

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 9 octobre 2023  
Par Mme Amandine DESMULLIER**

---

**Titre :**

**Dysménorrhée et syndrome prémenstruel :  
Prise en charge à l'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Thierry DINE,  
Professeur des Universités en pharmacologie,  
pharmacocinétique et pharmacie clinique au sein de  
l'Université de Lille  
Praticien hospitalier (PU-PH) au Groupe Hospitalier Loos-  
Haubourdin (GHLH).

**Directeur de thèse :** M. Daniel MASCAUT,  
Maitre de Conférences Associé des universités en  
pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique  
au sein de la Faculté de pharmacie de Lille  
Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la place à Leforest.

**Assesseur(s) :** Mme Christelle LECLERCQ,  
Docteur en pharmacie. Pharmacien adjointe au sein de la  
Pharmacie Emmanuel Leclercq à Flines-lez-Râches.



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

**Maîtres de Conférences des Universités (MCU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86



### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# **REMERCIEMENTS**

## **Au président du jury,**

Monsieur Thierry DINE, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse de fin d'études. Je vous remercie pour le temps passé à la lecture et à l'évaluation de la pertinence de cette thèse. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères et mon plus grand respect.

## **A mon maître de thèse,**

Monsieur Daniel MASCAUT, je vous remercie d'avoir accepté de me suivre dans ce travail de fin d'études. Merci pour vos conseils, qui ont permis de me guider dans l'élaboration de cette thèse. Je tenais également à vous remercier pour m'avoir fait confiance dès la sortie de mes études, en me proposant un poste de pharmacien remplaçant. Veuillez recevoir mes remerciements et mon sincère respect.

## **Au membre extérieur,**

Madame Christelle LECLERCQ, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ta vision du métier de pharmacien, et ta façon de l'exercer, qui sont pour moi des modèles, et me poussent à toujours faire de mon mieux. Merci de m'avoir fait évoluer ; merci pour tout ce que tu m'as appris pendant mes études, et m'apprends encore aujourd'hui. Ta présence aujourd'hui me touche vraiment.

## **A mes proches,**

*A mes parents*, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis petite. Vous avez toujours cru en moi, m'avez toujours soutenue, encouragée, dans mes études comme dans ma vie en général, et jusqu'à l'élaboration de cette thèse. Merci de m'avoir offert cette vie, ces moments de partage, cette éducation, qui font de moi la personne que je suis.

*A mon frère*, merci d'être comme tu es, et merci pour ces moments passés ensemble, ces après-midi jeux, ces fous-rire, et j'en passe ! Je suis fière d'être ta sœur et je sais que l'on pourra toujours compter l'un sur l'autre.

*Au reste de ma famille* : grands-parents, oncles et tantes, cousins et cousines, maternels comme paternels. Je suis fière d'avoir une si grande famille et d'avoir de si bonnes relations avec chacun. Merci pour tous ces moments de réunion, de partage, d'activités, de jeux, de rires... Si je suis ici, c'est sûrement aussi un peu grâce à vous.

*A mes amies de longue date* : Alexia, Coralie et Katy. Merci pour cette belle amitié. Je sais que l'on peut toujours compter les unes sur les autres en cas de besoin. Merci de m'avoir soutenue tout au long de mon parcours universitaire.

*A mes amies de la faculté* : Aurianne, Charlotte, Claire, Fanny et Noémie. Merci d'avoir toujours été là depuis ce week-end d'intégration ! Merci pour ces années à apprendre, réviser, stresser, douter ; mais surtout merci pour l'entraide, pour tous nos bons moments, nos rires, nos soirées... Et ça, j'espère que ça va durer !!

### **A mon chef,**

Monsieur Emmanuel LECLERCQ, merci de m'avoir accueillie au sein de votre officine en tant que stagiaire, puis étudiante, et aujourd'hui en tant que pharmacien. Je suis très heureuse d'avoir pu, et de pouvoir continuer à évoluer à vos côtés.

### **A mes collègues,**

De toutes les pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé : merci d'avoir fait en sorte que je me sente le plus en confiance possible à chaque début de contrat, et merci de m'avoir aidée et de m'avoir fait évoluer, chacun à votre façon.

Flinoises en particulier. Merci de m'avoir accueillie dans l'équipe dès le début. Merci de m'avoir toujours soutenue, boostée, remotivée. Merci pour votre écoute et vos mots pendant mes périodes de doutes, ça m'a aidé à prendre (un peu) confiance en moi, et ce n'était pas gagné ! Merci pour tout ce que vous m'avez appris, et de m'avoir permis d'évoluer professionnellement et personnellement. Et merci pour cette ambiance de travail quotidienne. Ne changez rien !

