

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE (MÉDECINE OU PHARMACIE)

ANNEE 2011

THESE N°

LANREOTIDE ET PREVENTION DE LA LYMPHORÉE POST CURAGE
AXILLAIRE DANS LE CANCER DU SEIN. ETUDE RANDOMISEE.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 28 octobre 2011

par

Angéline BIGOT

née le 21 juin 1980, à Blois

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur AUBARD	Président
Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU	Juge
M. le Professeur COLOMBEAU	Juge
M. le Professeur MAUBON	Juge
M. le Docteur GAUTHIER	Directeur de thèse
M. le Docteur GROUSSEAU	Membre invité
Mme. le Docteur MOLLARD	Membre invité
M. le Docteur LOUM	Membre invité

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE (MÉDECINE OU PHARMACIE)

ANNEE 2011

THESE N°

LANREOTIDE ET PREVENTION DE LA LYMPHORÉE POST CURAGE
AXILLAIRE DANS LE CANCER DU SEIN. ETUDE RANDOMISEE.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 28 octobre 2011

par

Angéline BIGOT

née le 21 juin 1980, à Blois

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur AUBARD	Président
Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU	Juge
M. le Professeur COLOMBEAU	Juge
M. le Professeur MAUBON	Juge
M. le Docteur GAUTHIER	Directeur de thèse
M. le Docteur GROUSSEAU	Membre invité
Mme. le Docteur MOLLARD	Membre invité
M. le Docteur LOUM	Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :
Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (SUR. 31.08.2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE

MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (CS)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

VERGNEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Yves AUBARD

Professeur des Universités de Gynécologie Obstétrique

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse qui conclut un travail original dont vous êtes l'instigateur.

Merci de nous avoir accueilli dans votre service, où il fait bon travailler et de nous avoir appris le métier passionnant de Gynécologue Obstétricien.

Nous avons pu apprécier tout au long de cet internat, votre accessibilité, votre disponibilité et votre habileté chirurgicale qui force l'admiration.

Merci de la confiance que vous nous accordez , nous espérons en être digne.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Professeur des Universités de Cancérologie

Praticien Hospitalier

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, nous vous en remercions sincèrement.

Que celui-ci soit le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre COLOMBEAU

Professeur des Universités d'Urologie

Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Merci de nous avoir appris les bases de votre spécialité dans la bonne humeur.

Que de bons souvenirs des six mois passés au sein de votre équipe...

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de nos remerciements les plus sincères.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Antoine MAUBON

Professeur des Universités de Radiologie

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions de votre disponibilité et de l'intérêt que vous portez à notre spécialité.

Nous avons pu apprécier vos compétences et vos informations pertinentes.

Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Dominique GROUSSEAU

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de service

Comme tous les internes passés entre “ vos mains expertes”, il y a un avant et un après Saint Junien.

Merci de nous transmettre cette passion pour la chirurgie.

Vos qualités humaines, votre aisance chirurgicale, votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience forcent l’admiration.

Merci de votre confiance et de tout ce que vous m’avez appris.

Que ce travail soit le témoin de ma reconnaissance et de mon profond attachement.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Joëlle MOLLARD

Praticien Hospitalier

Gynécologue Obstétricienne

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Merci de vos conseils et de votre soutien pour ce travail.

Votre enseignement , votre aide et votre confiance, tout au long de cet internat, m'ont permis de progresser en chirurgie mammaire et je vous en remercie.

Que ce travail soit le témoin de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Tristan GAUTHIER

Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux

Gynécologue Obstétricien

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail.

Ta disponibilité, tes conseils et tes critiques ont permis l'aboutissement de cette thèse.

Merci pour ta participation active à ma formation chirurgicale et pour ton soutien à toutes épreuves.

Puisse ce travail être l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A mon ancien co-interne et Juge

Monsieur le Docteur Ousmane LOUM

Praticien Hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Merci d'avoir initié et participé à ce travail. J'espère avoir été digne de ta "succession".

Merci de m'avoir accueilli chez toi il y a 6 ans lorsque je suis arrivée dans cette ville "inconnue" et de m'avoir appris en une soirée la base de la chirurgie : faire des noeuds de "chirurgien" avec mes lacets de chaussure ! Depuis tu m'as appris bien d'avantage et je t'en suis reconnaissante.

Merci de ton aide et de ton soutien dans les épreuves professionnelles comme personnelles.

J'espère avoir un jour la même sérénité qui te caractérise lorsque tu es dans un bloc opératoire.

Trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mes Maîtres d'internat

Messieurs les Professeurs Yves AUBARD, Pierre COLOMBEAU,

Jean-Philippe DUMAS , Aurélien DESCAZEUD

Messieurs les Docteurs Fernand RAFFI et Dominique GROUSSEAU

A tous les médecins qui ont participé à ma formation

A Limoges : Mr SERVAUD, Mr PIVER, Joëlle, Jean-Luc , Hugues, Véronique, Maryse, Manu, Sophie Gheck, Michel Kapella, Tristan, Ousmane Jérôme, Xavier, Eddy, Julien

A Tulle : Jean-Pierre, Guillaume, Anne-Marie, Nicolas, Etienne

Merci pour de tout ce que vous m'avez appris.

A mes trois chefs et amies

Florence, Stéphanie et Sophie

Merci pour votre soutien à toutes épreuves, vos précieux conseils, les bons moments passés ensemble et votre amitié.

A mes co-internes et amies

Lorène, Perrine, Lise, Chrystelle, Aurélie, Aymeline, Dora, Marie

Merci d'avoir supporté mes retards, mes grossesses, mes pleurs, mes coups de gueule.....pendant toutes ces années.

Merci de votre soutien.

A mes copines sages-femmes Elodie, Emilie et Julie

Merci pour votre bonne humeur, votre gentillesse, vos compétences et pour m'avoir supporté en tant qu'interne et future maman.

A Emilie et Stéphanie

Merci pour votre grand soutien de l'externat jusqu'à cette thèse.

A Sabrina, Caroline, Fred, Céline, Carine, Sandy, Cécile

En souvenir des bons moments passés à Tulle lors de ma première année d'internat.

A Joachim, Yanis et toute l'équipe d'Urologie

Merci pour l'agréable semestre passé en votre compagnie.

A tous les anesthésistes, sages-femmes, infirmières, secrétaires, aides soignants, agents hospitaliers avec qui j'ai travaillé durant ses six dernières années.

A l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et Biostatistique du CHU de Limoges en particulier Benoît MARIN

A Julie GRENIER, Corinne TRAPY, Renaud et tous les autres

Merci de votre disponibilité et de votre participation à ce travail.

A mes Parents

Vous tenez votre rôle de Parents avec un grand P depuis le 21 juin 1980 13h15, soutien de tous les instants et dans tous les domaines jusque dans la réalisation de cette thèse.....Merci.

A ma soeur Mélina,

Merci pour cette enfance et adolescence heureuse passées ensemble.

Merci pour ta confiance..

A Stéphane

Merci d'être arrivé dans ma vie.

Merci d'avoir été là, tout simplement, durant ces longues années d'étude.

Merci surtout de nous avoir construit une jolie petite famille et de veiller sur elle comme tu le fais si bien.

A Antonin et Margot

Les deux petits soleils qui illuminent ma vie.

Les deux plus beaux enfants du Monde évidemment.....mais pas toujours les plus sages!

A mes Grands-Parents paternels

Vous ne me quittez jamais.

Cette thèse vous est dédiée.

A mes Grands-Parents maternels

Merci de votre soutien.

A mes amis

Merci de votre confiance.

PLAN

INTRODUCTION

GENERALITES

- 1. EPIDEMIOLOGIE**
- 2. LE CURAGE AXILLAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN**

MATERIEL ET METHODES

- 1. HYPOTHESE DE RECHERCHE ET BUT DE L'ETUDE**
- 2. TYPE D'ETUDE**
- 3. LA POPULATION ETUDIEE**
- 4. LE DEROULEMENT DE L'ETUDE**
- 5. OBJECTIFS**
- 6. CRITERES D'EVALUATION**
- 7. TAILLE DE L'ECHANTILLON**
- 8. RANDOMISATION**
- 9. L'INSU**
- 10. METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES**

RESULTATS

- 1. LA POPULATION DE L'ETUDE**
- 2. RESULTATS PRINCIPAUX**
- 3. AUTRES RESULTATS**
- 4. RECAPITULATIF**

DISCUSSION

- 1. PREVENTION DE LA LYMPHOCELE APRES CURAGE AXILLAIRE**
- 2. INTERÊT DU LANREOTIDE**

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en France et dans le monde.

Dans la prise en charge chirurgicale de ce cancer, l'évaluation ganglionnaire du creux axillaire est incontournable. L'envahissement ganglionnaire reste le principal facteur pronostique. Il a un rôle déterminant dans l'indication des traitements adjuvants [1].

L'avènement du ganglion sentinelle a permis de réduire les indications de curage axillaire (CA) et ainsi la morbidité de cette chirurgie. Malgré tout, il reste indiqué en cas de ganglion sentinelle positif, d'adénopathie palpable, de tumeurs multifocales et d'antécédent récent de chirurgie mammaire. La lymphocèle représente la complication la plus fréquente du CA pouvant aller jusqu'à 96% selon les séries [2-6].

Pour prévenir la lymphocèle, le drainage aspiratif systématique est depuis quelques années le « gold standard » mais malgré celui-ci, on peut constater jusqu'à 94% de lymphocèle selon les études [3-6]. D'autres méthodes ont été décrites pour prévenir le risque de lymphorée et de lymphocèle post opératoire. Cependant aucun moyen de prévention à la fois efficace et bien toléré n'a été trouvé à ce jour. L'utilisation des analogues de la somatostatine pourrait être une solution intéressante.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact du Lanréotide dans la prévention des lymphorées et des lymphocèles post-CA.

GENERALITES

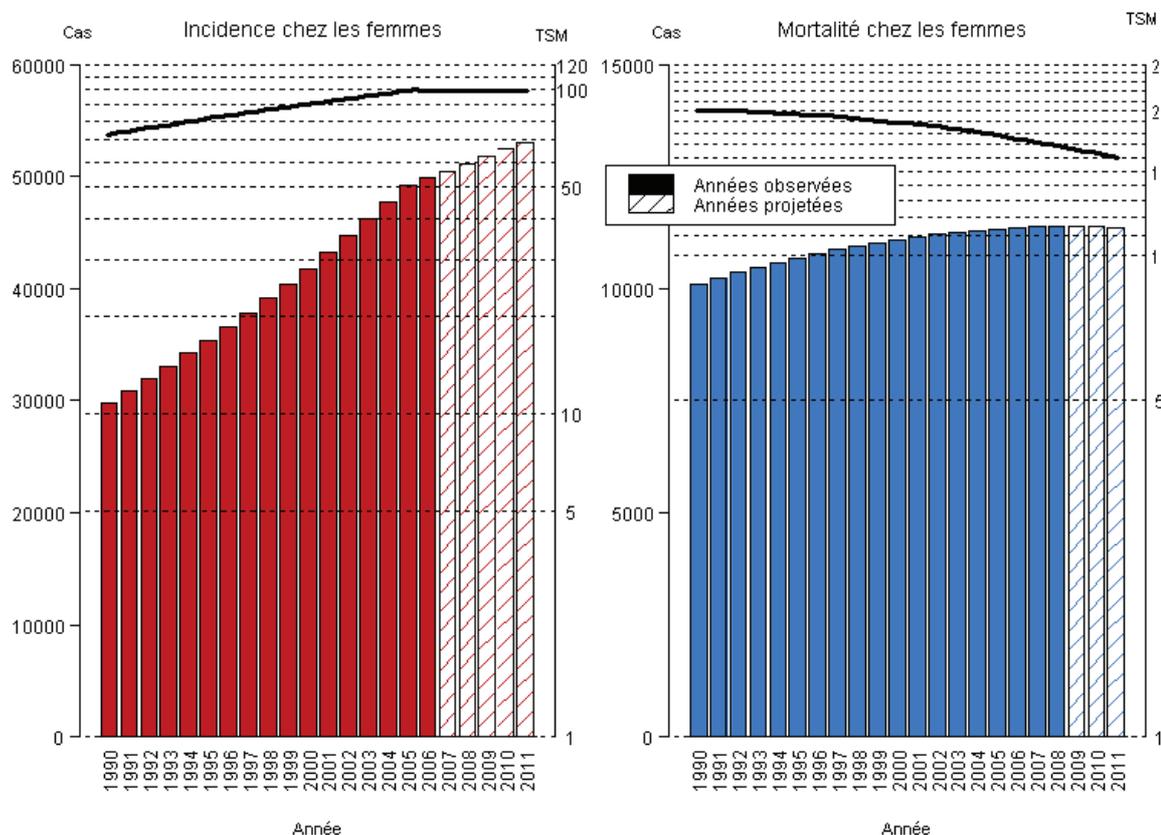
1. EPIDEMIOLOGIE

Selon l'Institut National du Cancer (INCa), avec 52588 nouveaux cas estimés en 2010 en France, le cancer du sein est le premier cancer chez la femme et représente 34% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins. Il se situe, tous sexes confondus, au 2^{ème} rang de tous les cancers, derrière le cancer de la prostate.

Son incidence augmente de manière importante et constante. Son taux a presque doublé entre 1980 et 2005 passant de 56,8 à 101,5 cas pour 100000 femmes (TSM=Taux Standardisé à la population Mondiale). Toutefois cette évolution montre un début d'infléchissement puisqu'elle était en moyenne de +2,4% par an entre 1980 et 2005 et de +2,1% par an entre 2000 et 2005. Selon les projections de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), de l'INCa et de l'Inserm, basées sur les données ALD (Affection de Longue Durée) qui font l'hypothèse d'une stabilisation de l'évolution sur la période 2006-2010, l'incidence est estimée à 100 cas pour 100000 femmes en 2010. Cette évolution serait potentiellement liée à une diminution de la prescription des Traitements Hormonaux Substitutifs (THS) de la ménopause.

Concernant la mortalité, d'après l'INCa, avec 11289 décès en 2010, le cancer du sein se situe au 1^{er} rang des décès par cancer chez la femme avec un taux de 16,2 pour 100000 femmes. La mortalité amorce une décroissance depuis 2000. (**Figure 1**)

Figure 1. Incidence et Mortalité du cancer du sein en France.



Ces évolutions inverses de l'incidence et de la mortalité s'expliquent par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et par l'extension de la pratique du dépistage, permettant de diagnostiquer plus de cancers et de les traiter à un stade précoce. Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic puisque selon l'INCa, la survie à 5 ans tous stades confondus est supérieure à 80%.

Au niveau mondial, l'IARC (International Agency of Research on Cancer) dépendant de la WHO (World Health Organisation) a publié ses chiffres en 2008 (GLOBOCAN 2008, Global Cancer Statistics) retrouvant le cancer du sein au premier rang chez la femme en terme d'incidence (**Figure 2**) et de mortalité (**Figure 3**). L'incidence était estimée à 1384155 femmes soit 39 cas sur 100000 femmes et le taux de mortalité était à 12,5 pour 100000 femmes.

Figure 2
Incidence

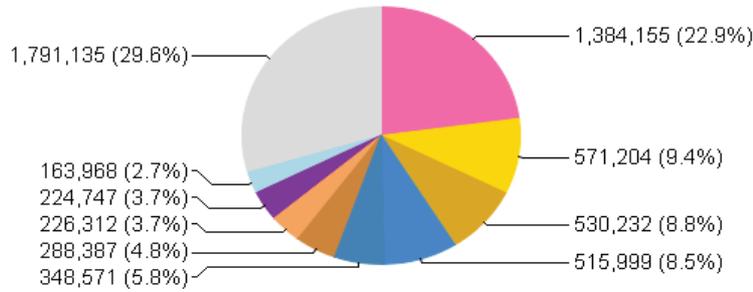
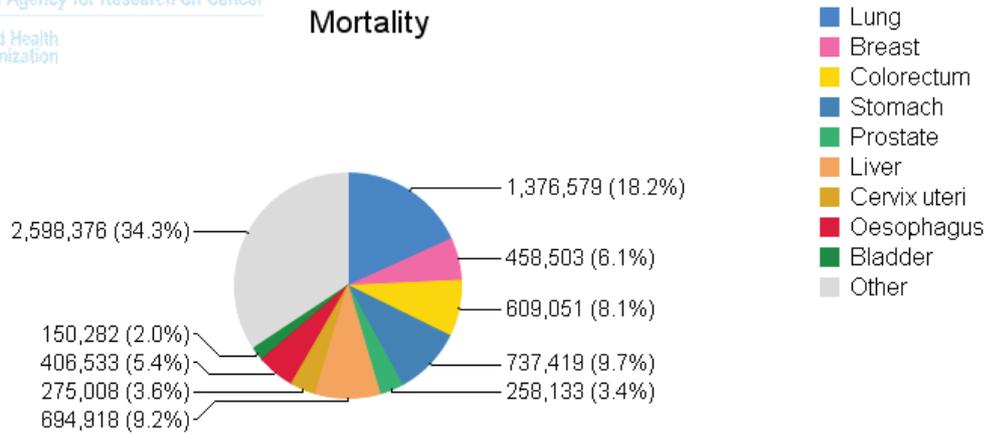


Figure 3
Mortality



2. LE CURAGE AXILLAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN

2.1. Concept

Le curage axillaire consiste en l'ablation des ganglions ou collecteurs lymphatiques du sein situés au niveau du creux de l'aisselle.

