel) permettait une nette atténuation de la mastalgie (cyclique ou non cyclique) au sein du groupe « traitement », et ce, en n'entraînant que des effets indésirables minimes. Il s'agit d'une solution de rechange raisonnable aux analgésiques par voie générale pour les femmes qui préfèrent avoir recours à un traitement topique.

### Recommandation

8. Le recours à un gel anti-inflammatoire non stéroïdien topique, tel que le diclofénac 2 % dans un organogel de léthicine pluronique, devrait être envisagé pour la maîtrise de la douleur dans le cadre de la prise en charge localisée de la mastalgie. (I A)

### Tamoxifène

Deux essais comparatifs randomisés<sup>74,75</sup> ont constaté la supériorité du tamoxifène au placebo chez les femmes préménopausées présentant une mastalgie cyclique ou non cyclique. Le tamoxifène, à raison de 20 mg par jour, a permis l'atténuation de la douleur (définie comme une baisse de 50 % du score analogue linéaire) chez 71 % des patientes à trois mois, par comparaison avec 38 % des patientes ayant reçu un placebo<sup>74</sup>. Le tamoxifène, à raison de 10 mg par jour, a permis l'élimination des symptômes chez 89 % des femmes à 6 mois, alors que 38 % des patientes du groupe « placebo » ont connu une « atténuation partielle »<sup>75</sup>. Dans le cadre d'un autre essai, ces deux posologies ont par la suite été comparées directement et l'on a constaté qu'elles engendraient des taux de réaction équivalents (86 % pour la posologie « 20 mg/j », 90 % pour

**Tableau 3 Traitement sélectif, effets indésirables et coût relatif**

Médicament	Posologie habituelle	Effets indésirables	Coût relatif
Tamoxifène	10 mg od	Bouffées de chaleur, irrégularité menstruelle, (nausée, ballonnement, sécheresse vaginale, rarement : TVP, embolie pulmonaire)	+
Danazol	100 mg bid	Aménorrhée, irrégularité menstruelle, gain pondéral, (hirsutisme, approfondissement de la voix, bouffées de chaleur)	++++
Bromocriptine	2,5 mg bid, à la suite d'une augmentation graduelle	Nausée, étourdissement, céphalée, hypotension orthostatique, (rarement : crises, accident vasculaire cérébral ou hypertension)	+++
Huile d'onagre (HO)	3 000 mg od	Selles molles, céphalées	++

TVP : Thrombose veineuse profonde.

Nota : Les parenthèses indiquent que les effets indésirables qui s'y trouvent sont rares.

la posologie « 10 mg/j »<sup>76</sup>. La posologie « 10 mg/j » bénéficiait d'une nette diminution des effets indésirables. Les taux de réaction étaient supérieurs dans le cas de la mastalgie cyclique: 94 %, par comparaison avec 56 % dans le groupe « non cyclique ».

Parmi les effets indésirables du tamoxifène couramment observés dans le cadre de la prise en charge à court terme de la mastalgie, on trouve les bouffées de chaleur (10 %), l'irrégularité menstruelle / aménorrhée (10 %), le gain pondéral, la nausée, la sécheresse vaginale et le ballonnement (5 % ou moins). Les événements thromboemboliques, le cancer de l'endomètre et les cataractes constituent des effets indésirables rares mais graves du tamoxifène; leur incidence dans les schémas de traitement à court terme et à faible posologie n'est pas connue. Le recours au tamoxifène, à raison de 10 mg par jour, s'avère efficace pour la prise en charge de la mastalgie. Puisque son coût est considérablement moindre, il peut être utilisé à titre de médicament de première intention, sauf dans le cas des femmes présentant des antécédents de maladie thromboembolique.

### Danazol

Deux essais comparatifs randomisés ont comparé le danazol au placebo chez des femmes préménopausées atteintes de mastalgie cyclique<sup>77,78</sup>; de plus, un essai à trois branches a comparé le tamoxifène au danazol et au placebo<sup>79</sup>. Le premier de ces essais<sup>77</sup> (un essai transversal à double insu) a comparé le danazol, à raison de 200 mg/j, au placebo chez 28 femmes présentant une mastalgie cyclique. La permutation a eu lieu à trois mois. Les scores moyens de douleur ont indiqué que le danazol entraînait une réaction importante. Le deuxième essai<sup>78</sup> a fait appel à du danazol, à raison de 200 mg/j, administré seulement au cours de la phase lutéale. Cent femmes ont été randomisées et ont fait