# TABLE DES MATIERES

<b>Liste des figures .....</b>	<b>17</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>18</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>19</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>21</b>
<b>Partie 1 : Généralités et définitions .....</b>	<b>23</b>
<b>I – Le cycle menstruel .....</b>	<b>23</b>
A – Anatomie de l'appareil génital féminin .....	23
1) L'appareil génital externe.....	23
2) L'appareil génital interne .....	24
a. Le vagin.....	25
b. L'utérus.....	25
c. Les trompes de Fallope.....	26
d. Les ovaires .....	26
B – Evolution du cycle menstruel au cours de la vie.....	27
C – Rôle des différentes hormones .....	29
1) Les gonadotrophines.....	30
2) Les hormones sexuelles .....	31
D – Les différentes phases du cycle menstruel .....	32
1) La phase folliculaire.....	33
2) La phase ovulatoire .....	34
3) La phase lutéale.....	35
<b>II – Dysménorrhée .....</b>	<b>36</b>
A – Définition et symptomatologie .....	36
B – Etiologie et physiopathologie .....	36
1) Dysménorrhée primaire .....	37
2) Dysménorrhées secondaires .....	38
a. Causes les plus fréquentes .....	38
b. Causes moins fréquentes .....	41
C – Facteurs de risque .....	45
D – Epidémiologie.....	45
E – Diagnostic .....	46
<b>III – Syndrome prémenstruel .....</b>	<b>48</b>
A – Définition et symptomatologie .....	48
1) Définition.....	48

2) Symptomatologie .....	48
B – Etiologie .....	49
C – Facteurs de risque .....	50
D – Physiopathologie .....	51
E – Epidémiologie .....	51
F – Diagnostic .....	52
<b>Partie 2 : Prise en charge hygiéno-diététique et médicamenteuse.....</b>	<b>54</b>
<b>I – Règles hygiéno-diététiques .....</b>	<b>54</b>
A – Alimentation .....	54
1) Régimes alimentaires .....	54
2) Aliments par catégorie .....	56
3) Synthèse .....	60
B – Mode de vie .....	60
1) L'activité physique.....	61
2) Le sommeil .....	63
a. Dysménorrhée .....	63
b. Syndrome prémenstruel.....	64
3) Le stress.....	65
4) Le tabac .....	66
<b>II – Prise en charge médicamenteuse de la dysménorrhée .....</b>	<b>67</b>
A – Traitement symptomatique antalgique / anti-inflammatoire.....	67
1) Paracétamol .....	67
2) Les antispasmodiques .....	68
3) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS .....	70
a. Molécules disponibles et molécules utilisées.....	70
b. Caractéristiques des AINS.....	72
c. Etude de la prise d'AINS pour traiter la dysménorrhée .....	76
B – Traitement hormonal .....	77
1) Pilule œstroprogestative .....	77
a. Caractéristiques de la pilule oestroprogestative .....	78
b. Etude de la prise de la pilule oestroprogestative pour traiter la dysménorrhée .....	80
2) Autres contraceptifs .....	81
3) Progestatif .....	83
4) Agoniste de la GnRH.....	84
C – Autres traitements potentiels .....	85
1) Vasodilatateurs .....	86
2) Inhibiteurs de canaux calciques .....	87
3) Antagonistes des récepteurs à la vasopressine / à l'ocytocine .....	87

<b>III – Prise en charge médicamenteuse du syndrome prémenstruel .....</b>	<b>88</b>
A – Traitements similaires à la dysménorrhée .....	88
B – Traitement antidépresseur .....	89
1) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS .....	89
a. Caractéristiques des ISRS.....	89
b. Etude des ISRS dans la prise en charge du SPM .....	91
2) Autres antidépresseurs .....	92
C – Autres traitements.....	93
1) Traitements symptomatiques .....	93
2) Autres traitements potentiels .....	94
<b>Partie 3 : Prise en charge non médicamenteuse.....</b>	<b>96</b>
<b>I – Homéopathie.....</b>	<b>96</b>
A - Dysménorrhées .....	96
B – Syndrome prémenstruel.....	97
<b>II – Phytothérapie.....</b>	<b>99</b>
A – Achillée millefeuille .....	99
B – Grande camomille .....	100
C – Gattilier.....	101
D – Huile d’onagre .....	103
E – Autres plantes retrouvées dans la littérature.....	105
<b>III – Aromathérapie .....</b>	<b>106</b>
A – Huile essentielle de lavande officinale .....	106
B – Huile essentielle de lavandin abrial .....	107
C – Huile essentielle de sauge sclarée .....	108
D – Autres huiles essentielles retrouvées dans la littérature .....	110
<b>IV – Supplémentation.....</b>	<b>111</b>
A – Vitamine D et calcium .....	111
1) Références nutritionnelles .....	111
2) Etudes.....	113
3) Modes d’action.....	114
B – Magnésium / vitamine B6.....	115
1) Références nutritionnelles .....	115
2) Etudes.....	116
3) Modes d’action.....	117
C – Acides gras oméga-3.....	118
1) Définition et besoins en oméga-3 .....	118
2) Etudes.....	119