L'évaluation clinique du risque d'atteinte métastatique ganglionnaire n'est pas précise. Selon une étude du centre Oscar-Lambret à Lille sur 895 CA, 28% des patientes n'ayant pas de ganglion suspect cliniquement avait un envahissement histologique et au contraire seulement 42% des patientes avec un ganglion suspect au palpé avait un envahissement histologique [7]. Selon Contesso, il y aurait 42% de faux négatifs par l'examen clinique seul [8].

Aucun examen d'imagerie ne permet de corriger les insuffisances de la clinique. Les performances de la TEP 18F-FDG, notamment, sont mauvaises avec une sensibilité de 40% et un taux de faux négatif de 60% [9].

Avant la diffusion de la technique du Ganglion Sentinelle (GS), le CA était la référence pour obtenir l'information sur l'envahissement ganglionnaire, déterminante dans l'indication des traitements adjuvants. En outre, un rôle thérapeutique, même modéré, est possible bien qu'il soit controversé. En effet, Houvenaeghel en 2009 a rapporté un gain sur la survie estimé entre 5 et 10% lorsqu'un CA est réalisé, en particulier avec l'ablation d'au moins 10 ganglions qu'ils soient indemnes d'envahissement tumoral ou non. Ces données sont fondées sur les résultats de six études randomisées comparant CA versus abstention et sur une large cohorte rétrospective portant sur 72000 patientes traitées à partir de 1998 [10]. Plus récemment, Avril et al, dans une étude multicentrique prospective

randomisée, portant sur 625 patientes, ont comparé l'effet du CA sur la survie globale et la survie sans récurrence à 5 ans chez des patientes de plus de 50 ans avec une petite tumeur de moins de 1cm et sans adénopathie axillaire suspecte. Un groupe avait bénéficié d'un CA et l'autre non. Les auteurs n'ont alors pas retrouvé d'équivalence entre les 2 groupes puisque la survie globale était de 98% lors d'un CA versus 94% en son absence. Il en est de même pour la survie sans récurrence à 5 ans puis qu'elle était respectivement de 96% versus 90% [11].

Le CA est cependant source d'une morbidité importante. Celle-ci a été minimisée par la généralisation de la technique du GS. Plusieurs études montrent une morbidité significativement diminuée avec le GS versus CA, notamment en terme de taux de lymphocèle [12]. De plus, la réalisation du CA dans un second temps, en cas d'atteinte ganglionnaire non diagnostiquée en per-opératoire, n'a pas une morbidité accentuée comparativement au curage réalisé d'emblée [13].

Cependant les résultats en termes de survie globale et de survie sans récurrence des essais ayant randomisés CA versus GS sont en cours [1].

2.2. Indications

L'exploration chirurgicale ganglionnaire axillaire systématique est indiquée en cas de cancer du sein avec une composante infiltrante.

Le curage axillaire est actuellement indiqué [14] :

- *en cas d'envahissement macro et micrométastatique du GS*
- *en cas d'échec de la technique du GS*
- lorsque le GS est contre-indiqué :
 - *envahissement ganglionnaire suspecté cliniquement*
 - *chirurgie mammaire préalable*. Les études explorant la faisabilité du GS dans ce contexte sont cependant rassurantes. La lymphoscintigraphie pré-opératoire permet de détecter les drainages lymphatiques aberrants [15].

- *tumeur multifocale*, dont la contre-indication est controversée. En effet, Giard et al. ont publié en 2010, une étude prospective, randomisée, portant sur 216 patientes provenant de 16 centres anti-cancéreux français, sur la faisabilité du GS dans cette indication. Ils ont retrouvé un taux de faux négatifs élevé à 13.6% et ne recommandent donc pas l'utilisation du GS pour ces tumeurs [16]. En revanche, la Société américaine d'Oncologie accepte cette procédure en se basant sur les meilleurs résultats d'autres études prospectives récentes, retrouvant des taux de faux négatifs comparables à ceux retrouvés dans les tumeurs unifocales, allant de 0 à 8% [17-21].

- *taille tumorale $\geq 3\text{cm}$* qui reste une indication de CA d'emblée pour certaines équipes. Pour d'autres la taille n'est plus prise en compte. Spillane et al, dans sa méta-analyse de 2011, retrouve des taux de faux négatif acceptables. Plus la taille tumorale est élevée, plus le risque de GS positif est important sans toutefois augmenter le risque de faux négatif [22].

- *En cas de chimiothérapie néoadjuvante*, le curage est habituellement recommandé. Les résultats sont contradictoires dans la littérature [23, 24]. Dans le service nous nous reposons sur les données du GS en cas de tumeur $\geq 3\text{cm}$. Afin d'éviter toute modification anatomique du drainage axillaire par la chimiothérapie, le GS est réalisé le plus souvent avant le début de la chimiothérapie, en même temps que la pose de la chambre implantable.

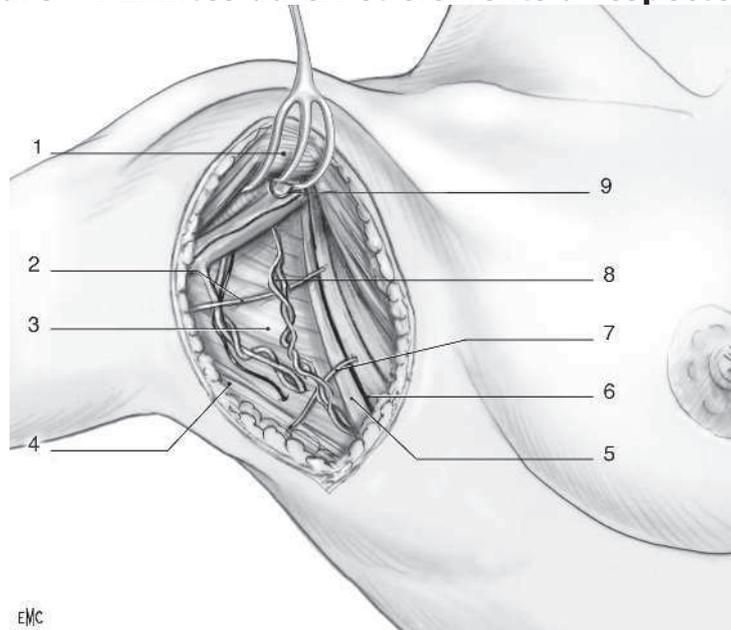
2.3. Technique

Le CA consiste à prélever les ganglions situés sous la veine axillaire, entre le bord externe du muscle grand dorsal et la paroi thoracique, en respectant les principaux éléments anatomiques suivants : les nerfs perforants intercostaux, le nerf du grand dentelé, le nerf du grand dorsal et les pédicules artério-veineux thoracique latéral et scapulaire inférieur.

Dans l'objectif de limiter les séquelles, le CA standard ne concerne plus que les étages 1 et 2 de Berg, c'est-à-dire les ganglions occupant le creux axillaire sous le niveau du bord inférieur de la veine axillaire, respectivement en dehors du bord externe du petit pectoral pour l'étage 1 et en arrière de ce dernier pour l'étage 2. (**Figure 4**)

Le CA se termine par la recherche palpatoire de ganglion suspect résiduel en particulier au dessus de la veine axillaire (étage 3 de Berg) et dans l'espace interpectoral de Rotter. Tout ganglion suspect doit être retiré.

Figure 4 : Limites du CA et éléments à respecter



1. Muscle grand pectoral ; 2. 2^{ème} nerf perforant intercostal ; 3. Muscle sous-scapulaire ; 4. Muscle grand dorsal ; 5. Muscle grand dentelé ; 6. Nerf du grand dentelé ; 7. 3^{ème} perforant intercostal ; 8. Vaisseaux mammaires externes ; 9. Anse des pectoraux

2.4. Complications

2.4.1. Complications à court terme

Les complications à court terme sont :

- la *lymphorée* excessive : 15 à 30% (SOR 2001)
- la *lymphocèle* : 5 à 94% selon les séries avec drainage, complication la plus fréquente du CA [3, 5, 12, 25].
- la *douleur* : 15 à 30% (SOR 2001)
- les *hématomes* : 5% [26].
- le *retard de cicatrisation ; l'infection locale* : 2 à 8% (SOR 2001)

2.4.2. Complications à long terme

Les complications à long terme sont :

- les *troubles moteurs* (fatigabilité du membre supérieur et raideur de l'épaule)
- les *troubles sensitifs* (hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie) en particulier au niveau de la face interne du bras : 20 à 30% (SOR 2001)
- le *lymphoedème* : 8 à 40% (SOR 2001)
- les *brides rétractiles* : 30% (SOR 2001)
- le *préjudice esthétique* (gros bras asymétrique, déformation du galbe...)

MATERIEL ET METHODES

1. HYPOTHESE DE RECHERCHE ET BUT DE L'ETUDE

Notre hypothèse de travail était que le Lanréotide diminuait l'abondance de la lymphorée post-opératoire, diminuant ainsi la morbidité liée à celle-ci.

Le but de l'étude était de répondre à la question suivante :

« Le Lanréotide diminue-t-il l'abondance de la lymphorée et l'incidence des lymphocèles post-opératoires chez les patientes ayant eu un CA ? »

2. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, randomisée, en double aveugle.

Elle vise à évaluer l'efficacité du Lanréotide LP 90mg dans la diminution de la lymphorée et des lymphocèles post-CA dans les cancers du sein. Nous avons comparé 2 groupes, un groupe traité recevant l'injection de Lanréotide la veille de l'intervention et le groupe contrôle recevant le Placébo. L'attribution du traitement ou du Placébo s'est fait de manière randomisée et en double aveugle.

3. LA POPULATION ETUDIEE

3.1. Critères d'inclusion

Toute patiente âgée de plus de 18 ans et devant subir un CA :

- CA seul
- ou CA associé à une tumorectomie
- ou CA associé à une mastectomie

La patiente devait au préalable avoir signé le formulaire de consentement après avoir reçu la notice d'information expliquant le protocole.

3.2. Critères d'exclusion

- les patientes ne comprenant pas le protocole
- les patientes diabétiques insulino-dépendantes
- les patientes présentant une insuffisance rénale sévère
- les patientes sous ciclosporine
- les patientes ayant une lithiase de la voie biliaire compliquée non traitée
- les patientes enceintes ou allaitant
- les patientes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode fiable de contraception
- les patientes ayant une hypersensibilité au Lanréotide ou aux médicaments de la même classe
- les patientes ayant participé à un autre protocole de recherche dans les 30 jours précédents l'entrée dans l'étude.

3.3. Modalités de recrutement

Cette étude a été réalisée dans le service de gynécologie du CHU de Limoges entre avril 2008 et juin 2011.

Ce service opère environ 240 cancers du sein par an avec un CA dans un peu plus d'un tiers des cas.

L'étude était proposée aux patientes par les chirurgiens lors des consultations préopératoires lorsqu'un CA était programmé d'emblée. L'information leur était donnée oralement et à l'aide d'une notice écrite. Leur consentement signé était alors récupéré la veille de l'intervention.

Pour les patientes bénéficiant de la technique du ganglion sentinelle sous anesthésie locale, le résultat anatomopathologique était disponible dans un délai de 7 jours. En cas de positivité du GS, l'explication de l'étude était réalisée ainsi, une semaine après le GS, la veille de l'intervention mammaire et axillaire. Les chirurgiens et les internes du service étaient chargés d'informer oralement ces patientes, de leur remettre la notice d'information et de récupérer le consentement signé.

4. LE DEROULEMENT DE L'ETUDE

4.1. Description

La veille de l'intervention, une fois les critères d'inclusion remplis, chaque patiente était randomisée et une boîte de traitement leur était attribuée par la pharmacie du CHU.

Les antécédents médico-chirurgicaux, les traitements concomitants, l'âge, le poids, la taille, la tension artérielle et la fréquence cardiaque étaient recueillis dans un cahier d'observation (CRF).

Une seule injection sous-cutanée de Lanréotide ou de Placébo était effectuée chez les patientes incluses, la veille de l'intervention, entre 10h et 18h avant l'heure de mise en aspiration du drain (H0).

Les patientes étaient opérées le lendemain de l'injection (J0). La lymphostase était réalisée par clips et utilisation de coagulation monopolaire. Un drain aspiratif de type Jost et Redon était positionné dans le creux axillaire en fin de curage. En cas de mastectomie associée, un second drain était mis en place dans la loge de mastectomie et retiré à H0 + 24h.

Le flacon de recueil était changé tous les jours. La quantité d'épanchement recueilli dans le ou les drains était colligée quotidiennement dans le cahier d'observation. Etaient également relevés quotidiennement le poids, la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la modification des traitements concomitants et enfin, la douleur au niveau du creux axillaire selon l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) graduée de 0 à 10.

Le drain axillaire devait être laissé en place au moins jusqu'à J4 (H96) et enlevé lorsque la quantité recueillie était inférieure à 50ml par 24h. La mobilité du bras était évaluée à J4.

La durée totale de drainage, la quantité totale de lymphe recueillie dans le redon au cours de l'hospitalisation et la durée d'hospitalisation étaient enregistrées dans le CRF.

Après l'hospitalisation, les patientes étaient systématiquement revues par leur chirurgien à J15+/-3 jours, J30+/-5 jours et à 6 mois+/-15 jours (M6) et entre ces visites si besoin.

Lors de la visite à J15, en dehors des critères cités ci-dessus, les éléments suivants étaient recueillis :

- l'existence ou non d'une *lymphocèle axillaire* classée en 5 grades selon la « Common Terminologie Criteria for Adverse Events v3.0 » publiée en 2006 :

- ❖ grade 1 : absence de lymphocèle (clinique ou radiologique)
- ❖ grade 2 : lymphocèle symptomatique nécessitant un traitement médical
- ❖ grade 3 : lymphocèle nécessitant une ponction sous radiologie ou une intervention chirurgicale
- ❖ grade 4 : complications mettant en jeu le pronostic vital
- ❖ grade 5 : décès

- En cas de ponction de lymphocèle réalisée entre la fin de l'hospitalisation et J15 inclus, le nombre de ponction et la quantité de lymphe retirée.
- La qualité de la cicatrisation au niveau du CA (normale, désunion localisée ou désunion totale).
- La douleur du creux axillaire selon l'échelle EVA.
- La mobilité du bras opéré (normale, légèrement diminuée, sévèrement diminuée ou nulle).
- La survenue d'éventuels évènements indésirables.

A J30, les mêmes données ont été colligées avec notamment la nécessité ou non de ponction de lymphocèle entre J16 et J30 inclus.

A M6, visite de fin d'étude, les mêmes données ont été colligées avec cette fois, la nécessité ou non de ponction de lymphocèle entre J31 et M6 inclus.

4.2. Le Lanréotide

4.2.1. Pharmacologie

Le Lanréotide est un octapeptide analogue de la somatostatine naturelle. Il présente une affinité importante pour les récepteurs à la somatostatine humaine. Bien plus actif que la somatostatine naturelle, il présente une durée d'action beaucoup plus longue.

Comme la somatostatine, il inhibe la sécrétion endocrine et exocrine du tractus gastrointestinopancréatique et le flux sanguin splanchnique. Des récepteurs de la somatostatine ont été mis en évidence dans les tissus lymphatiques mais son action sur ce système est mal connue. La diminution du flux splanchnique et de l'absorption des triglycérides est une explication partielle. Des effets anti-inflammatoires ont également été démontrés chez l'animal.

Dans notre étude, la solution injectable sous-cutanée, à libération prolongée, à 90mg, était utilisée. Son coût est de 1320,88 Euros.

4.2.2. Indications

Classiquement, le Lanréotide est utilisé dans le traitement des affections suivantes :

- *l'acromégalie*, lorsque les sécrétions d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 ne sont pas normalisées après chirurgie et/ou radiothérapie ou dans la cadre du traitement de la symptomatologie clinique.
- Les *tumeurs carcinoïdes* (traitement symptomatique).

4.2.3. Contre-indications

Elles sont peu nombreuses :

- lithiase de la voie biliaire compliquée non traitée
- grossesse et allaitement
- hypersensibilité au Lanréotide ou aux médicaments de la même classe.

4.2.4. Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec le Lanréotide LP sont essentiellement d'ordres gastro-intestinaux. Ils sont la plupart du temps modérés et transitoires.

- *Effets indésirables très fréquents* (plus de 10% des patients) : diarrhée, douleurs abdominales, nausée, réaction locale au niveau du point d'injection (induration, douleur, rougeur, démangeaison), lithiases biliaires.
- *Effets indésirables fréquents* (entre 5 et 10% des patients) : constipation, flatulences.
- *Effets indésirables moins fréquents* (entre 1 et 5% des patients) : asthénie, augmentation de la bilirubinémie.
- *Effets indésirables peu fréquents* (moins de 1% des patients) : bouffées de chaleur, malaise, céphalées, ténésme, vomissements, intolérance au glucose, hyperglycémie, baisse de la libido, somnolence, prurit, hypersudation.