l'objet d'un suivi pendant trois cycles menstruels. On a constaté que le Danazol entraînait une atténuation de l'inconfort mammaire, sans accentuation des effets indésirables, par comparaison avec le placebo. Le troisième essai, lequel comparait le danazol au tamoxifène et au placebo<sup>79</sup>, a affecté, au hasard, 93 patientes présentant une mastalgie cyclique à un groupe « danazol, 100 mg bid », à un groupe « tamoxifène, 10 mg od » ou à un groupe « placebo », et ce, pendant six mois. La réussite du traitement a été définie comme étant une baisse de plus de 50 % du score moyen de douleur et a été atteinte chez 65 % des femmes du groupe « danazol », 72 % des femmes du groupe « tamoxifène » et 38 % des femmes du groupe « placebo ». Sur le plan statistique, le tamoxifène et le danazol étaient équivalents; ils étaient tous deux considérablement supérieurs au placebo.

Parmi les effets indésirables du danazol, à raison de 200 mg/j, on trouve le gain pondéral (30 %), l'irrégularité menstruelle / aménorrhée ou la ménorragie (50 %), l'approfondissement de la voix (10 %) et les bouffées de chaleur (10 %)<sup>77</sup>. Le recours au danazol, à raison de 200 mg par jour, s'avère efficace dans la prise en charge de la douleur mammaire. Pour en minimiser les effets indésirables, il peut être administré au cours de la phase lutéale seulement.

### Recommandation

9. Le recours au tamoxifène, à raison de 10 mg par jour, ou au danazol, à raison de 200 mg par jour, devrait être envisagé lorsque les traitements de première intention s'avèrent inefficaces. (I A)

### Bromocriptine

Deux essais comparatifs avec placebo randomisés ont constaté que la bromocriptine, à raison de 5 mg par jour,

s'avérait efficace dans la prise en charge de la mastalgie cyclique<sup>80,81</sup>. Le premier de ces essais<sup>80</sup>, mené au Pakistan, a constaté que la bromocriptine entraînait une atténuation de la douleur, de la sensibilité et de la nodularité mammaires après trois mois de traitement. On a constaté une diminution absolue de 40 % (diminution relative de 50 %) en ce qui concerne les scores analogues linéaires moyens de douleur; de plus, 65 % des patientes prenant de la bromocriptine ont signalé qu'elles connaissaient un soulagement complet de leurs symptômes. Quarante pourcent des patientes prenant ce médicament ont connu des effets indésirables, parmi lesquels on trouvait la nausée, l'étourdissement, l'hypotension orthostatique et la céphalée. Le deuxième ECR (un essai multicentrique européen)<sup>81</sup>, a analysé 187 femmes préménopausées présentant une mastalgie cyclique. Les deux branches de cet essai (bromocriptine et placebo) ont connu une nette atténuation de la douleur mammaire; toutefois, la bromocriptine s'est avérée plus efficace, engendrant une diminution absolue de 45 % en ce qui concerne les scores analogues linéaires moyens de douleur. Parmi les effets indésirables de la bromocriptine, on trouvait la nausée (32 %), l'étourdissement (12%) et le vomissement (7 %). En tout et partout, 11 % des patientes du groupe « bromocriptine » et 6 % des patientes du groupe « placebo » ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables.

### Intervention chirurgicale

L'expérience, en ce qui a trait à la chirurgie pour le soulagement de la mastalgie, est très limitée. En 12 ans, seules quatre patientes d'une clinique de soins mammaires britannique ont subi une mastectomie pour contrer la mastalgie<sup>10</sup>; de plus, en 25 ans, seules 12 des 1 054 patientes ayant consulté la *Cardiff Mastalgia Clinic* ont eu recours à la chirurgie. Une analyse de dossier rétrospective<sup>5</sup> portant sur ce dernier groupe de femmes a constaté que seules les femmes qui avaient subi une mastectomie pour contrer la mastalgie étaient exemptes de douleur à la suite de la chirurgie. Les autres formes de chirurgie n'ont pas permis l'obtention d'un soulagement<sup>82,83</sup>.

Il est nécessaire de différencier la mastalgie réelle des autres causes de douleur, telles que la douleur musculo-squelettique et la douleur projetée. Sutton et coll. ont signalé cinq cas de douleur mammaire soulagée par décompression chirurgicale de l'orifice inférieur du thorax<sup>84</sup>. Ces patientes présentaient toutes des douleurs au bras, en plus de leurs douleurs mammaires. Davies et coll.<sup>5</sup> en sont venus à la conclusion que le recours à la chirurgie pour contrer la mastalgie ne devrait être envisagé que pour le faible nombre de femmes qui résistent à toutes les autres formes de traitement. Les patientes doivent être avisées des

complications possibles et du fait que, dans 50 % des cas, leur douleur ne sera pas atténuée par la chirurgie.