3) Modes d'action.....	121
D – Autres .....	121
<b>V – Présentation de compléments alimentaires.....</b>	<b>126</b>
<b>VI – Thérapies alternatives .....</b>	<b>131</b>
A - La chaleur .....	131
B – Acupuncture / Acupression .....	132
C – Neurostimulation électrique transcutanée TENS .....	133
<b>Conclusion .....</b>	<b>135</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>137</b>
<b>Serment de Galien .....</b>	<b>155</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>157</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Organes génitaux féminins externes : La vulve .....	23
Figure 2 : Organes génitaux féminins internes .....	24
Figure 3 : Evolution du cycle menstruel : de la naissance à la ménopause.....	27
Figure 4 : Axe système nerveux central-hypothalamo-hypophysio-gonadique-organe cible .....	29
Figure 5 : Changements hormonaux, ovariens, et endométriaux pendant le cycle menstruel.....	32
Figure 6 : Cascade inflammatoire de l'acide arachidonique .....	37
Figure 7 : Différents types de fibromes utérins .....	40
Figure 8 : Changements de classification PSM entre 2003 et 2004 .....	51
Figure 9 : Recommandations de durée de sommeil quotidien selon l'âge.....	63
Figure 10 : Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	72
Figure 11 : Recommandations de l'ANSM concernant l'utilisation de progestatifs ...	84
Figure 12 : Complexe homéopathique L25 du laboratoire Lehning .....	97
Figure 13 : Sépia Complexe n°20 du laboratoire Lehning .....	98
Figure 14 : Effet de l'huile essentielle de Salvia sclarea L. sur les contractions utérines induites par les prostaglandines .....	109
Figure 15 : Illustration du complément alimentaire « Confort menstruel – Règles douloureuses » de la gamme Naturactive du laboratoire Pierre Fabre.....	126
Figure 16 : Illustration du complément alimentaire « Ergyonagre » du laboratoire Nutergia.....	127
Figure 17 : Illustrations de trois compléments alimentaires Arkopharma ayant pour allégation le confort prémenstruel : Gattilier – Grande Camomille – Huile d'onagre	128

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Trois exemples d'infections sexuellement transmissibles pouvant entraîner une dysménorrhée.....	42
Tableau 2 : Eléments du régime alimentaire ayant une influence sur la dysménorrhée et le syndrome prémenstruel .....	60
Tableau 3 : Différentes formes et posologies du phloroglucinol .....	70
Tableau 4 : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens disponibles et indiqués ou non dans la prise en charge de la dysménorrhée .....	71
Tableau 5 : Synthèse des posologies maximales des AINS indiqués dans la dysménorrhée selon les données du Vidal.....	73
Tableau 6 : Classification des pilules oestroprogestatives .....	78
Tableau 7 : Souches homéopathiques utilisées dans la prise en charge des dysménorrhées.....	96
Tableau 8 : Souches homéopathiques utilisées dans la prise en charge du syndrome prémenstruel.....	98
Tableau 9 : Essais cliniques sur l'huile d'onagre dans la prise en charge du SPM	104
Tableau 10 : Composition du complément alimentaire « Confort menstruel – Règles douloureuses ».....	126
Tableau 11 : Composition du complément alimentaire « Ergyonagre » .....	127
Tableau 12 : Synthèse des résultats des études sur la neurostimulation électrique transcutanée d'un article de Proctor et al. ....	134

## Liste des abréviations

AGPI : Acide gras poly-insaturé

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALA : Acide alpha-linolénique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AS : Apport satisfaisant

BNM : Besoin nutritionnel moyen

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10<sup>ème</sup> édition

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

COX : Cyclooxygénase

DHA : Acide docosahexaénoïque

DIU : Dispositif intra-utérin

DSM-V : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5<sup>ème</sup> édition

E1 : Estrone

E2 : Estradiol

E3 : Estriol

EI : Effet indésirable

EMA : Agence européenne des médicaments

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ESGOP : Coopérative scientifique européenne de phytothérapie

EVA : Echelle visuelle analogique

FSH : Hormone folliculostimulante

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GLA : Acide gamma-linolénique