4.3. Le traitement contrôlé

Le traitement attribué au groupe contrôlé était un Placébo correspondant à une injection sous-cutanée de sérum physiologique.

5. OBJECTIFS

5.1. Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du Lanréotide LP 90 mg dans la diminution de la lymphorée entre H0 et H0+96h après CA.

5.2. Objectifs secondaires

- Evaluer l'efficacité du Lanréotide LP dans la prévention de la lymphocèle post CA à J15, J30 et M6.
- Evaluer l'efficacité du Lanréotide LP dans la diminution du nombre de femmes nécessitant un drainage de plus de 96h.
- Evaluer l'impact du lanréotide LP sur la durée d'hospitalisation
- Evaluer la tolérance du Lanréotide LP.

6. CRITERES D'EVALUATION

6.1. Critère principal

La quantité de lymphe recueillie par le ou les drains entre H0 et H0+96h.

6.2. Critères secondaires

- le nombre de jours de drainage nécessaire
- le nombre de femmes avec un drainage supérieur à 96h
- la durée d'hospitalisation en jours
- l'existence d'une lymphocèle clinique lors des visites post-opératoires à J15, J30 et M6
- le nombre de ponction de lymphocèle nécessaire et la quantité de lymphes retirées
- la lymphorée à J15 pour chaque patiente correspondant à :
 - la quantité totale de lymphes à J4
 - + la quantité de lymphes de J4 à l'ablation du redon (si ablation tardive)
 - + la quantité ponctionnée si ponction(s) entre J4 et J15
 - + la quantité ponctionnée à J15 si ponction.
- la lymphorée à J30 pour chaque patiente correspondant à :
 - la lymphorée à J15
 - + la quantité ponctionnée si ponction(s) entre J15 et J30
 - + la quantité ponctionnée à J30 si ponction.
- La lymphorée à M6 pour chaque patiente correspondant à :
 - la lymphorée à J30
 - + la quantité ponctionnée si ponction(s) entre J30 et M6
 - + la quantité ponctionnée à M6 si ponction.
- la douleur du creux axillaire
- la cicatrisation
- la mobilité du bras
- la survenue d'évènements indésirables.

7. TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Sur la base d'un risque alpha de 5%, d'une puissance de 80%, d'une quantité moyenne de lymphorée à H0+96h de 211ml pour les patientes sous placebo (quantité estimée sur la base de l'étude rétrospective menée dans le service de gynécologie du CHU de Limoges en 2008 dans le cadre de la thèse du Dr Loum) et d'une quantité de 147ml pour les patientes traitées par Lanréotide (correspondant à une diminution de 30%), avec un écart-type de 129ml pour le groupe placebo, le nombre de sujet minimum devait être au moins de 66 patientes par groupe. 132 inclusions étaient donc nécessaires. En tenant compte d'un nombre de dossiers non évaluables estimé à 10%, le nombre total de patientes à recruter était de 148.

8. RANDOMISATION

Le responsable des randomisations du laboratoire Ipsen (commercialisant le Lanréotide), statisticien, a préparé la liste de randomisation pour cette étude clinique. Cette liste stratifiée en fonction du type de chirurgie (qui semble être un facteur déterminant de l'abondance de la lymphorée), était équilibrée selon un ratio [1:1], avec des numéros de randomisation:

- de 10001 à 10100 pour les patientes avec "Mastectomie + curage axillaire",
- de 20001 à 20100 pour les patientes avec "Tumorectomie + curage axillaire",
- de 30001 à 30100 pour les patientes avec "Curage axillaire uniquement".

Après récupération des formulaires de consentement et après vérification des critères d'inclusion, les patientes éligibles ont été randomisées la veille de l'intervention au niveau de la pharmacie du CHU de Limoges. Cette randomisation s'est effectuée par assignation du premier numéro de randomisation non utilisé dans la strate concernée. En fonction de la randomisation la patiente a reçu soit le Lanréotide 90 mg, soit le Placebo.

Les patientes randomisées ayant quitté l'essai, quelle qu'en soit la raison, avant même l'administration du traitement, ont gardé leur numéro de randomisation qui n'a pas été réutilisé. Les sorties d'essai n'ont pas été remplacées.

Le responsable des randomisations du groupe Ipsen, a conservé la liste de randomisation originale, dont une copie a été confidentiellement transmise au CTSU (Clinical Trial Supplier Unit) d'Ipsen à Dreux (France) pour le conditionnement des unités de traitement. Ces listes ont été gardées confidentiellement dans des endroits sécurisés jusqu'à l'autorisation de levée d'aveugle pour analyse.

Trois jeux d'enveloppes de levée d'aveugle ont également été préparés par le responsable des randomisations du groupe Ipsen, afin de permettre l'identification d'urgence du traitement administré à une patiente sans compromettre l'aveugle de l'ensemble de l'essai. Deux jeux en Français ont été fournis au CHU de Limoges, l'un pour l'investigateur et l'autre pour la pharmacovigilance locale, enfin un dernier jeu en anglais a été transmis à la pharmacovigilance centrale du groupe Ipsen.

L'intégrité de ces enveloppes a été régulièrement contrôlée. Une confirmation de l'intégrité des enveloppes a été documentée en fin d'essai, et l'ensemble des jeux a été conservé dans le dossier de l'étude.

9. L'INSU

Cette étude a été menée en double aveugle. Ni le chirurgien, ni l'équipe soignante et ni la patiente ne savaient quel type d'injection avait été effectué la veille de l'intervention, Lanréotide ou Placébo.

Etant donné l'aspect et la couleur différente du Lanréotide et du Placébo, seule l'infirmière réalisant l'injection connaissait l'identité du produit injecté. Afin de conserver les conditions de l'insu, elle ne devait pas transmettre d'informations concernant le produit au chirurgien, à l'équipe participant à l'étude et au patient. Par ailleurs, cette infirmière ne participait pas à l'évaluation de la patiente dans le cadre de ce protocole, en particulier à la mesure quotidienne des quantités de lymphe recueillies dans le drain.

10.METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES

Le traitement des données a été réalisé à l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et Biostatistique du CHU de Limoges.

Les variables quantitatives ont été décrites par les moyennes et écart-types. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages.

La comparaison, entre les deux groupes, des variables quantitatives (comparaison de moyenne) a été réalisée par le test t de Student ou le test de Mann Whitney lorsque la variable ne suivait pas la loi normale. La normalité de la distribution des variables quantitatives a été testée au moyen du test de Shapiro Wilk.

Les comparaisons de pourcentage ont été réalisées au moyen du test de Fisher.

RESULTATS

1. LA POPULATION DE L'ETUDE

1.1. Le flux des patientes entre l'inclusion et M6

148 patientes ont été incluses dans l'étude.

147 patientes ont été randomisées en 2 groupes, en intention de traiter (74 dans le groupe 1 : groupe Placébo et 73 dans le groupe 2 : groupe Lanréotide). 1 patiente a été exclue car elle n'a pas été randomisée.

145 patientes ont constitué la population d'analyse (73 dans le groupe 1 et 72 dans le groupe 2). En effet, 2 autres patientes ont été exclues de l'analyse :

- 1 patiente du groupe 1 a été incluse à tort car le consentement n'a pas été signé, elle a été randomisée mais n'a pas reçu le traitement.
- 1 patiente du groupe 2 a retiré son consentement après la randomisation mais avant l'administration du traitement.

Sur les 145 patientes analysées, 20 personnes sont sorties prématurément de l'étude (avant la visite à M6) :

- 1 patiente du groupe 1 perdue de vue à J4 du fait d'un Evènement Indésirable Grave à J3 (EIG), soit une détresse respiratoire aigue en post-opératoire nécessitant un transfert en réanimation.
- 3 patientes perdues de vue à la visite J15 (1 dans le groupe 1 et 2 dans le groupe 2).
- 2 patientes perdues de vue à la visite J30 (1 dans chaque groupe).
- 1 décès entre J30 et M6 et 13 perdues de vue à M6 (6 dans le groupe et 7 dans le groupe 2).

125 patientes ont donc été suivies jusqu'au terme de l'étude à M6 (63 dans le groupe 1 et 62 dans le groupe 2). (**Figure 5 et 6**)

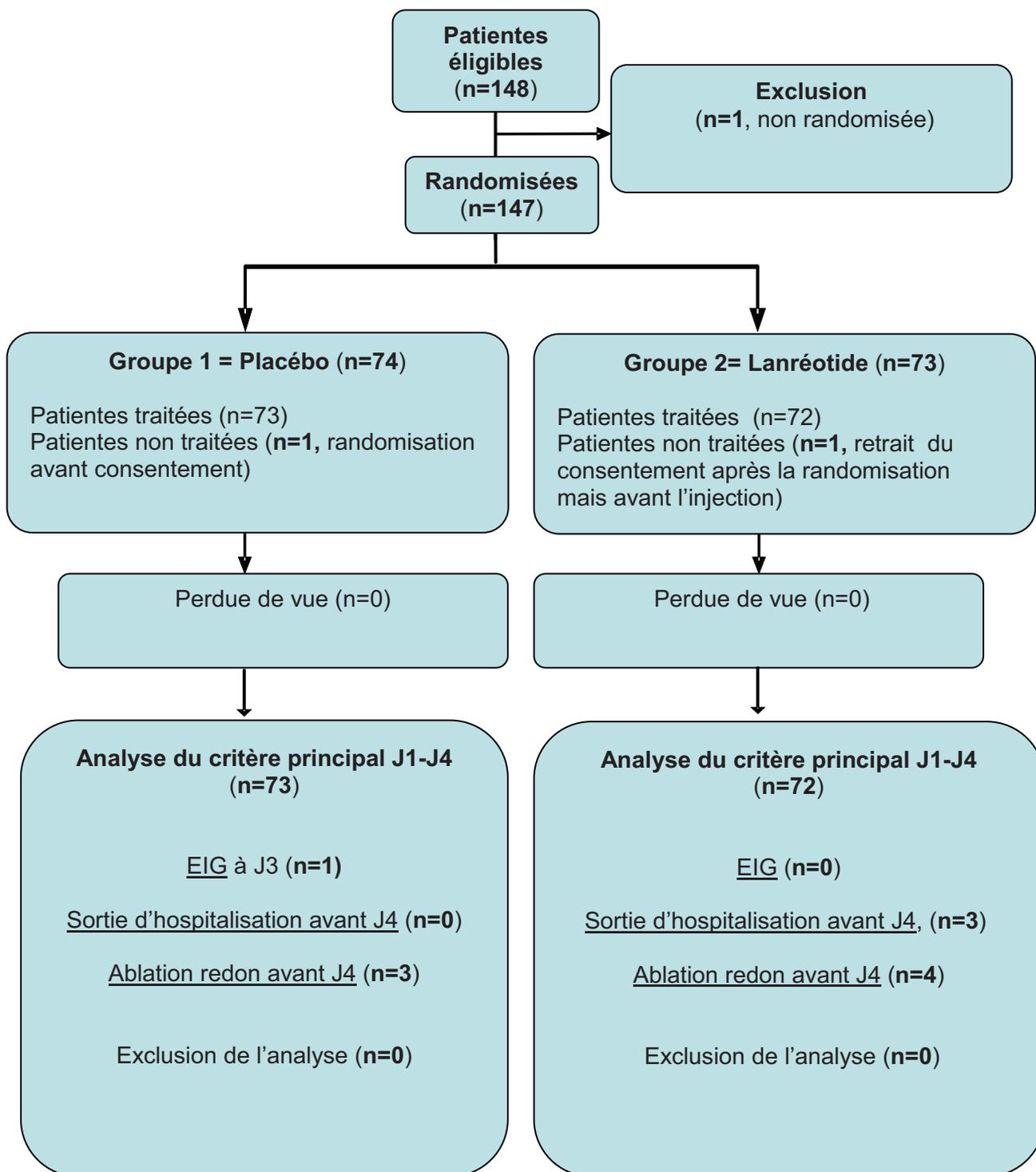


Figure 5 - Diagramme de flux des patientes jusqu'à J4

NB : concernant la patiente avec EIG, pour l'analyse principale, seules les données disponibles ont été considérées (J1-J2) et une analyse de robustesse a été réalisée. Pour les patientes avec ablation du redon à J2-J3 ou sortie d'hospitalisation à J2, ont été considérées pour l'analyse principale les données disponibles uniquement. Les valeurs absentes pour J3 et J4 ont été considérées comme égales à 0.

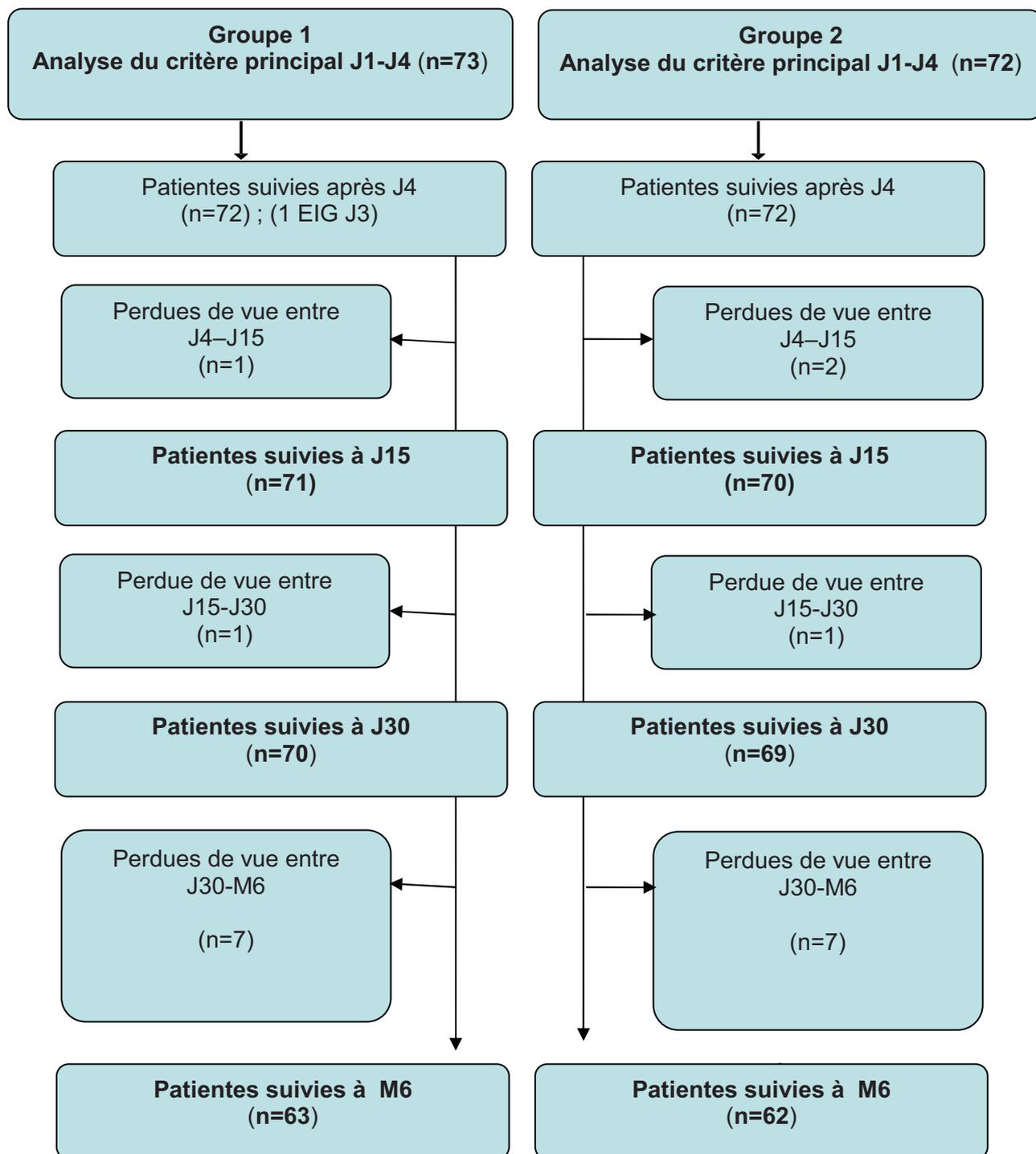


Figure 6 - Diagramme de flux des patientes de J4 à M6

1.2. Caractéristiques de la population

➤ L'âge

Pour les 73 patientes du groupe Placébo, l'âge moyen était de 58,7 ans avec un minimum de 20 ans, un maximum de 89 ans et un écart-type de 13,2 ans (Standard Deviation=SD).

Pour les 72 patientes du groupe Lanréotide, l'âge moyen était de 56,9 ans avec un minimum de 32 ans, un maximum de 86 ans et un écart-type de 13 ans.

La différence entre ces 2 groupes n'était pas significative ($p=0,4$).

➤ L'IMC

L'IMC moyen dans le groupe Placébo était de 26,9 kg/m² avec un minimum de 18,1 kg/m², un maximum de 44,6 kg/m² et un écart-type de 5,6 kg/m².

L'IMC moyen dans le groupe Lanréotide était de 26,4 kg/m² avec un minimum de 17,4 kg/m², un maximum de 43,6 kg/m² et un écart-type de 5,8 kg/m².

La différence entre ces 2 groupes n'était pas significative ($p=0,41$).