### Recommandation

10. Le recours à la mastectomie ou à la mastectomie partielle ne devrait pas être considéré comme un mode de traitement efficace contre la mastalgie. (III E)

### RÉFÉRENCES

1. Ernster VL, Mason L, Goodson WH III, Sickles EA, Sacks ST et coll. « Effects of caffeine-free diet on benign breast disease: a randomized trial », *Surgery*, vol. 91, n° 3, 1982, p. 263-7.
2. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. « Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors », *J Psychosom Obstet Gynaecol*, vol. 22, 2001, p. 71-6.
3. 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*, vol. 179, 1998, p. 430-7.
4. Ader DN, Browne MW. « Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 177, 1997, p. 126-32.
5. Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. « The long-term course of mastalgia », *JR Soc Med*, vol. 91, 1998, p. 462-4.
6. 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*, vol. 75, 2002, p. 147-57.
7. Holland PA, and Gateley CA. « Drug therapy of mastalgia. What are the options? », *Drugs*, vol. 48, n° 5, 1994, p. 709-16.
8. Ader DN, Shriver CD, Browne MW. « Cyclical mastalgia: premenstrual syndrome or recurrent pain disorder? », *J Psychosom Obstet Gynaecol*, vol. 20, n° 4, 1999, p. 198-202.
9. Preece PE, Mansel RE, Bolton PM, Hughes LE, Baum M, Gravelle IH. « Clinical syndromes of mastalgia », *Lancet*, vol. 02, n° 7987, 1976, p. 670-3.
10. Mansel RE, Hughes LE. « Breast pain and nodularity », dans : Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT, éditeurs. *Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management*, 2<sup>e</sup> éd., Londres : WB Saunders, 2000, p. 95-121.
11. Rea N, Bove F, Gentile A, Parmeggiani U. « Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone as a guideline for cyclical mastalgia treatment », *Minerva Med*, vol. 88, n° 11, 1997, p. 479-87.
12. Kumar S, Mansel RE, Scanlon MF, Hughes LE, Edwards CA, Woodhead JS et coll. « Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotrophin releasing hormone/gonadotrophin releasing hormone stimulation in cyclical mastalgia », *Br J Surg*, vol. 71, n° 11, 1984, p. 870-3.
13. BeLieu RM. « Mastodynia », *Obstet Gynecol Clin North Am*, vol. 21, n° 3, 1994, p. 461-77.
14. Gateley CA, Maddox PR, Pritchard GA, Sheridan W, Harrison BJ, Pye, JK et coll. « Plasma fatty acid profiles in benign breast disorders », *Br J Surg*, vol. 79, 1992, p. 407-9.
15. 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.
16. Preece PE, Richards AR, Owen GM, Hughes LE. « Mastalgia and total body water », *BM J*, vol. 4, 1975, p. 498-500.
17. Peter F, Diemer P, Mecks O, Behnken LJ. « Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation », *Obstet Gynecol*, vol. 101, 2003, p. 54-60.