➤ Le côté de la chirurgie mammaire

50,7% (n=37) des patientes du groupe Placébo ont été opérées du côté gauche et 56,9% (n=41) dans le groupe Lanréotide. La différence n'était pas significative ($p=0,5$).

50,7% (n=37) des patientes du groupe Placébo ont été opérées du côté droit et 43,1% (n=31) dans le groupe Lanréotide. La différence n'était pas significative ($p=0,4$).

A noter qu'une patiente du groupe 1 a bénéficié d'une mastectomie bilatérale avec un CA droit uniquement. Elle a ainsi été comptabilisée deux fois.

➤ **Délai entre l'injection et la mise en aspiration du drain axillaire (en heure)**

Le délai entre l'injection du traitement et la mise en aspiration du drain était en moyenne de 15,2 h dans le groupe Placébo avec un écart-type de 2,1h.

Ce délai était en moyenne de 14,6 h dans le groupe Lanréotide avec un écart-type de 2,3h.

La différence entre ces 2 groupes n'était pas significative ($p=0,11$).

➤ **Type de chirurgie**

25 patientes (34,2%) du groupe Placébo et 25 patientes (34,7%) du groupe Lanréotide ont bénéficié d'une mastectomie associée à un CA.

37 patientes (50,7%) du groupe Placébo et 34 patientes (47,2%) du groupe Lanréotide ont bénéficié d'une tumorectomie associée à un CA.

11 patientes (15,1%) du groupe Placébo et 13 patientes (18,1%) du groupe Lanréotide ont bénéficié d'un CA seul.

La répartition des patientes des 2 groupes entre les différentes strates était comparable.

Les 2 groupes étudiés étaient donc homogènes. (**Tableau 1**)

Tableau 1. Caractéristiques des 2 groupes

	Placebo (n=73)	Lanréotide (n=72)	
Age (ans)	58,7 (SD=13,2)	56,9 (SD=13)	P=0,4
IMC (kg/m ²)	26,7 (SD=5,6)	26,4 (SD=5,8)	P=0,41
Coté de la chirurgie			
- Droite	37 (50,7%)	31 (43,1%)	P=0,4
- Gauche	37 (50,7%)	41 (56,9%)	P=0,5
Délai entre injection et mise en aspiration du drain (heures)	15,2 (SD=2,1)	14,6 (SD=2,3)	P=0,11
Type de chirurgie			
- Mastectomie + CA	25 (34,2%)	25 (34,7%)	
- Tumorectomie + CA	37 (50,7%)	34 (47,2%)	
- CA seul	11 (15,1%)	13 (18,1%)	

2. RESULTATS PRINCIPAUX

2.1. La lymphorée axillaire à J4 : Analyse globale.

La quantité totale de lymphe recueillie par le drainage axillaire entre J0 et J4 s'élevait à **383 ml** en moyenne dans le groupe **Placébo** avec un volume minimum nul, un maximum de 1230 ml et un écart-type de 230 ml.

Cette quantité s'élevait à **330 ml** dans le groupe **Lanréotide** avec un minimum de 1 ml, un maximum de 965 ml et un écart-type de 182 ml.

La différence entre les deux groupes en terme de lymphorée à J4 post CA n'était pas significative (**p=0,18**). [Tableau 2]

Tableau 2. Lymphorée entre J0-J4

Groupe	n	Quantité de lymphé dans le drain axillaire				
			Moyenne (ml)	SD (ml)	Minimum (ml)	Maximum (ml)
1	73	J1	146,25	92,68	0	540
		J1+J2	251,32	144,70	0	740
		J1+J2+J3	330,40	195,55	0	1080
		Total à J4	383,03	229,63	0	1230
2	72	J1	128,71	87,37	1	630
		J1+J2	221,69	120,05	1	800
		J1+J2+J3	284,44	148,90	1	880
		Total à J4	329,54	182,03	1	965

2.2 Analyse en sous-groupes.

3 sous-groupes ont été analysés pour le critère principal de l'étude, en fonction du type de chirurgie réalisée :

- mastectomie + CA
- tumorectomie + CA
- CA seul

➤ Dans le sous-groupe mastectomie + CA

La quantité totale de lymphé recueillie par le drainage axillaire entre J0 et J4 s'élevait à **456 ml** en moyenne dans le groupe **Placébo** avec un volume minimum de 91 ml, un maximum de 1230 ml et un écart-type de 308 ml.

Pour le groupe Lanréotide, cette quantité s'élevait à **392 ml** en moyenne, avec un minimum de 62 ml, un maximum de 965 ml et un écart-type de 204 ml.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,79**).

➤ **Dans le sous-groupe tumorectomie + CA**

La quantité totale de lymphes recueillies par le drainage axillaire entre J0 et J4 s'élevait à **336 ml** en moyenne dans le groupe **Placébo** avec un volume minimum nul, un maximum de 880 ml et un écart-type de 175 ml.

Pour le groupe Lanréotide, cette quantité s'élevait à **312 ml** en moyenne, avec un minimum de 1 ml, un maximum de 940 ml et un écart-type de 178 ml.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,44**).

➤ **Dans le sous-groupe CA seul**

La quantité totale de lymphes recueillies par le drainage axillaire entre J0 et J4 s'élevait à **376 ml** en moyenne dans le groupe **Placébo** avec un volume minimum 180 ml, un maximum de 680 ml et un écart-type de 145 ml.

Pour le groupe Lanréotide, cette quantité s'élevait à **255 ml** en moyenne, avec un minimum de 110 ml, un maximum de 405 ml et un écart-type de 102 ml.

La lymphorée à J4 est significativement inférieure dans le groupe Lanréotide par rapport au groupe Placébo (**p=0,035**).

➤ **Dans le sous-groupe tumorectomie + CA et CA seul**

La quantité totale de lymphes recueillies par le drainage axillaire entre J0 et J4 s'élevait à **345 ml** en moyenne dans le groupe **Placébo** avec un volume minimum nul, un maximum de 880 ml et un écart-type de 168 ml.

Pour le groupe Lanréotide, cette quantité s'élevait à **296 ml** en moyenne, avec un minimum de 1 ml, un maximum de 940 ml et un écart-type de 162 ml.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,09**).

Tableau 3. Analyse en sous-groupes

Sous-groupe	groupe	n	Quantité totale de lymphes à J4				p
			Moyenne (ml)	SD (ml)	Mini (ml)	Maxi (ml)	
Mastectomie + CA	1	25	455,6	307,85	91	1230	0,79
	2	25	392,12	203,92	62	965	
Tumorectomie+ CA	1	37	335,97	174,69	0	880	0,44
	2	34	311,85	178,27	1	940	
CA seul	1	11	376,36	144,71	180	680	0,035
	2	13	255,46	102,41	110	405	
Tumorectomie+ CA et CA seul	1	48	345,23	167,70	0	880	0,09
	2	47	296,26	161,81	1	940	

3. AUTRES RESULTATS

3.1. La durée de drainage axillaire

Cette analyse était basée sur 141 sujets (70 dans le groupe 1 et 71 dans le groupe 2) car une patiente a été perdue de vue à J3 du fait de la survenue d'un EIG et pour 3 autres la date d'ablation du redon est postérieure à J4 mais non précisée.

La durée moyenne de drainage était de **5 jours** dans le **groupe Placébo** avec un minimum de 2 jours, un maximum de 15 jours et un écart-type de 2,1.

Dans le **groupe Lanréotide**, cette durée moyenne était de **4,5 jours** avec un minimum de 2 jours, un maximum de 9 jours et un écart-type de 1,4.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,1**). [Tableau 5]

Tableau 5. La durée de drainage axillaire

groupe	n	Durée de drainage axillaire			
		Moyenne (jour)	SD (jour)	Mini (jour)	Maxi (jour)
1	70	5,03	2,08	2	15
2	70	4,52	1,39	2	9

3.2. Le nombre de cas nécessitant un drainage supérieur à 4 jours

42,5% (n=31) des patientes du **groupe Placébo** ont eu une ablation du drain axillaire après J4 post-opératoire contre **30,6%** (n=22) dans le **groupe Lanréotide**.

La différence entre les 2 groupes n'était pas significative (**p=0,16**).

La quantité de lymphes recueillies après J4 chez ces patientes a été décrite chez 20 patientes du groupe 1 et 16 du groupe 2. Cette quantité moyenne s'élève à **203ml** dans le **groupe Placébo** avec un minimum de 1 ml, un maximum de 829 ml et un écart-type de 250 ml. Dans le **groupe Lanréotide**, cette quantité s'élevait à **152 ml** avec un minimum de 20ml, un maximum de 470 ml et un écart-type de 142 ml. [Tableau 6]

Tableau 6. Drainage axillaire supérieur à J4

groupe	n	Quantité de lymphes recueillies après J4			
		Moyenne (ml)	SD (ml)	Mini (ml)	Maxi (ml)
1	31(42,5%)	202,75	250,12	1	829
2	22(30,6%)	152,19	141,86	20	470

3.3. La durée d'hospitalisation

Cette analyse a été réalisée sur 144 patientes (72 dans chaque groupe) car une patiente a été perdue de vue à J3 du fait de la survenue d'un EIG.

La durée moyenne d'hospitalisation était de **5,3 jours** dans le groupe **Placébo** avec un minimum de 3 jours, un maximum de 14 jours et un écart-type de 2,1 jours.

La durée moyenne d'hospitalisation était de **4,8 jours** dans le groupe **Lanréotide** avec un minimum de 2 jours, un maximum de 9 jours et un écart-type de 1,4 jours.

La différence entre les 2 groupes n'était pas significative (**p=0,33**).[Tableau 7]

Tableau 7. La durée d'hospitalisation

groupe	n	Durée d'hospitalisation			
		Moyenne (jour)	SD (jour)	Mini (jour)	Maxi (jour)
1	72	5,28	2,06	3	14
2	72	4,76	1,37	2	9

3.4. La lymphocèle

3.4.1. Lymphorée et lymphocèle à J15

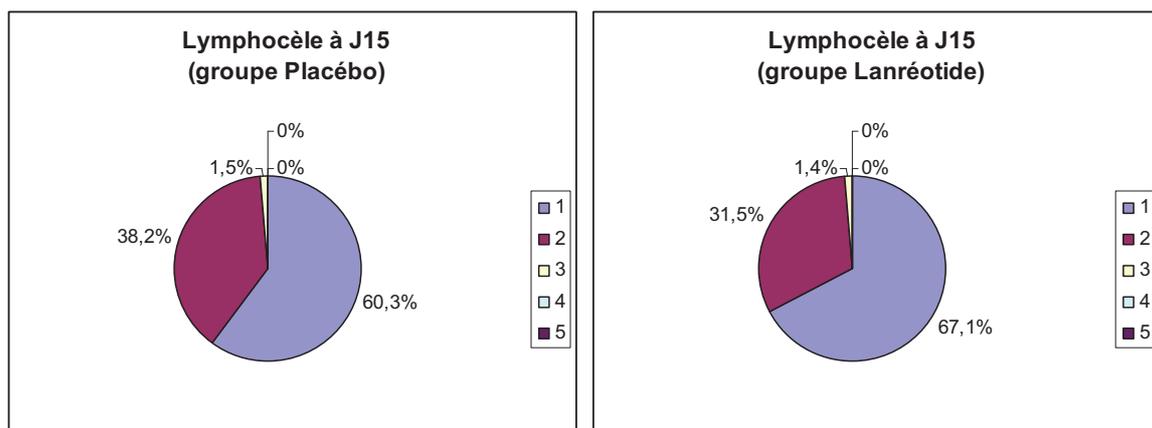
➤ Lymphocèle à J15

Les données étaient disponibles sur la présence d'une lymphocèle à J15 et son grade pour 138 patientes (68 dans le groupe 1 et 70 dans l'autre).

39,7% (n=27) des patientes présentaient une lymphocèle à J15 dans le groupe **Placébo** (26 grade 2, 1 grade 3, 0 grade 4 et grade 5).

32,9% (n=23) des patientes présentaient une lymphocèle à J15 dans le groupe **Lanréotide** (22 grade 2, 1 grade 3, 0 grade 4 et 5).

La différence entre les groupes n'était pas significative concernant le **taux de lymphocèle à J15** ($p=0,38$) et concernant la répartition du **grade de lymphocèle** ($p=0,51$).



➤ Lymphorée à J15

Cette donnée était disponible pour 139 patientes (71 dans le groupe Placébo et 68 dans le groupe Lanréotide).

La quantité totale de lymphe à J15 était de **489 ml** en moyenne pour le groupe **Placébo** avec un minimum de 80 ml, un maximum de 2320 ml et un écart-type de 380ml.

La quantité totale de lymphe à J15 était de **433 ml** en moyenne pour le groupe **Lanréotide** avec un minimum de 1 ml, un maximum de 1635 ml et un écart-type de 312 ml.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,26**). [Tableau 8]

Tableau 8. Quantité totale de lymphe recueillie entre J0 et J15

groupe	n	Quantité de lymphe J0-J15			
		Moyenne (ml)	SD (ml)	Mini (ml)	Maxi (ml)
1	71	488,63	380,15	80	2320
2	68	432,93	311,95	1	1635

3.4.2. Lymphorée et lymphocèle à J30

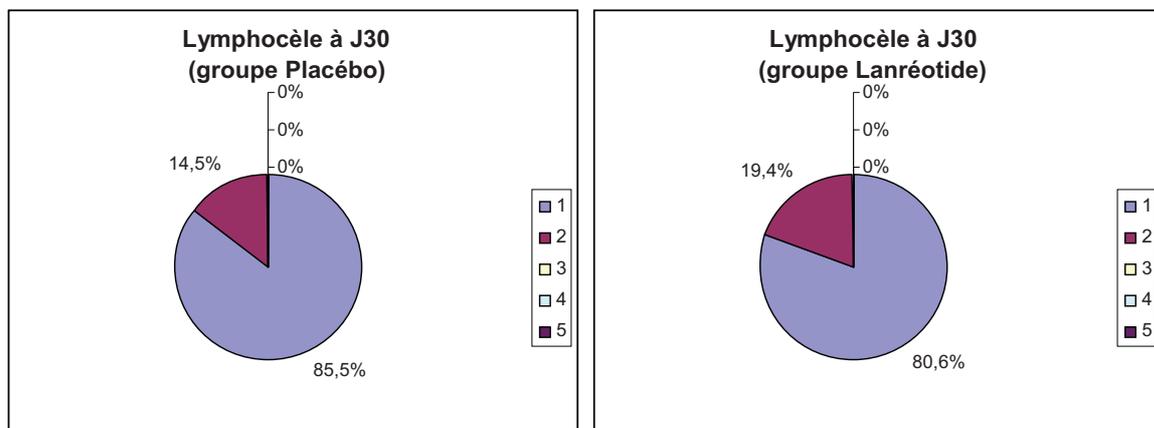
> Lymphocèle à J30

Les données étaient disponibles pour 136 patientes (69 dans le groupe Placébo et 67 dans le groupe Lanréotide).

14,5% (n=10) des patientes du groupe **Placébo** présentait une lymphocèle à J30 uniquement de grade 2.

19,4% (n=13) des patientes du groupe **Lanréotide** présentait une lymphocèle à J30 uniquement de grade 2.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,49**).



➤ **Lymphorée à J30**

Cette donnée était disponible pour 137 patientes (69 dans le groupe Placébo et 68 dans le groupe Lanréotide).

La quantité totale de lymphe à J30 était de **531 ml** en moyenne pour le groupe **Placébo** avec un minimum de 80 ml, un maximum de 2340 ml et un écart-type de 419 ml.

La quantité totale de lymphe à J30 était de **477 ml** en moyenne pour le groupe **Lanréotide** avec un minimum de 1 ml, un maximum de 2015 ml et un écart-type de 381ml.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,26**). [Tableau 9]

Tableau 9. Quantité totale de lymphe recueillie entre J0 et J30

groupe	n	Quantité de lymphe J0-J30			
		Moyenne (ml)	SD (ml)	Mini (ml)	Maxi (ml)
1	69	530,84	418,60	80	2340
2	68	477,19	381,24	1	2015

3.4.3 Lymphorée et lymphocèle à M6

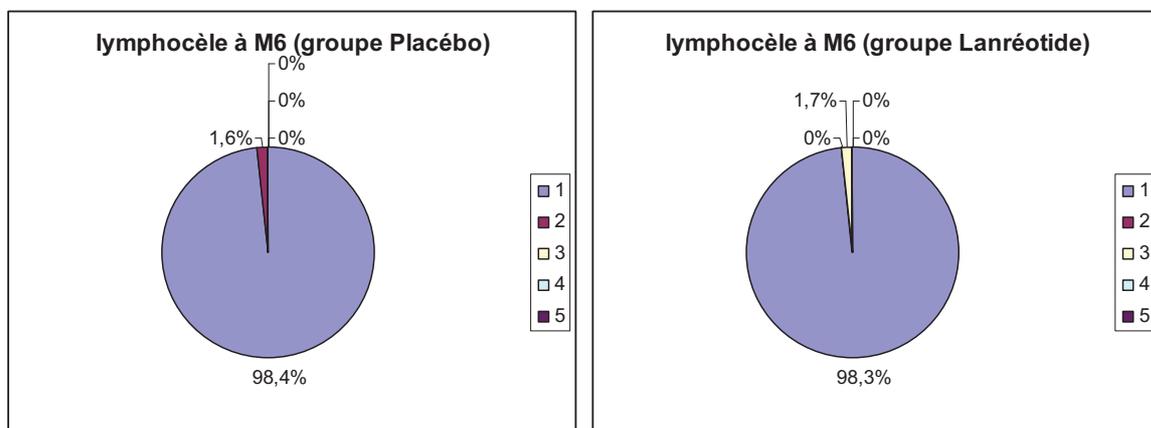
➤ Lymphocèle à M6

Les données étaient disponibles sur la présence d'une lymphocèle à M6 et son grade pour 123 patientes (63 dans groupe Placébo et 60 dans le groupe Lanréotide).

1,6% (n=1) des patientes présentaient une lymphocèle à M6 dans le groupe **Placébo** (1 grade 2).

1,7% (n=1) des patientes présentaient une lymphocèle à M6 dans le groupe **Lanréotide** (1 grade 3).

La différence entre les groupes n'était pas significative concernant le **taux de lymphocèle à M6 (p=1)** et concernant la répartition du **grade de lymphocèle (p=0,73)**.



➤ **Lymphorée à M6**

Cette donnée était disponible pour 122 patientes (62 dans le groupe Placébo et 60 dans le groupe Lanréotide).

La quantité totale de lymphe à M6 était de **540 ml** en moyenne pour le groupe **Placébo** avec un minimum de 91ml, un maximum de 2340 ml et un écart-type de 446 ml.

La quantité totale de lymphe à M6 était de **490ml** en moyenne pour le groupe **Lanréotide** avec un minimum de 1ml, un maximum de 2015 ml et un écart-type de 411ml.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,2**). [Tableau 10]

Tableau 10. Quantité totale de lymphe recueillie entre J0 et M6

groupe	n	Quantité de lymphe J0-J15			
		Moyenne (ml)	SD (ml)	Mini (ml)	Maxi (ml)
1	62	539,56	446,13	91	2340
2	60	489,80	410,85	1	2015

3.4.4. Le taux de lymphocèle

Le taux de lymphocèle dans chaque groupe correspondait au pourcentage de patientes ayant eu au moins une ponction de lymphocèle entre J4 ou l'ablation du redon et M6.

Ces données étaient disponibles pour 122 patientes (62 dans le groupe Placébo et 60 dans le groupe Lanréotide).

45,2% (n=28) des patientes du groupe **Placébo** ont eu une lymphocèle nécessitant au moins une ponction contre **41,7%** (n=25) des patientes du groupe Lanréotide. La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,72**).

A noter que chez ces patientes ayant présenté une lymphocèle, la quantité moyenne ponctionnée par patiente était de **238 ml** dans le groupe Placébo avec un minimum de 17 ml, un maximum de 1570 ml et un écart-type de 355ml. Pour le groupe **Lanréotide**, la quantité moyenne ponctionnée était de **291 ml** avec un minimum de 5 ml, un maximum de 1100 ml et un écart-type de 302 ml. La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,21**). [Tableau 11]

Tableau 11. Lymphocèle

groupe	n	Quantité de lymphocèle ponctionnée par patiente			
		Moyenne (ml)	SD (ml)	Mini (ml)	Maxi (ml)
1	28(45,2%)	238,11	354,53	17	1570
2	25(41,7%)	291,12	302,25	5	1100

3.5. La douleur axillaire

➤ De J1 à J4

Sur l'échelle EVA, la douleur axillaire à J1 post-opératoire était évaluée en moyenne à **1,5** dans le groupe **Placébo** ; **1,6** à J2 ; **0,9** à J3 ; **1** à J4.

Dans le groupe **Lanréotide**, cette douleur était évaluée en moyenne à **1,2** à J1 ; **1,1** à J2 ; **0,7** à J3 ; **0,7** à J4.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,3** à J1 ; **0,16** à J2 ; **0,99** à J3 ; **0,24** à J4).

➤ A J15

Les données étaient disponibles pour 135 patientes.

La douleur axillaire était évaluée en moyenne à **2,6** dans le groupe **Placébo**.

La douleur axillaire était évaluée en moyenne à **2,8** dans le groupe **Lanréotide**.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,29**).

➤ A J30

Les données étaient disponibles pour 128 patientes.

La douleur axillaire était évaluée en moyenne à **1,7** dans le groupe **Placébo**.

La douleur axillaire était évaluée en moyenne à **1,7** dans le groupe **Lanréotide**.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,97**).

➤ **A M6**

Les données étaient disponibles pour 114 patientes.

La douleur axillaire était évaluée en moyenne à **0,9** dans le groupe **Placébo**.

La douleur axillaire était évaluée en moyenne à **1,2** dans le groupe **Lanréotide**.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,26**).

Tableau 12. Douleur du creux axillaire

	groupe	EVA				p
		Moyenne	SD	Mini	Maxi	
J1	1	1,5	2	0	8	0,30
	2	1,2	1,8	0	8	
J2	1	1,6	1,9	0	6	0,16
	2	1,1	1,5	0	6	
J3	1	0,9	1,35	0	4	0,99
	2	0,7	1,2	0	5	
J4	1	1	1,5	0	4	0,24
	2	0,7	1,3	0	5	
J15	1	2,6	2,2	0	9	0,29
	2	2,8	1,8	0	7	
J30	1	1,7	1,7	0	7	0,97
	2	1,7	1,8	0	7	
M6	1	0,9	1,6	0	7	0,26
	2	1,2	1,7	0	7	

3.6 La cicatrisation

➤ A J15

Les données étaient disponibles pour 139 personnes.

87,1% (n=61) des patientes du groupe **Placébo** avaient une **cicatrisation normale** et 12,9% (n=9) présentaient une désunion localisée.

92,75% (n=64) des patientes du groupe **Lanrétotide** avaient une **cicatrisation normale** et 7,25% (n=5) présentaient une désunion localisée.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,39**).

➤ A J30

Les données étaient disponibles pour 134 personnes.

94% (n=63) des patientes du groupe **Placébo** avaient une **cicatrisation normale** et 6% (n=4) présentaient une désunion localisée.

91% (n=61) des patientes du groupe **Lanrétotide** avaient une **cicatrisation normale** et 9% (n=6) présentaient une désunion localisée.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,74**).

➤ A M6

Les données étaient disponibles pour 124 personnes.

100% des patientes avaient une **cicatrisation normale** à M6.

Tableau 13. La cicatrisation

	groupe	Cicatrisation		p
		Normale	Désunion localisée	
J15	1	87,1%	12,9%	0,39
	2	92,75%	7,25%	
J30	1	94%	6%	0,74
	2	91%	9%	
M6	1	100%	0%	
	2	100%	0%	

3.7. La mobilité du bras

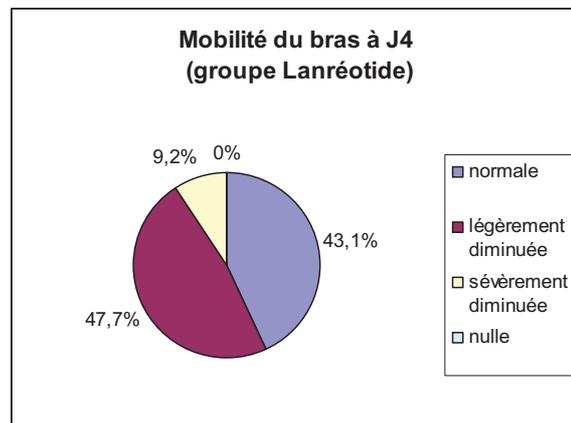
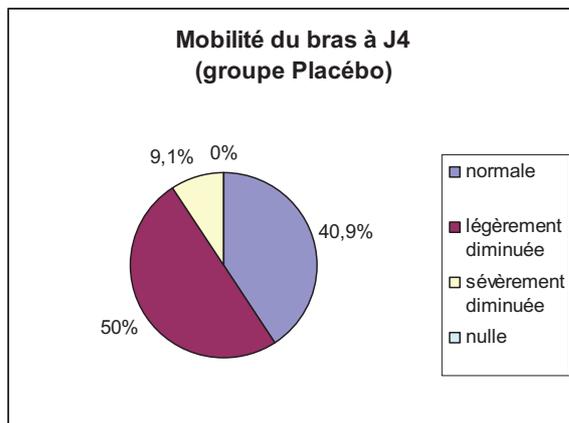
> A J4

Les données étaient disponibles pour 131 personnes.

Dans le groupe **Placébo**, **40,9%** (n=27) des patientes avaient une mobilité du bras opéré **normale** à J4 post-opératoire, **50%** (n=33) avaient une mobilité **légèrement diminuée** et **9,1%** (n=6) une mobilité **sévèrement diminuée**.

Dans le groupe **Lanréotide**, **43,1%** (n=28) des patientes avaient une mobilité du bras opéré **normale** à J4 post-opératoire, **47,7%** (n=31) avaient une mobilité **légèrement diminuée** et **9,2%** (n=6) une mobilité **sévèrement diminuée**.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,96**).



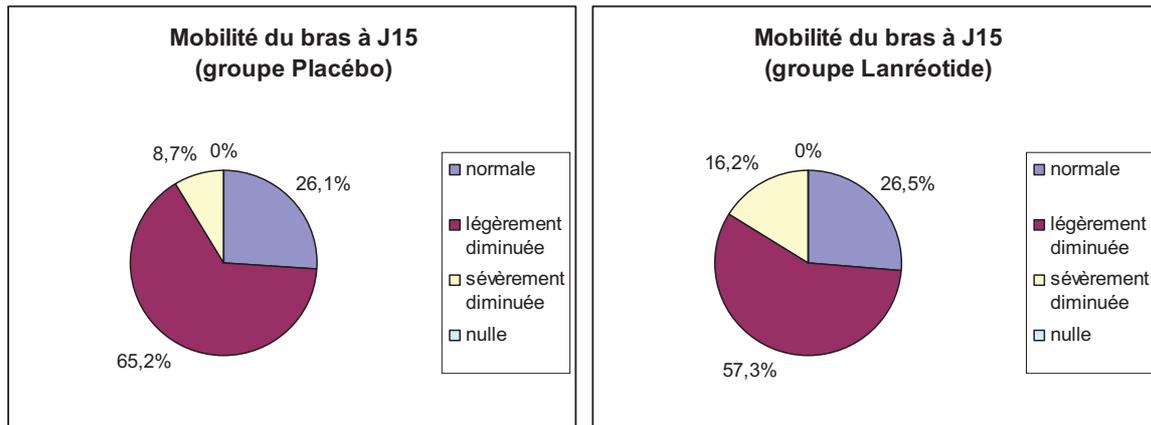
➤ A J15

Les données étaient disponibles pour 137 personnes.

Dans le groupe **Placébo**, **26,1%** (n=18) des patientes avaient une mobilité du bras opéré **normale** à J15 post-opératoire, **65,2%** (n=45) avaient une mobilité **légèrement diminuée** et **8,7%** (n=6) une mobilité **sévèrement diminuée**.

Dans le groupe **Lanréotide**, **26,5%** (n=18) des patientes avaient une mobilité du bras opéré **normale** à J15 post-opératoire, **57,3%** (n=39) avaient une mobilité **légèrement diminuée** et **16,2%** (n=11) une mobilité **sévèrement diminuée**.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,39**).



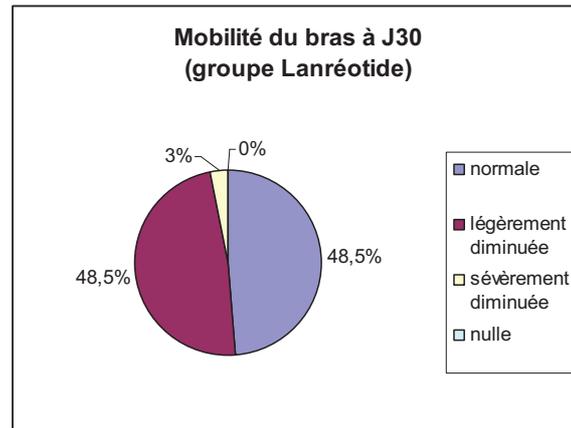
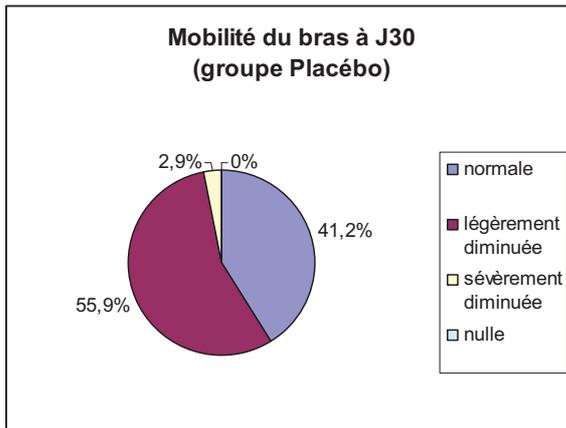
➤ A J30

Les données étaient disponibles pour 134 personnes.

Dans le groupe **Placébo**, **41,2%** (n=28) des patientes avaient une mobilité du bras opéré **normale** à J30 post-opératoire, **55,9%** (n=38) avaient une mobilité **légèrement diminuée** et **2,9%** (n=2) une mobilité **sévèrement diminuée**.

Dans le groupe **Lanréotide**, **48,5%** (n=32) des patientes avaient une mobilité du bras opéré **normale** à J30 post-opératoire, **48,5%** (n=32) avaient une mobilité **légèrement diminuée** et **3%** (n=2) une mobilité **sévèrement diminuée**.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,8**).



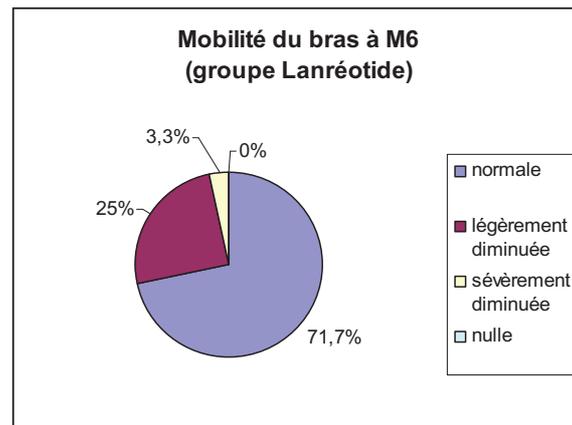
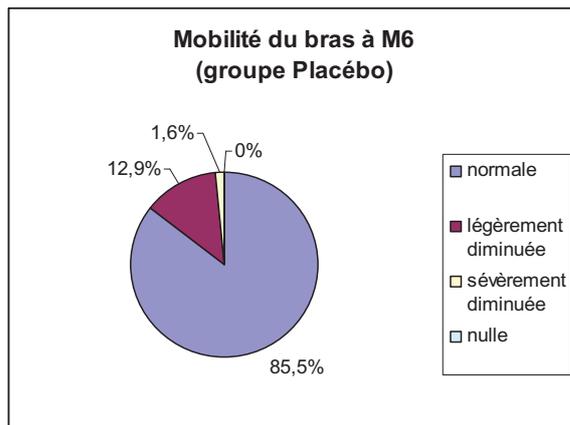
➤ A M6

Les données étaient disponibles pour 122 personnes.

Dans le groupe **Placébo**, **85,5%** (n=53) des patientes avaient une mobilité du bras opéré **normale** à M6 post-opératoire, **12,9%** (n=8) avaient une mobilité **légèrement diminuée** et **1,6%** (n=1) une mobilité **sévèrement diminuée**.

Dans le groupe **Lanrétotide**, **71,7%** (n=43) des patientes avaient une mobilité du bras opéré **normale** à M6 post-opératoire, **25%** (n=15) avaient une mobilité **légèrement diminuée** et **3,3%** (n=2) une mobilité **sévèrement diminuée**.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (**p=0,16**).



3.8. Les événements indésirables

37% (n=27) des patientes du groupe **Placébo** ont présenté au moins un Evènement Indésirable (EI) non grave contre **55,6%** (n=40) dans le groupe **Lanréotide**. Cette différence significative (**p=0.031**) n'était pas liée à la survenue plus fréquente dans le groupe Lanréotide d'EI gastro-intestinaux. En effet, 13,7% des patientes du groupe Placébo ont présenté au moins 1 EI gastro-intestinal contre 23,6% dans le groupe Lanréotide. La différence n'était pas significative (p=0,12).

17,8% (n=13) des patientes du groupe **Placébo** ont présenté au moins un Evènement Indésirable Grave (EIG) contre **8,3%** (n=6) dans le groupe **Lanréotide**. La différence entre les 2 groupes n'était pas significative (p=0,13).

47,95% (n=35) des patientes du groupe **Placébo** ont présenté au moins un EI grave et/ou non grave contre **56,9%** (n=41) dans le groupe **Lanréotide**. La différence entre les 2 groupes n'était pas significative (p=0,32).

La tolérance du Lanréotide était donc bonne dans cette étude puisque aucun effet indésirable grave n'a été notifié. Seuls des EIG ont été répertoriés sans qu'aucun ne soit imputable au Lanréotide.

A noter qu'une grossesse a été signalée au cours de l'étude dans le bras Lanréotide. Elle a été suivie jusqu'à son terme et l'issue a été favorable.