18. 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*, vol. 23, 1997, p. 198–201.
19. Preece PE, Baum M, Mansel RE, Webster JD, Fortt RW, Gravelle IH et coll. « Importance of mastalgia in operable breast cancer », *Br Med J*, vol. 284, 1982, p. 1299–300.
20. Haagensen CD. *Diseases of the breast*, 3<sup>e</sup> éd., Philadelphie : WB Saunders, 1986, p. 502.
21. Smallwood JA, Kye DA, Taylor I. « Mastalgia; is this commonly associated with operable breast cancer? », *Ann R Coll Surg Engl*, vol. 68, 1986, p. 262–3.
22. The Yorkshire Breast Cancer Group. « Symptoms and signs of operable breast cancer 1976–1981 », *Br J Surg*, vol. 70, 1983, p. 350–61.
23. Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruck-Ware R, Asselain B, Mauvains-Jarvis P. « Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women », *Br J Cancer*, vol. 65, n° 6, 1992, p. 945–9.
24. Goodwin PJ, DeBoer G, Clark RM, Catton P, Redwood S, Hood N et coll. « Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 33, 1994, p. 63–73.
25. Khan SA, Apkarian AV. « Mastalgia and breast cancer: a protective association? », *Cancer Detect Prev*, vol. 26, 2002, p. 192–6.
26. Downey HM, Deadman JM, Davis C, Leinster SJ. « Psychologic characteristics of women with cyclical mastalgia », *Breast Dis*, vol. 6, 1993, p. 99–105.
27. Ramirez AJ, Jarrett SR, Hamed H, Smith P, Fentiman IS. « Psychosocial adjustment of women with mastalgia », *The Breast*, vol. 4, 1995, p. 48–51.
28. Barros AC, Mottola J, Ruiz CA, Borges MN, Pinotti JA. « Reassurance in the treatment of mastalgia », *Breast J*, vol. 5, n° 3, 1999, p. 62–5.
29. Fox H, Walker LG, Heys SD, Ah-See AK, Eremin O. « Are patients with mastalgia anxious, or does relaxation therapy help? », *The Breast*, vol. 6, 1997, p. 138–42.
30. Wilson MC, Sellwood RA. « Therapeutic value of a supporting brassiere in mastodynia », *Br Med J*, vol. 2, n° 6027, 1976, p. 90.
31. Hadi MS. « Sports brassiere: is it a solution for mastalgia? », *Breast J*, vol. 6, n° 6, 2000, p. 407–9.
32. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. « The comparative effect on bone density, endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study) », *JAMA*, vol. 276, n° 17, 1996, p. 1397–403.
33. Colacurci N, Mele D, De Franciscis P, Costa V, Fortunato N, De Seta L. « Effects of tibolone on the breast », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 80, 1998, p. 235–8.
34. Lopes P, Merkus H, Nauman J, Bruschi F, Foidart J, Calaf J. « Randomized comparison of intranasal and transdermal estradiol », *Obstet Gynecol*, vol. 96, n° 6, 2000, p. 906–12.
35. Mattsson, LA, Christiansen C, Colau J, Palacios S, Kenemans P, Bergeron C et coll. « Clinical equivalence of intranasal and oral 17 $\alpha$ -estradiol for postmenopausal symptoms », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, n° 3, 2000, p. 545–52.
36. Klimberg VS. « Etiology and management of breast pain », dans : Bland KI, Copeland EM III, éditeurs. *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*, 2<sup>e</sup> éd., Philadelphie : WB Saunders, 1998, p. 255.
37. Audet M, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold, G, Fisher AC et coll. « Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive », *JAMA*, vol. 285, n° 18, 2001, p. 2347–54.
38. 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*, vol. 84, 1997, p. 596–604.
39. Minton JP, Foecking MK, Webster DJ, Matthews RH. « Caffeine, cyclic nucleotides, and breast disease », *Surgery*, vol. 86, 1979, p. 105–9.
40. Minton JP, Abou-Issa H, Reiches N, Roseman JM. « Clinical and biochemical studies on methylxanthine-related fibrocystic breast disease », *Surgery*, vol. 90, n° 2, 1981, p. 299–304.
41. Marshall J, Graham S, Swanson M. « Caffeine consumption and benign breast disease: a case-control comparison », *Am J Public Health*, vol. 72, n° 6, 1982, p. 610–2.
42. Schairer C, Brinton LA, Hoover RN. « Methylxanthines and benign breast disease », *Am J Epidemiol*, vol. 124, 1986, p. 603–11.
43. Lubin F, Ron E, Wax Y, Black M, Funaro M, Shitrit A. « A case-control study of caffeine and methylxanthines in benign breast disease », *JAMA*, vol. 253, n° 16, 1985, p. 2388–92.
44. Lawson DH, Jick H, Rothman KJ. « Coffee and tea consumption and breast disease », *Surgery*, vol. 90, n° 5, 1981, p. 801–3.
45. Odenheimer DJ, Zunzunequi MV, King MC, Shippler CP, Friedman GD. « Risk factors for benign breast disease: a case-control study of discordant twins », *Am J Epidemiol*, vol. 120, n° 4, 1984, p. 565–71.
46. Boyle CA, Berkowitz GS, LiVolsi VA, Ort S, Merino MJ, White C et coll. « Caffeine consumption and fibrocystic breast disease: a case-control epidemiologic study », *J Natl Cancer Inst*, vol. 72, n° 5, 1984, p. 1015–9.
47. La Vecchia C, Franceschi S, Parazzini F, Regallo M, Decarli A, Gallus G et coll. « Benign breast disease and consumption of beverages containing methylxanthines », *J Natl Cancer Inst*, vol. 74, n° 5, 1985, p. 995–1000.