4. RECAPITULATIF

Tableau 14. Résultats

	Placebo (n=73)	Lanréotide (n=72)	
Lymphorée à J4	383 ml (SD=230)	330 ml (SD=182)	P=0,18
- mastectomie + CA	456 ml (SD=308)	392 ml (SD=204)	p=0,79
- tumorectomie + CA	336 ml (SD=175)	312 ml (SD=178)	p=0,44
- CA seul	376 ml (SD=145)	255 ml (SD=102)	p=0,035
- tumorectomie + CA et CA seul	345 ml (SD=168)	296 ml (SD=162)	p=0,09
Durée de drainage	5 j (SD=2,1)	4,5j (SD=1,35)	P=0,1
Drainage > 4 j	31 (42,5%)	22 (30,6%)	p=0,16
Durée d'hospitalisation	5,3j (SD=2,1)	4,8j (SD=1,4)	P=0,33
Taux de lymphocèle	28 (45,2%)	25 (41,7%)	p=0,2
EVA à M6	0,9 (SD=1,6)	1,2 (SD=0,7)	p=0,26
Cicatrice normale à M6	100%	100%	
Mobilité du bras à M6			
- normale	53 (85,5%)	43 (71,7%)	p=0,16
- légèrement diminuée	8 (12,9%)	15 (25%)	
- sévèrement diminuée	1 (1,6%)	2 (3,3%)	

Une seule différence significative a été mise en évidence entre le groupe Placébo et le groupe Lanréotide. La lymphorée à J4 en cas de CA seul était significativement diminuée dans le groupe Lanréotide.

DISCUSSION

1. PREVENTION DE LA LYMPHOCELE APRES CURAGE AXILLAIRE

1.1. Définition et Physiopathologie

La lymphocèle axillaire ou sérome est la complication post-opératoire la plus fréquente après CA.

Il s'agit d'un épanchement de liquide lymphatique dans le creux axillaire formant une masse palpable, fluctuante, tendue et gênante pour la patiente. Elle est la conséquence d'une lymphorée trop abondante et collectée.

Elle est classée en 5 grades selon la « Common Terminologie Criteria for Adverse Events v3.0 » comme décrit précédemment.

La nature exacte de cet épanchement reste encore discutée aujourd'hui. En effet, pour Bonnema et Oertli, il s'agit de lymphes apparaissant par exsudation hors des canaux lymphatiques [27, 28]. Hors pour Quere, les canaux lymphatiques ne sont pas poreux et leur structure est identique à celle des vaisseaux sanguins [29]. Quant à Watt-Boolsen et McCaul, ils retrouvent une composition proche d'un exsudat inflammatoire, mêlé à de la lymphe et du sang les premiers jours [30, 31]. Le contenu exact de ce liquide, de composition variable selon le moment où il est analysé, reste obscur [32].

La lymphorée puis la formation de lymphocèle s'explique par différents mécanismes :

- la section des vaisseaux lymphatiques au cours du curage
- une coagulation beaucoup plus lente de la lymphe que du sang [33]
- la création, par la chirurgie, d'un espace mort propice à l'accumulation de lymphe

- l'inflammation locale post-interventionnelle (augmentation de la perméabilité des capillaires lymphatiques) [29, 34]
- l'hypoprotidémie (diminution de la pression oncotique) [29]
- l'exercice physique (augmentation de la pression hydrostatique veineuse) [29]

1.2. Facteurs de risque d'apparition d'une lymphocèle

Plusieurs facteurs sont reconnus actuellement comme favorisant la lymphocèle [12, 35] :

- l'IMC élevé
- l'âge élevé
- une durée de drainage supérieure à 6 jours
- la mastectomie associée
- l'envahissement ganglionnaire
- l'exérèse d'un nombre élevé de ganglions

D'autres facteurs semblent également avoir une influence :

- le volume de la lymphorée, surtout dans les 3 premiers jours
- l'utilisation d'anticoagulation préventive [36]

1.3. Conséquences et traitement de la lymphorée et de la lymphocèle

La lymphorée augmente la durée de drainage post-opératoire et par conséquent la durée d'hospitalisation.

En cas de lymphocèle, il y a un risque de douleur, de désunion de la cicatrice, d'infection locale et de retard de cicatrisation [3, 25, 37]. De nombreuses consultations itératives sont souvent nécessaires. Le seul traitement actuel est le drainage par ponction ou le drainage chirurgical. Ces complications peuvent être responsables à terme d'un retard dans la mise en place du traitement adjuvant.

Par ailleurs, certains auteurs rapportent une augmentation des complications tardives du CA telles que la raideur de l'épaule ou le lymphoedème chez les patientes ayant développé une lymphocèle [38].

La lymphorée et la lymphocèle, complications fréquentes, ont des conséquences médicales et socio-économiques importantes : l'inconfort du drainage, l'augmentation de la durée d'hospitalisation, un nombre important de consultations post-opératoires, un retard pour débiter les traitements adjuvants et donc un coût de prise en charge élevé. C'est pourquoi des techniques de prévention se sont développées.

1.4. Les différentes techniques de prévention de la lymphocèle

1.4.1. Le drainage

Développé en 1947 par Murphey [39], le système de drain aspiratif mise en place dans la zone du CA en fin d'intervention est devenu un standard de la prise en charge post-opératoire du CA. Son efficacité sur la diminution de la lymphocèle reste toutefois encore discutée aujourd'hui.

Somers et al en 1992 [3] ont réalisé aux Etats-Unis la première étude prospective randomisée visant à évaluer l'efficacité du drainage après CA. 227 patientes traitées par chirurgie conservatrice et CA ont été incluses, 119 dans le groupe sans drainage et 108 dans l'autre. Tous les drains ont été retirés à J1 post-opératoire et les patientes étaient revues de manière hebdomadaire aussi longtemps que nécessaire. Toutes les lymphocèles, même asymptomatiques, étaient ponctionnées. Le nombre de ponctions de lymphocèle était significativement supérieur dans le groupe sans drainage (3.3 vs 2.2 ; $p=0.002$). Le volume total aspiré était significativement supérieur dans le groupe sans drainage (266 ml vs 146ml ; $p=0.003$). Le délai de résolution de la lymphocèle était significativement plus long dans le groupe sans drainage (18j vs 11.5j ; $p=0.0002$). L'absence de lymphocèle était significativement plus fréquente dans le groupe drainé (26.9% vs 10.9% ; $p=0.008$).

Jeffrey et al en 1995 [4] ont étudié, en Californie, prospectivement 81 patientes, en l'absence de groupe comparatif, après une chirurgie conservatrice associée au CA sans drainage. Ils ont retrouvé une lymphocèle dans 92% des cas mais ne nécessitant une ponction que dans 42% des cas. La lymphe non ponctionnée disparaissait cliniquement en 4 semaines et l'échographie réalisée en fin de suivie à 21 mois ne retrouvait plus de collection.

Zavotsky et al en 1998 [5], dans une étude à la fois rétrospective et prospective randomisée ont comparé 43 patientes traitées par une chirurgie conservatrice associée au CA sans drainage et 72 patientes avec drainage. Les deux groupes étaient comparables et le drain dans le groupe concerné était retiré s'il donnait moins de 30ml par 24h. Le taux de lymphocèle (nécessitant au moins une ponction) était de 50% dans le groupe non drainé versus 8.3% dans le groupe drainé. Le nombre de

consultations après la sortie d'hospitalisation était significativement supérieure ($p=0.002$) dans le groupe non drainé (5.1 vs 3.6).

Soon et al en 2005 [6] en Angleterre ont mené une étude prospective comparant un groupe de 51 patientes non drainées et un groupe de 36 patientes drainées. Les 2 groupes étaient comparables et les drains ont été laissés en place 48h maximum. En terme de taux de lymphocèle, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes (96.1% dans le groupe sans drain vs 94.4% dans celui avec drain).

En général, le drainage aspiratif est maintenu jusqu'à ce qu'il donne moins de 50ml ou 30ml sur 24h selon les équipes («drainage à volume contrôlé»). Là encore, les études sont contradictoires sur la durée optimale de maintien des drains. Une méta-analyse récente de Droeser publiée en 2009 [40] a comparé le drainage à volume contrôlé et l'absence ou le drainage de courte durée (24 à 72 h). 561 patientes ont été incluses à partir de six essais randomisés. Les résultats étaient dans le sens de la pratique actuelle. Les patientes avec un drainage à volume contrôlé développaient significativement moins de lymphocèle clinique que les patientes non drainées ou avec un drainage court (RR=0.44 ; IC 95% 0.24-0.8 ; $p<0.001$). En revanche, aucune différence n'était retrouvée en terme d'infection locale entre les 2 groupes ($p=0.8$). Les patientes avec un drainage a volume contrôlé restaient significativement plus longtemps à l'hôpital que les autres (1.5j de plus en moyenne ; IC 95% 1.23-1.76j ; $p<0.001$) mais avaient moins recours aux ponctions de lymphocèle ($p<0.05$).

Pour diminuer cette durée d'hospitalisation, certaines équipes préconisent une sortie précoce avec maintien du drain en ambulatoire au prix d'un effort de formation des patientes et d'organisation d'un réseau de soins infirmiers ville-hôpital [41, 42].

A noter qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre le drainage à haute ou basse pression [43].

1.4.2. Le capitonnage

L'évidement ganglionnaire réalisé lors du CA crée un espace mort qui, pour certains auteurs, potentialiserait la lymphorée et majorerait ainsi la survenue d'une lymphocèle [25, 44].

Le capitonnage du creux axillaire consiste à combler cet espace et à cloisonner la lymphorée post-opératoire dans un espace réduit et non extensible pour que cette collection précoce, sous tension, se constitue rapidement et bloque les phénomènes exsudatifs.

Cette technique a été décrite pour la première fois en 1955 par Larsen et al [44] puis en 1984 par Aitken et al.[25]. Si la technique varie en fonction des auteurs, le principe consiste à réaliser un capitonnage musculaire, musculo-aponévrotique, cutanéomusculaire ou simplement aponévrotique à l'aide des muscles grand dentelé, pectoral et grand dorsal, de l'aponévrose claviculo-pectoro-axillaire et des tissus sous-cutanés.

Hamy et al. en 1990 [45] ont décrit dans une étude prospective randomisée, portant sur 53 patientes, une diminution de l'incidence de la lymphocèle après capitonnage musculaire. En effet, ils retrouvaient 21% de lymphocèle dans le groupe capitonnage versus 80% dans le groupe fermeture simple sans drainage ($p < 0,0001$). Le nombre de ponction ainsi que le volume ponctionné étaient également significativement diminués avec le capitonnage. Néanmoins, cette étude ne permet pas de démontrer le bénéfice de cette technique par rapport à un groupe témoin bénéficiant du traitement de référence par le drainage aspiratif post-opératoire.

Garnier et al. en 1993 [46] ont réalisé une étude rétrospective sur 100 CA avec capitonnage musculaire sans drainage et avec pansement compressif en fin d'intervention. La cohorte a été suivie sur 3 mois, aucune lymphocèle n'a été notée et la durée moyenne de séjour était de 2 jours. Cependant, cette étude ne comportait pas de population témoin et il n'y avait pas eu d'évaluation objective de la douleur post-opératoire.

Garbay et al. en 2004 [41], dans une étude prospective portant sur 182 patientes, ont comparé la technique du capitonnage musculaire au drainage aspiratif post-opératoire. Ils retrouvaient au 12^{ème} jour post-opératoire une augmentation de l'incidence des lymphocèles dans le groupe capitonnage (15% versus 5%) ainsi qu'une augmentation significative de la douleur axillaire cotée à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique. En revanche, la durée d'hospitalisation était plus courte dans

le groupe capitonnage. Ils concluaient en préconisant un capitonnage uniquement aponévrotique sans l'adossement musculaire qui semblait être la cause des douleurs post-opératoires.

Classe et al. en 2002 [47], dans une étude prospective portant sur 207 patientes bénéficiant d'un capitonnage aponévrotique, ne retrouvaient que 22 % de lymphocèles nécessitant d'être ponctionnées. La durée d'hospitalisation ne dépassait pas 48h mais la douleur post opératoire n'a pas été évaluée. Le même auteur en 2006 [48], dans un autre essai prospectif randomisé, portant sur 100 patientes, ne retrouvait pas de différence significative sur l'incidence de lymphocèle entre le groupe capitonnage aponévrotique et le groupe drainage aspiratif (17% versus 18%). Mais le volume total aspiré et ponctionné était plus faible en cas de capitonnage et la durée d'hospitalisation était plus courte. A noter, qu'il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes en terme de douleur post-opératoire.

Toutes les études précédemment citées concernaient des CA associés à un traitement conservateur du sein. Une étude chinoise de Gong et al [49], prospective, randomisée, publiée en 2010, portant sur 200 patientes, a comparé le capitonnage musculaire associé à une ligature minutieuse de tous les vaisseaux lymphatiques à la fermeture classique dans les CA associés à une mastectomie. Les deux groupes ont été drainés en post-opératoire. Le taux de lymphocèle était significativement moins important dans le groupe capitonnage (2% versus 14% ; $p < 0.01$). Le volume drainé dans les 3 premiers jours et la durée du drainage étaient également significativement diminués dans ce groupe. Cependant, la douleur post-opératoire n'a pas été évaluée dans ce travail. On ne peut conclure à l'efficacité du capitonnage et/ou de la ligature minutieuse des vaisseaux lymphatiques puisque les deux techniques ont été associées.

La technique du capitonnage est donc peu utilisée actuellement. Elle n'a pas montré une efficacité supérieure au drainage aspiratif. Elle allonge de la durée opératoire de 10 à 20 minutes [25, 44, 49] et semble entraîner une douleur post-opératoire non négligeable. Mais, la possibilité de réaliser le geste opératoire en ambulatoire, offre un avantage non négligeable en terme de coût.

1.4.3. L'utilisation d'agents biologiques dans l'aire de curage

► Les colles contenant de la fibrine

Dans leur méta-analyse, publiée en 2006, Carless et al [50] ont étudié la réduction de la lymphocèle après CA en utilisant les colles de fibrine en fin d'intervention dans le creux axillaire pour rapprocher les tissus et ainsi combler l'espace mort. Leur conclusion montrait que ces produits ne réduisaient pas de manière significative ni le taux de lymphocèle, ni le volume et la durée de drainage, ni la durée d'hospitalisation. Ils remarquaient que la plupart des études sur le sujet étaient de qualité méthodologique médiocre et portaient sur de faibles effectifs. De plus, les produits utilisés étaient de composition différente dans chacune des études, rendant difficile leur comparaison.

Taflampas et al en 2009 [51] dans une étude prospective, randomisée, portant sur 77 patientes, concluaient qu'il n'était pas recommandé voire dangereux d'utiliser ces colles. Ils avaient comparé 2 groupes de patientes recevant l'application de COSEAL® ou de BioGlue® en fin de CA associée à un drainage à un groupe témoin ne bénéficiant que du drainage. Aucune différence significative n'a été retrouvée en terme de volume et durée de drainage, ni en terme de taux de lymphocèle. En revanche, 10,5% des patientes ayant reçu la colle ont présenté une réaction locale immunitaire vis-à-vis de ce corps étranger, nécessitant dans certains cas une reprise chirurgicale.

► Les compresses hémostatiques

D'autres auteurs ont évalué l'intérêt de l'application de patchs hémostatiques dans l'aire axillaire après curage.

Concernant les compresses de fibrine, deux études ont retrouvé des résultats contradictoires. Moore et al en 1997 [52], sur une petite série prospective randomisée de 21 patientes, ont décrit une réduction significative de la lymphorée et de la durée de drainage post-opératoire. En revanche, Langer et al en 2003 [53], dans une série prospective de 55 patientes n'ont pas constaté de diminution de lymphorée, ni de durée de drainage.

Concernant les compresses de collagène enduit de fibrine (ex : Tachosil®), les études sont plus concluantes.

Berger et al en 2001 [54], dans une étude prospective, randomisée, portant sur 60 patientes, ont comparé un groupe où un patch de TachoComb® (prédécesseur du Tachosil®) avait été mis en place à la fin du CA à un groupe témoin sans patch. Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le volume et la durée de drainage, ni concernant le taux de lymphocèle.

En revanche, Barranger et al en 2007 [55], dans une étude prospective, randomisée non publiée, portant sur 35 patientes ont réalisé la même comparaison mais cette fois avec le Tachosil®. Il a conclu que son utilisation semblait diminuer le volume moyen du drainage (246ml vs 470ml), la durée du drainage (3,3j vs 5,5j) ainsi que le taux de lymphocèle (30,8% vs 41,7%). Le seuil de significativité n'était pas atteint probablement en raison du faible effectif.

Ruggiero et al en 2007 [56], dans une série non randomisée portant sur 60 patientes, ont montré qu'une compresse hémostatique enduite de fibrine diminuait significativement le volume et la durée de drainage après CA.

Le Tachosil® a également été étudié en chirurgie oncologique urologique. Simonato en 2009 [57], dans une étude prospective, randomisée, portant sur 60 patientes, a mis en évidence de manière significative l'efficacité du Tachosil® dans la prévention de la lymphocèle après curage pelvien dans le cadre du cancer de la prostate.

1.4.4. L'utilisation du Ligasure® ou de l'Ultracision®

De nombreuses techniques de dissection des tissus ont été comparées en vue d'améliorer l'hémostase et la lymphostase et donc de diminuer la production sérolymphatique des espaces de dissection : les clips chirurgicaux, l'électrocoagulation classique, la pince Ligasure®, les ciseaux à ultrasons (Ultracision®)... Aucune n'a montré réellement de supériorité par rapport aux autres.

Magri et al. en 2006 [58], dans une étude rétrospective portant sur 187, ont comparé le Ligasure[®] aux clips chirurgicaux chez des patientes ayant subi un CA associé à une tumorectomie. Les résultats n'ont pas mis en évidence de diminution significative de la durée de drainage post-opératoire avec le Ligasure[®] mais une augmentation significative du taux de lymphocèle avec cette technique. De plus, l'utilisation du Ligasure[®] ne retrouvait pas de bénéfice en terme de coût total d'hospitalisation.

Les ciseaux ultrasons ont été évalués par Galatius et al. [59], Lumachi et al. [60] et Adwani et al [61]. Même si le principe de leur fonctionnement paraît séduisant (diminution de la diffusion thermique dans les tissus sains), les résultats de ses études à faibles effectifs, n'ont pas permis d'affirmer le bénéfice de cette technique, ni en terme de volume et de durée de drainage, ni en terme de fréquence d'apparition de lymphocèle vis-à-vis des techniques dites classiques de ligature par fil, clip et électrocoagulation.

1.4.5. Le CA par voie endoscopique

La technique combinée du CA par voie endoscopique après lipo-aspiration du creux axillaire semble avoir une efficacité comparable à celle du CA classique. La morbidité paraît inférieure, notamment pour la lymphocèle [62]. En revanche, le risque de métastases orificielles est non négligeable, ce qui en limite son utilisation [63]. Aucune conclusion ne peut être envisagée, les rares études sur cette technique étant de simples séries descriptives sans groupe témoin [64].

1.4.6. Le pansement compressif

O'Hea et al. et Chen et al dans 2 essais randomisés n'ont pas montré de bénéfice d'un pansement compressif sur la réduction d'incidence des lymphocèles [65, 66].

1.4.7. La mobilisation différée du membre supérieure

Plusieurs essais randomisés ont montré des résultats discordants. La dernière revue de la littérature réalisée en 2005 par Shamley et al. a mis en évidence une diminution significative de la formation de la lymphocèle après mobilisation différée de l'épaule du côté du CA (OR= 0,04). Cependant il n'y avait pas de différence sur le volume de drainage précoce, ni sur la durée d'hospitalisation, ni sur l'incidence de survenue ultérieure de raideur d'épaule [67].

1.4.8. L'intervention nutritionnelle

La lymphe provient majoritairement du foie et des intestins. Dans l'intestin, les triglycérides à chaînes longues sont convertis en monoglycérides et acides gras pour être absorbés sous forme de chylomicrons dans les lymphatiques épiploïques jusque dans la citerne puis dans le canal thoracique. A l'inverse, les triglycérides à chaînes moyennes sont directement absorbés dans le système veineux porte sans augmenter le flux lymphatique [68, 69]. Le débit lymphatique à jeun est d'environ 1 ml/min. Un repas riche en graisse peut augmenter le débit jusqu'à 200 ml/min [69, 70].

Des mesures diététiques ont été décrites dans le traitement de l'ascite chyleuse, complication rencontrée en cas de chirurgie à proximité du canal thoracique ou de la citerne de Pecquet. Le chyle correspond à l'association de lymphe et de chylomicrons en émulsion. En cas d'ascite chyleuse, l'analyse du liquide de ponction révèle la présence de taux élevé de triglycérides, de protéines et de lymphocytes. Le traitement de base de l'ascite chyleuse correspond à un régime pauvre en graisse avec des triglycérides à chaînes moyennes et riche en protéines. Ce régime permet de diminuer le flux lymphatique intestinal et de réduire l'accumulation lymphatique de triglycérides.

Une seule étude animale a été retrouvée dans la littérature et publiée en 2005 par Kijima et al.[71]. Cette étude a comparé un régime riche en graisse dans un groupe de rats devant subir un CA et un régime pauvre en graisse dans un autre groupe. Les résultats ont montré que le régime

riche en graisse augmentait significativement la lymphorée post-opératoire, ce qui suggérait que le régime pauvre en graisse était avantageux pour prévenir la lymphorée post CA.

L' hypoprotidémie est également impliquée dans la fuite lymphatique.

Il semble donc intéressant de prendre en compte le statut nutritionnel des patientes et de le corriger si besoin avant et après l'intervention.

1.4.9. L'utilisation d'AINS

Dans l'hypothèse où la lymphorée post-opératoire serait en partie due à une réaction inflammatoire locale post-interventionnelle, une équipe tunisienne a étudié l'efficacité d'un AINS, le kétoprofène, dans la diminution du volume et de la durée de drainage post-mastectomie +/- CA. Les résultats de cet essai monocentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle, portant sur 93 patientes, ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre le groupe recevant une dose unique de kétoprofène avant l'intervention et le groupe placebo en terme de volume total et durée de drainage post-opératoire. En revanche, les auteurs ont mis en évidence une diminution significative du volume de drainage dans le groupe kétoprofène les 2 premiers jours post-opératoires, ce qui laisse une perspective pour de futures études testant les AINS dans ce domaine [72].

1.4.10. L'utilisation d'analogues de la somatostatine

La somatostatine est une hormone tétradécapeptide présente au niveau du système nerveux central et gastrointestinopancréatique. Elle inhibe la sécrétion endocrine et exocrine du tractus gastrointestinopancréatique et le flux sanguin splanchnique. Son action sur le système lymphatique est mal connue. La diminution du flux splanchnique et de l'absorption des triglycérides est une explication partielle. Des récepteurs de la somatostatine ont été mis en évidence dans les tissus lymphatiques expliquant une action directe sur ce système. Des effets anti-inflammatoires ont également été démontrés chez l'animal et l'inflammation locale est un facteur favorisant la lymphorée [36, 73, 74].

Les analogues de la somatostatine ont une affinité nettement supérieure pour les récepteurs à la somatostatine. Habituellement utilisés dans le traitement des tumeurs sécrétantes gastrointestinales et des fistules pancréatiques et digestives [75, 76], ils ont également permis de traiter des ascites chyleuses ou des chylothorax [69, 74, 77, 78] et été étudiés dans le traitement ou la prévention des lymphorées et des lymphocèles.

Dans le cadre de la chirurgie axillaire, une seule étude prospective randomisée existe actuellement, évaluant l'efficacité de l'Octréotide, analogues de la somatostatine à libération rapide, dans la diminution de la lymphorée post-CA. Carcoforo et al ont comparé 136 patientes ayant eu un CA suivi du traitement par Octréotide (3 injections sous-cutanées par jour pendant 5 jours) à 125 patientes ayant eu un CA sans Octréotide. La lymphorée était significativement diminuée dans le groupe traité sans qu'il y ait d'impact sur le nombre de complications. A noter, qu'il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes sur la durée d'hospitalisation. L'absence de placebo, la méthode de mesure incertaine de la lymphorée (au début de l'essai le drain était retiré quand il donnait moins de 50ml par 24h puis il était retiré de manière systématique au deuxième jour post-opératoire) et enfin l'absence de prise en compte des ponctions de lymphocèles diminuent l'impact de cet article [73].

L'Octréotide a également été évalué dans le cadre de lymphorée après transplantation rénale dans une petite étude rétrospective italienne portant sur 20 patientes. Capocasale et al ont comparé la sclérothérapie utilisant la Bétadine et l'utilisation de l'Octréotide. Ils ont conclu que la durée de la lymphorée, la durée d'hospitalisation et l'inconfort était significativement moindre dans le groupe Octréotide [79].

L'Octréotide a été récemment étudié en Urologie chez 89 patients présentant une lymphorée supérieure à 200ml 3 jours après la réalisation d'une prostatectomie radicale et curage pelvien. 44 patients traités ont été comparés à 44 patients sans traitement. Il s'agissait d'une étude prospective sans randomisation de type « avant-après ». La lymphorée, la durée du drainage, le temps d'hospitalisation et la survenue de lymphocèles étaient significativement diminués dans le groupe traité [80].

En chirurgie gynécologique pelvienne, un seul cas de lymphocèle (post curage lombo-aortique par voie coelioscopique) traitée spectaculairement par une injection de Lanréotide 90 mg LP (somatuline à libération prolongée) a été décrit par Kapella et al. [81].

Les résultats de ces études ouvrent une nouvelle voie dans la prévention de la lymphocèle post-CA. Il faut cependant souligner le caractère contraignant de l'utilisation de l'Octréotide (3 injections sous-cutanées par jour pendant 5 jours). Avec moins d'injection et donc plus de confort pour les patientes, les formes retard de la Somatuline, comme le Lanréotide, pourraient trouver une place de choix. Il nous a semblé intéressant de mettre en place une étude prospective randomisée pour évaluer l'intérêt du Lanréotide dans la prévention de la lymphocèle après CA.

2. INTERÊT DU LANREOTIDE

Le résultat principal de notre étude fondé sur l'analyse en intention de traiter n'a pas mis en évidence de différence significative en terme de lymphorée à J4 post-CA entre les 2 groupes de patientes : Placebo vs Lanréotide (383 ml vs 330 ml ; $p=0,18$).

Les autres analyses secondaires et complémentaires menées n'ont pas mises non plus en évidence de différence entre les 2 groupes, que ce soit pour la durée de drainage (5j vs 4,5j ; $p=0,1$), le taux de drainage supérieur à 4j (42,5% vs 30,6% ; $p=0,16$), la durée d'hospitalisation (5,3j vs 4,8j ; $p=0,33$) et le taux de lymphocèle nécessitant au moins une ponction (45,2% vs 41,7% ; $p=0,2$).

On a pu simplement remarquer une « tendance » en faveur du Lanréotide sans prouver toutefois de manière significative son efficacité.

Ces conclusions décevantes peuvent s'expliquer par certaines faiblesses de l'essai.

L'étude manque probablement de puissance. Avec ces données et cet effectif, la puissance de l'étude pour mettre en évidence une différence de 54 ml (383-329) était de 32%. Pour atteindre une puissance de 80% il aurait fallu recruter 260 patientes par groupe. En effet :

- la variabilité du phénomène (quantité de lymphes recueillies) était plus importante que celle estimée d'après l'étude pilote ayant servi au calcul du nombre de sujets nécessaires (écart type utilisé pour le calcul du nombre de sujets : 129ml ; écart-type réel : 230ml et 182 ml),

- la différence de quantité était de 54ml contre 64ml attendu.

Ces différences retrouvées peuvent être en rapport avec des biais de l'étude pilote qui était rétrospective.

Deux autres facteurs pouvant influencer la lymphorée n'ont pas été pris en compte dans l'étude et peuvent constituer un biais. Le nombre de ganglions prélevés par patiente et le nombre de ganglions atteints ne sont actuellement pas connus. Toutefois, la répartition de ces variables devrait être homogène dans les 2 groupes en raison de la randomisation.

En sachant que la mastectomie associée au CA est un facteur favorisant la lymphorée et qu'un volume drainé plus important pourrait peut-être influencer de manière négative sur l'efficacité du Lanréotide, une analyse en sous-groupes a été réalisée. La lymphorée à J4 a été évaluée en fonction du type de chirurgie. Il apparaît dans le groupe de 24 personnes ayant eu un CA seul, une différence de quantité de lymphes plus faible et statistiquement négative dans le groupe Lanréotide (différence de 121 ml ; 376ml vs 255ml ; $p=0,035$). Comme toute analyse en sous-groupes, ce résultat doit être accueilli avec prudence et ne saurait correspondre au message principal des résultats de cette étude. De plus, cette analyse ne concerne que 24 personnes. Par ailleurs, quand on prend en compte la lymphorée à J4 des patientes ayant eu une tumorectomie et/ou CA (effectif plus important ; $n=95$), la différence de quantité de lymphes à J4 entre le groupe Placébo et le groupe Lanréotide n'est pas significative mais se rapproche du seuil de significativité (345ml vs 296ml ; $p=0,09$). Une des faiblesses de cette étude est donc probablement d'avoir inclus globalement les trois types de chirurgie : mastectomie, tumorectomie et CA.

Le Lanréotide ne paraît pas être un traitement suffisamment efficace dans la prévention de la lymphorée et de la lymphocèle pour justifier sa prescription. De plus, avec son coût très élevé, il ne paraît pas non plus justifier d'envisager une étude de plus grande ampleur.

Malgré tout, au vu des bons résultats de l'Octréotide, somatuline à libération rapide, et de la tendance à l'efficacité du Lanréotide dégagée par cette étude, il pourrait être intéressant d'étudier l'efficacité du Lanréotide à un autre dosage, par exemple le LP 30mg qui est à libération prolongée avec à un délai d'action plus rapide.

CONCLUSION

La lymphocèle est la complication la plus fréquente du curage axillaire pratiqué dans la prise en charge chirurgicale des cancers du sein.

Sa physiopathologie étant mal connue, aucun moyen de prévention à la fois efficace et bien toléré n'a été trouvé à ce jour.

Les résultats de notre étude monocentrique, prospective, randomisée, en double aveugle portant sur 145 patientes sont décevants. Ils n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe Lanréotide et le groupe Placébo en termes de diminution de lymphorée, de durée de drainage, de durée d'hospitalisation ou de taux de lymphocèle. Seule une tendance à la réduction de la lymphorée et des lymphocèles apparaît avec l'utilisation du Lanréotide.

Le Lanréotide ne semble pas avoir une efficacité significative sur la diminution de la lymphorée post-CA. En raison de son coût élevé, sa prescription ne paraît pas être justifiée actuellement dans cette indication. Les résultats, en attente, d'autres essais en cours utilisant d'autres types d'analogues de la Somatuline avec dosage et schéma d'injection différents, seront intéressants.

BIBLIOGRAPHIE

1. CLASSE J. M., SENTILHES L., JAFFRE I., et al. Surgery for invasive breast cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2010, 39(8 Suppl), 43-62.
2. DOUAY N., AKERMAN G., CLEMENT D., et al. Seroma after axillary lymph node dissection in breast cancer. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 2008, 36, 130-135.
3. SOMERS R. G., JABLON L. K., KAPLAN M. J., et al. The use of closed suction drainage after lumpectomy and axillary node dissection for breast cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg*, 1992, 215(2), 146-9.
4. JEFFREY S. S., GOODSON W. H., 3RD, IKEDA D. M., et al. Axillary lymphadenectomy for breast cancer without axillary drainage. *Arch Surg*, 1995, 130(8), 909-12, discussion 912-3.
5. ZAVOTSKY J., JONES R. C., BRENNAN M. B., et al. Evaluation of axillary lymphadenectomy without axillary drainage for patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*, 1998, 5(3), 227-31.
6. SOON P. S., CLARK J. and MAGAREY C. J. Seroma formation after axillary lymphadenectomy with and without the use of drains. *Breast*, 2005, 14(2), 103-7.
7. DUFOUR P., LAURENT J. C., DEPADT G., et al. Breast cancer: can axillary dissection be restricted to Berg stages 1 and 2? Study of 895 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1991, 20(2), 171-7.
8. CONTESSO G., ROUESSE J. and GENIN J. Local and regional lymph node invasion in breast cancer. *Bull Cancer*, 1975, 62(4), 359-72.
9. LOVRICS P. J., CHEN V., COATES G., et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(9), 846-53.
10. HOUVENAEGHEL G. Impact des techniques chirurgicales sur le contrôle loco-régional et la survie. *Cancer du sein - Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence*, 2009, 239-62.

11. AVRIL A., LE BOUEDEC G., LORIMIER G., et al. Phase III randomized equivalence trial of early breast cancer treatments with or without axillary clearance in post-menopausal patients results after 5 years of follow-up. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(7), 563-70.
12. BIJEK J. H., AUCOUTURIER J. S., DORIDOT V., et al. [Axillary lymphocele after axillary dissection or sampling of sentinel lymph node in breast cancer]. *Bull Cancer*, 2005, 92(2), 179-83.
13. GOYAL A., NEWCOMBE R. G., CHHABRA A., et al. Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node dissection (ALND) compared with immediate ALND. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(1), 262-7.
14. Cancer du sein : recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. *Oncologie*, 2005, 7, 342-79.
15. RODRIGUEZ FERNANDEZ J., MARTELLA S., TRIFIRO G., et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(4), 989-92.
16. GIARD S., CHAUVET M. P., PENEL N., et al. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol*, 2010, 21(8), 1630-5.
17. BENDIFALLAH S., WERKOFF G., BORIE-MOUTAFOFF C., et al. Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications. *Surg Oncol*, 2010, 19(4), 115-23.
18. KIM H. J., LEE J. S., PARK E. H., et al. Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 109(3), 503-6.
19. FERRARI A., DIONIGI P., ROVERA F., et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol*, 2006, 4, 79.
20. LO Y. F., CHEUNG Y. C., HSUEH S., et al. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multifocal/multicentric breast cancer. *Chang Gung Med J*, 2009, 32(1), 51-8.
21. GENTILINI O., VERONESI P., BOTTERI E., et al. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: five-year results in a large series from a single institution. *Ann Surg Oncol*, 18(10), 2879-84.