48. Allen SS, Froberg DG. « The effect of decreased caffeine consumption on benign proliferative breast disease: a randomized clinical trial », *Surgery*, vol. 101, n° 6, 1987, p. 720–30.
49. 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*, vol. 99, n° 5, 1986, p. 576–81.
50. 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.
51. 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.
52. Meyer EC, Sommers DK, Reitz CJ, Mentis H. « Vitamin E and benign breast disease », *Surgery*, vol. 107, n° 5, 1990, p. 549–51.
53. McFayden IJ., 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.
54. Wetzig NR. « Mastalgia: a 3 year Australian study », *Aust N Z J Surg*, vol. 64, 1994, p. 329–31.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. Khoo SK, Munro C, Battistutta D. « Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome », *Med J Aust*, vol. 153, 1990, p. 189–92.
61. Sharma AK, Mishra SK, Salila M, Ramesh V, Bal S. « Cyclical mastalgia-is it a manifestation of aberration in lipid metabolism? », *Indian J Physiol Pharmacol*, vol. 38, n° 4, 1994, p. 267–71.
62. Boyd NF, Shannon P, Kriukov V, Fish E, Lockwood G, McGuire V et coll. « Effect of a low-fat high-carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy », *Lancet*, vol. 2, 1988, p. 128–32.
63. Goss PE, Li T, Theriault M, Pinto S, Thompson L. « Effects of dietary flaxseed in women with cyclical mastalgia », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 64, 2000, p. 49.
64. Staba EJ, Staba JE. « Ginseng (Panex species) », dans : Chandler F, éditeur, *Herbs: everyday reference for health professionals*, Ottawa : Association des pharmaciens du Canada et Association médicale canadienne, 2000, p. 130–5.
65. Natural Medicines Comprehensive Database. « Ginseng-American, Siberian, panex ». Disponible B : [www.naturaldatabase.com](http://www.naturaldatabase.com). Consulté le 21 décembre 2005.
66. Halaska M, Raus K, Beles P, Martan A, Paithner KG. « Treatment of cyclical mastodynia using an extract of Vitex agnus castus: results of a double-blind comparison with a placebo », *Ceska Gynecol*, vol. 63, n° 5, 1998, p. 388–92.
67. 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.
68. McFadyen JJ, Raab GM, MacIntyre CC, Forrest AP. « Progesterone cream for cyclic breast pain », *Br Med J*, vol. 298, 1989, p. 931.
69. Nappi, C, Affinito P, DiCarlo 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*, vol. 15, 1992, p. 801–6.
70. Maddox PR, Harrison BJ, Horobin JM, Walker K, Mansel RE, Preece PE et coll. *Ann R Coll Surg Engl*, vol. 72, n° 2, 1990, p. 71–6.
71. Irving AD, Morrison SL. « Effectiveness of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the management of breast pain », *J R Coll Surg Edinb*, vol. 43, 1998, p. 158–9.
72. Colak T, Ipek T, Kanik A, Ogetman Z, Aydin S. « Efficacy of topical nonsteroidal drugs in mastalgia treatment », *J Am Coll Surg*, vol. 196, 2003, p. 525–30.
73. Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, Chaudary MA. « Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial », *Br J Surg*, vol. 75, n° 9, 1988, p. 845–6.
74. Messinis IE, Lolis D. « Treatment of premenstrual mastalgia with tamoxifen », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 67, n° 4, 1988, p. 307–9.
75. Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, Chaudary MA. « Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial », *Br J Surg*, vol. 75, n° 9, 1988, p. 845–6.
76. Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE. « Controlled trial of the antigonadotropin danazol in painful nodular breast disease », *Lancet*, vol. 1, n° 8278, 1982, p. 928–30.
77. O'Brien PMS, Abukhalil IEH. « Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 180, 1999, p. 18–23.
78. Kontostolis E, Stefanidis K, Navrozoglou I, Lolis D. « Comparison of tamoxifen with danazol for treatment of cyclical mastalgia », *Gynecol Endocrinol*, vol. 11, n° 6, 1997, p. 393–7.
79. Nazli K, Syed S, Mahmood MR, Ansari F. « Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia », *Br J Clin Pract*, vol. 43, n° 9, 1989, p. 322–7.
80. Mansel RE, Dogliotti L. « European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia », *Lancet*, vol. 335, n° 8683, 1990, p. 190–3.
81. Davies EL, Cochrane RA, Stansfield K, Sweetland HM, Mansel RE. « Is there a role for surgery in the treatment of mastalgia? », *The Breast*, vol. 8, 1999, p. 285–8.
82. Gately CA, Maddox PR, Mansel RE, Hughes LE. « Mastalgia refractory to drug treatment », *Br J Surg*, vol. 77, 1990, p. 1110–2.
83. Sutton GCJ, Palmer JD, Royce GT. « Breast pain and the thoracic outlet compression syndrome », *The Breast*, vol. 2, 1993, p. 250–2.
84. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique*, Ottawa (Ont.), Groupe Communication Canada Inc., 1994.