- 22.SPILLANE A. J. and BRENNAN M. E. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma-a systematic review. *Eur J Surg Oncol*,2011, 37(5), 371-85.
- 23.PECHA V., KOLARIK D., KOZEVNIKOVA R., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2011.
- 24.HUNT K. K., YI M., MITTENDORF E. A., et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*, 2009, 250(4), 558-66.
- 25.AITKEN D. R., HUNSAKER R. AND JAMES A. G. Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection. *Surg Gynecol Obstet*, 1984, 158(4), 327-30.
- 26.CHABERT M. Le curage axillaire dans les cancer du sein, technique et résultats sur 500 cas. *Th Méd Grenoble* 1, 1989, 89 GRE 1 (5052).
- 27.BONNEMA J., LIGTENSTEIN D. A., WIGGERS T., et al. The composition of serous fluid after axillary dissection. *Eur J Surg*, 1999, 165(1), 9-13.
- 28.OERTLI D., LAFFER U., HABERTHUER F., et al. Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer. *Br J Surg*, 1994, 81(6), 856-9.
- 29.QUERE I. Description anatomique et histologique, physiologique du système lymphatique. *Presse Med*, 2010, 39, 1269-1278.
- 30.WATT-BOOLSEN S., NIELSEN V. B., JENSEN J., et al. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy. *Dan Med Bull*, 1989, 36(5), 487-9.
- 31.MCCAUL J. A., ASLAAM A., SPOONER R. J., et al. Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer. *Breast*, 2000, 9(3), 144-8.
- 32.KUROI K., SHIMOZUMA K., TAGUCHI T., et al. Pathophysiology of seroma in breast cancer. *Breast Cancer*, 2005, 12(4), 288-93.

33. GALLOTTA V., FANFANI F., ROSSITTO C., et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(5), 483 e1-6.
34. MARIEB E. N. *Anatomie et physiologie humaines*. Pearson education ed, 2005.
35. KUROI K., SHIMOZUMA K., TAGUCHI T., et al. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36(4), 197-206.
36. KIM H. Y., KIM J. W., KIM S. H., et al. An analysis of the risk factors and management of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Cancer Res Treat*, 2004, 36(6), 377-83.
37. BOURKE J. B., BALFOUR T. W., HARDCASTLE J. D., et al. A comparison between suction and corrugated drainage after simple mastectomy: a report of a controlled trial. *Br J Surg*, 1976, 63(1), 67-9.
38. KOPELMAN D., KLEMM O., BAHOUS H., et al. Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial. *Eur J Surg*, 1999, 165(2): 117-20; discussion 121-2.
39. MURPHEY D. R., JR. The use of atmospheric pressure in obliterating axillary dead space following radical mastectomy. *South Surg*, 1947, 13(6), 372-5.
40. DROESER R. A., FREY D. M., OERTLI D., et al. Volume-controlled vs no/short-term drainage after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery: a meta-analysis. *Breast*, 2009, 18(2), 109-14.
41. GARBAY J. R., PICONE O., BARON-MERLE G., et al. Axillary lymphadenectomy with muscular padding, without drainage. *Gynecol Obstet Fertil*, 2004, 32(12), 1039-46.
42. BUNDRED N., MAGUIRE P., REYNOLDS J., et al. Randomised controlled trial of effects of early discharge after surgery for breast cancer. *BMJ*, 1998, 317(7168), 1275-9.
43. POGSON C. J., ADWANI A. AND EBBS S. R. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(9), 711-7.

44. LARSEN B. B. AND HUGAN C., JR. Fixation of skin flaps in radical mastectomy by subcutaneous sutures; observations. *AMA Arch Surg*, 1955, 71(3), 419-23.
45. HAMY A., BOUCHOT-HERMOUET F. B., BOUCHOT O., et al. Wadding of the axilla in the conservative treatment of cancer of the breast. Prevention of lymphocele]. *J Chir (Paris)*, 1990, 127(2), 99-102.
46. GARNIER J. M., HAMY A., CLASSE J. M., et al. A new approach to the axilla: functional axillary lymphadenectomy and padding. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1993, 22(3), 237-42.
47. CLASSE J. M., DUPRE P. F., FRANCOIS T., et al. Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Arch Surg*, 2002, 137(2), 169-72, discussion 173.
48. CLASSE J. M., BERCHERY D., CAMPION L., et al. Randomized clinical trial comparing axillary padding with closed suction drainage for the axillary wound after lymphadenectomy for breast cancer. *Br J Surg*, 2006, 93(7), 820-4.
49. GONG Y., XU J., SHAO J., et al. Prevention of seroma formation after mastectomy and axillary dissection by lymph vessel ligation and dead space closure: a randomized trial. *Am J Surg*, 200(3), 352-6.
50. CARLESS P. A. AND HENRY D. A. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. *Br J Surg*, 2006, 93(7); 810-9.
51. TAFLAMPAS P., SANIDAS E., CHRISTODOULAKIS M., et al. Sealants after axillary lymph node dissection for breast cancer: good intentions but bad results. *Am J Surg*, 2009, 198(1), 55-8.
52. MOORE M. M., NGUYEN D. H. AND SPOTNITZ W. D. Fibrin sealant reduces serous drainage and allows for earlier drain removal after axillary dissection: a randomized prospective trial. *Am Surg*, 1997, 63(1), 97-102.
53. LANGER S., GUENTHER J. M. AND DIFRONZO L. A. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg*, 2003, 69(1), 77-81.

54. BERGER A., TEMPFER C., HARTMANN B., et al. Sealing of postoperative axillary leakage after axillary lymphadenectomy using a fibrin glue coated collagen patch: a prospective randomised study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2001, 67(1), 9-14.
55. BARRANGER E., MOREL O., AKERMAN G., et al. Tachosil to reduce the morbidity of axillary lymph node dissection in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2007, 9 (suppl 1) : poster presentation (Madrid, Spain).
56. RUGGIERO R., PROCACCINI E., PIAZZA P., et al. Effectiveness of fibrin glue in conjunction with collagen patches to reduce seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg*, 2008, 196(2), 170-4.
57. SIMONATO A., VARCA V., ESPOSITO M., et al. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study. *J Urol*, 2009, 182(5), 2285-90.
58. MAGRI K., BERTRAND V., SAUTIERE J. L., et al. Cost effectiveness of Ligasure Precise versus surgical clips during axillary nodal dissection for breast cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2006, 35(4), 341-7.
59. GALATIUS H., OKHOLM M. AND HOFFMANN J. Mastectomy using ultrasonic dissection: effect on seroma formation. *Breast*, 2003, 12(5), 338-41.
60. LUMACHI F., BRANDES A. A., BURELLI P., et al. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(5), 526-30.
61. ADWANI A. AND EBBS S. R. Ultracision reduces acute blood loss but not seroma formation after mastectomy and axillary dissection: a pilot study. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(5), 562-4.
62. SUZANNE F., EMERING C., WATTIEZ A., et al. Axillary lymphadenectomy by lipo-aspiration and endoscopic picking. Apropos of 72 cases. *Chirurgie*, 1997, 122(2), 138-42, discussion 142-3.
63. LANGER I., KOCHER T., GULLER U., et al. Long-term outcomes of breast cancer patients after endoscopic axillary lymph node dissection: a prospective analysis of 52 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 90(1), 85-91.

64. BRUN J. L., ROUSSEAU E., BELLEANNEE G., et al. Axillary lymphadenectomy prepared by fat and lymph node suction in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 1998, 24(1), 17-20.
65. O'HEA B. J., HO M. N. AND PETREK J. A. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. *Am J Surg*, 1999, 177(6), 450-3.
66. CHEN S. C. AND CHEN M. F. Timing of shoulder exercise after modified radical mastectomy: a prospective study. *Changeng Yi Xue Za Zhi*, 1999, 22(1), 37-43.
67. SHAMLEY D. R., BARKER K., SIMONITE V., et al. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 90(3), 263-71.
68. MANOLITSAS T. P., ABDESSALAM S. and FOWLER J. M. Chylous ascites following treatment for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*, 2002, 86(3), 370-4.
69. CAUMARTIN Y. and DUJARDIN T. Postoperative chylous ascites in urology. *Prog Urol*, 2005, 15(6), 1046-55.
70. AALAMI O. O., ALLEN D. B. and ORGAN C. H., JR. Chylous ascites: a collective review. *Surgery*, 2000, 128(5): 761-78.
71. KIJIMA Y., YOSHINAKA H., OWAKI T., et al. Effect of nutritional state on postoperative axillary leakage after axillary lymph node dissection in a new rat model. *Surg Today*, 2005, 35(4), 295-9.
72. HIDAR S., SOUSSI K., BIBI M., et al. Influence of Ketoprofen ondrenage volume after radical breast cancer surgery : a prospective randomized clinical. *J Turkish-German Assoc*, 2007, 8(1), 71-75.
73. CARCOFORO P., SOLIANI G., MAESTRONI U., et al. Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Surg*, 2003, 196(3), 365-9.
74. ULIBARRI J. I., SANZ Y., FUENTES C., et al. Reduction of lymphorrhagia from ruptured thoracic duct by somatostatin. *Lancet*, 1990, 336(8709), 258.
75. POON R. T., LO S. H., FONG D., et al. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*, 2002, 183(1), 42-52.

- 76.O'DONNELL L. J. AND FARTHING M. J. Therapeutic potential of a long acting somatostatin analogue in gastrointestinal diseases. *Gut*, 1989, 30(9), 1165-72.
- 77.ROSTI L., DE BATTISTI F., BUTERA G., et al. Octreotide in the management of postoperative chylothorax. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(4), 440-3.
- 78.LEIBOVITCH I., MOR Y., GOLOMB J., et al. The diagnosis and management of postoperative chylous ascites. *J Urol*, 2002, 167(2 Pt 1), 449-57.
- 79.CAPOCASALE E., BUSI N., VALLE R. D., et al. Octreotide in the treatment of lymphorrhea after renal transplantation: a preliminary experience. *Transplant Proc*, 2006, 38(4), 1047-8.
- 80.KIM W. T., HAM W. S., KOO K. C., et al. Efficacy of octreotide for management of lymphorrhea after pelvic lymph node dissection in radical prostatectomy. *Urology*, 76(2), 398-401.
- 81.KAPPELLA M., GANA J., DECROISSETTE E., ET AL. Para-aortic lymphocele treated with an injection of somatostatine analog (lanreotide). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 141(1), 89-90.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
PLAN	18
INTRODUCTION	19
GENERALITES	20
1. EPIDEMIOLOGIE	20
2. LE CURAGE AXILLAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN	23
2.1. Concept	23
2.2. Indications	24
2.3. Technique	26
2.4. Complications	27
2.4.1. Complications à court terme	27
2.4.2. Complications à long terme	27
MATERIEL ET METHODES	28
1. HYPOTHESE DE RECHERCHE ET BUT DE L'ETUDE	28
2. TYPE D'ETUDE	28
3. LA POPULATION ETUDIEE	29
3.1. Critères d'inclusion	29
3.2. Critères d'exclusion	29
3.3. Modalités de recrutement	30
4. LE DEROULEMENT DE L'ETUDE	30
4.1. Description	30
4.2. Le Lanréotide	32
4.2.1. Pharmacologie	32
4.2.2. Indications	33
4.2.3. Contre-indications	33
4.2.4. Effets indésirables	33
4.3. Le traitement contrôle	34
5. OBJECTIFS	34
5.1. Objectif principal	34
5.2. Objectifs secondaires	34
6. CRITERES D'EVALUATION	34
6.1. Critère principal	34
6.2. Critères secondaires	35
7. TAILLE DE L'ECHANTILLON	36
8. RANDOMISATION	36
9. L'INSU	37
10. METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES	38

RESULTATS	39
1. LA POPULATION DE L'ETUDE	39
1.1. Le flux des patientes entre l'inclusion et M6	39
1.2. Caractéristiques de la population	42
2. RESULTATS PRINCIPAUX	44
2.1. La lymphorée axillaire à J4 : Analyse globale.	44
2.2 Analyse en sous-groupes.	45
3. AUTRES RESULTATS	47
3.1. La durée de drainage axillaire	47
3.2. Le nombre de cas nécessitant un drainage supérieur à 4 jours	48
3.3. La durée d'hospitalisation	49
3.4. La lymphocèle	50
3.4.1. Lymphorée et lymphocèle à J15	50
3.4.2. Lymphorée et lymphocèle à J30	52
3.4.3 Lymphorée et lymphocèle à M6	54
3.4.4. Le taux de lymphocèle	56
3.5. La douleur axillaire	57
3.6 La cicatrisation	59
3.7. La mobilité du bras	60
3.8. Les évènements indésirables	63
4. RECAPITULATIF	64
DISCUSSION	65
1. PREVENTION DE LA LYMPHOCELE APRES CURAGE AXILLAIRE	65
1.1. Définition et Physiopathologie	65
1.2. Facteurs de risque d'apparition d'une lymphocèle	66
1.3. Conséquences et traitement de la lymphorée et de la lymphocèle	67
1.4. Les différentes techniques de prévention de la lymphocèle	68
1.4.1. Le drainage	68
1.4.2. Le capitonnage	70
1.4.3. L'utilisation d'agents biologiques dans l'aire de curage	72
1.4.4. L'utilisation du Ligasure® ou de l'Ultracision®	73
1.4.5. Le CA par voie endoscopique	74
1.4.6. Le pansement compressif	74
1.4.7. La mobilisation différée du membre supérieure	75
1.4.8. L'intervention nutritionnelle	75
1.4.9. L'utilisation d'AINS	76
1.4.10.L'utilisation d'analogues de la somatostatine	77
2. INTERÊT DU LANREOTIDE	79
CONCLUSION	81
BIBLIOGRAPHIE	82

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Résumé :

La détermination du statut ganglionnaire du creux axillaire est indispensable dans la prise en charge du cancer du sein. L'attitude actuelle consiste en un prélèvement premier du ganglion sentinelle. Le curage axillaire est réalisé lorsque ce ganglion sentinelle est envahi ou contre-indiqué. Il est à l'origine de plusieurs complications dont la plus fréquente est la lymphocèle. Pour la prévenir, la technique de référence est le drainage aspiratif mais celle-ci n'est pas satisfaisante. D'autres techniques ont été étudiées avec des résultats contradictoires. L'utilisation d'analogues de la somatostatine est une voie de recherche récente.

Nous rapportons ici les résultats de l'étude prospective, randomisée, en double aveugle, portant sur 145 patientes, réalisée dans le service de Gynécologie obstétrique du CHU de Limoges visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du Lanréotide dans la prévention de la lymphorée post-curage axillaire.

L'essai n'a pas mis en évidence de différence significative entre le groupe Placébo et le groupe Lanréotide en terme de diminution de la lymphorée à J4 post-opératoire (383 ml vs 330 ml ; $p=0,18$), de la durée de drainage (5j vs 4,5j ; $p=0,1$), de la durée d'hospitalisation (5,3 vs 4,8 ; $p=0,33$) et du taux de lymphocèle (45,2% vs 41,7% ; $p=0,2$). Seule une tendance apparaissait : le Lanréotide semblait plus efficace lorsque le CA n'était pas associé à une mastectomie, en particulier en cas de curage axillaire seul.

Dans l'attente des conclusions d'autres études évaluant les analogues de la somatostatine, à l'heure actuelle la prescription coûteuse de Lanréotide ne semble pas justifiée dans cette indication.

Subject :

Lanreotide and prevention of lymphocele after axillary lymph node dissection in breast cancer. Randomised trial.

Summary :

The determination of the axilla node statute remain essential in the breast cancer treatment. The current attitude consists first in a sampling of the sentinel lymph node. The axillary dissection is performed when the sentinel node is invaded or against inappropriate. It is the source of several complications the most frequent is the lymphocele. To prevent this, the gold standard is the suction drain but it is not satisfactory. Other techniques have been studied with conflicting results. The use of somatostatin analogue is a recent line of research.

We report here the results of prospective, randomized, double-blind, involving 145 patients, conducted in the Department of Obstetrics and Gynecology University Hospital of Limoges to evaluate the efficacy and safety of Lanreotide in the prevention of lymphorée post-axillary dissection.

The test showed no significant difference between Placebo and Lanreotide group in terms of reduced lymphorée at postoperative day 4 (383 ml vs. 330 ml, $p = 0.18$), duration drainage (4.5 vs 5 d, $p = 0.1$), duration of hospitalization (5.3 vs 4.8 d, $p = 0.33$) and the rate of seroma (45.2% vs 41, 7%, $p = 0.2$). Only a trend appears: lanreotide appeared to be more effective when the CA was not associated with a mastectomy, especially if axillary dissection alone.

Pending the findings of other studies evaluating somatostatin analogues, currently prescribing expensive lanreotide does not seem justified in this indication.

Spécialité :

Gynécologie Obstétrique

Mots clés :

Cancer du sein, curage axillaire, lymphocèle, somatostatine, Lanréotide

Service :

Gynécologie-Obstétrique
Hôpital de la Mère et de l'Enfant
8 rue Dominique Larrey
87042 Limoges Cedex