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique  
GnRH : Gonadotropin-releasing hormone  
HAS : Haute autorité de santé  
IMC : Indice de masse corporelle  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine  
IST : Infection sexuellement transmissible  
LA : Acide linoléique  
LH : Hormone lutéinisante  
LSS : Limite supérieure de sécurité  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
MDQ : Questionnaire de détresse menstruelle  
MPI : Maladie pelvienne inflammatoire  
NET : Nécrolyse épidermique toxique  
NO : Oxyde nitrique  
PAF : Facteur d'activation plaquettaire  
PCR : Réaction de polymérisation en chaîne  
PDE : Phosphodiesterase  
RNP : Référence nutritionnelle pour la population  
SNC : Système nerveux central  
SPM : Syndrome prémenstruel  
TAAN : Test d'amplification des acides nucléiques  
TDPM : Trouble dysphorique prémenstruel  
TENS : Neurostimulation électrique transcutanée

# Introduction

Les menstruations font partie intégrante de la vie des femmes, depuis leur apparition lors de la ménarche, jusqu'à leur disparition à la ménopause. Celles-ci sont un phénomène naturel dans le cycle menstruel, synonyme d'une desquamation mensuelle de l'endomètre. Ce cycle est régulé par de nombreuses hormones, qui interagissent entre elles. Les principales impliquées sont la GnRH, la LH, la FSH et les hormones sexuelles que sont les œstrogènes et la progestérone.

Chez certaines femmes, ces menstruations peuvent néanmoins être accompagnées de douleurs : ce sont les dysménorrhées ; voire précédées de certains désagréments : c'est le syndrome prémenstruel. De nombreuses femmes sont touchées par ces pathologies, à différents degrés. De prime abord bénignes, elles peuvent avoir un retentissement sur la vie professionnelle, personnelle et sociale de la femme.

Il existe deux types de dysménorrhées : les dysménorrhées primaires, très fréquentes, qui apparaissent en général dès la puberté, avec l'apparition des premières règles ; et les dysménorrhées secondaires, liées à une pathologie sous-jacente, qui se déclarent en général plus tardivement.

Le syndrome prémenstruel quant à lui, peut se présenter sous la forme d'un chapelet de symptômes, physiques ou psychologiques, plus ou moins invalidants. Il apparaît pendant la phase lutéale du cycle hormonal, c'est-à-dire celle précédant les menstruations.

Ces pathologies occupent une grande partie de la vie des femmes. C'est pourquoi il semble important de prendre en charge ces troubles, afin de rétablir une qualité de vie optimale, notamment pendant les périodes menstruelles et prémenstruelles.

Pour cela, de nombreux traitements sont disponibles. Ceux-ci peuvent être une modification du mode de vie, en adoptant des règles hygiéno-diététiques. Il est également possible de passer par un traitement médicamenteux ; ou par des thérapies alternatives, plus naturelles.

*Comment le pharmacien peut-il conseiller et accompagner au mieux les femmes atteintes de troubles menstruels tels que la dysménorrhée ou le syndrome prémenstruel, qu'elles soient sous traitement médicamenteux ou non ?*

Dans un premier temps, nous verrons l'anatomie de l'appareil génital féminin, ainsi que le fonctionnement du cycle menstruel, en détaillant ses différentes phases et en expliquant le rôle des différentes hormones impliquées. Nous évoquerons ensuite les deux pathologies que sont les dysménorrhées et le syndrome prémenstruel. Pour cela, nous détaillerons leur définition, les symptômes, l'étiologie, la physiopathologie, les facteurs de risques, l'épidémiologie, et la formulation du diagnostic.

Dans un deuxième temps, nous développerons la prise en charge hygiéno-diététique conseillée en cas de dysménorrhée et de syndrome prémenstruel. L'alimentation ayant une place importante, nous verrons ainsi les aliments à privilégier, mais également ceux à éviter. A côté de celle-ci, le mode de vie semble aussi avoir un impact : nous nous attarderons sur les rôles de l'activité physique, du sommeil, du stress et du tabac. Nous verrons également les différents traitements médicamenteux. Parmi eux, on citera les plus couramment prescrits : antidouleurs et traitements hormonaux pour la dysménorrhée. Ces mêmes traitements sont retrouvés, ainsi que des antidépresseurs pour le syndrome prémenstruel. En outre, des études ont évoqué d'autres traitements, qui pourraient avoir une action potentielle sur les dysménorrhées ou le syndrome prémenstruel.

Enfin, dans un troisième temps, nous évoquerons les traitements non médicamenteux. Parmi eux, nous pouvons citer les thérapies naturelles, comme l'homéopathie, la phytothérapie, ou l'aromathérapie. Le recours à différentes suppléments peut potentiellement aider à améliorer les symptômes ressentis : nous nous attarderons sur certaines d'entre elles. Nous présenterons ensuite quelques compléments alimentaires développés pour ces indications. Enfin, nous traiterons de thérapies alternatives, telles que la chaleur, l'acupuncture ou la neurostimulation transcutanée.

# Partie 1 : Généralités et définitions

## I – Le cycle menstruel

### A – Anatomie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin se compose des organes génitaux externes et des organes génitaux internes.

#### 1) L'appareil génital externe

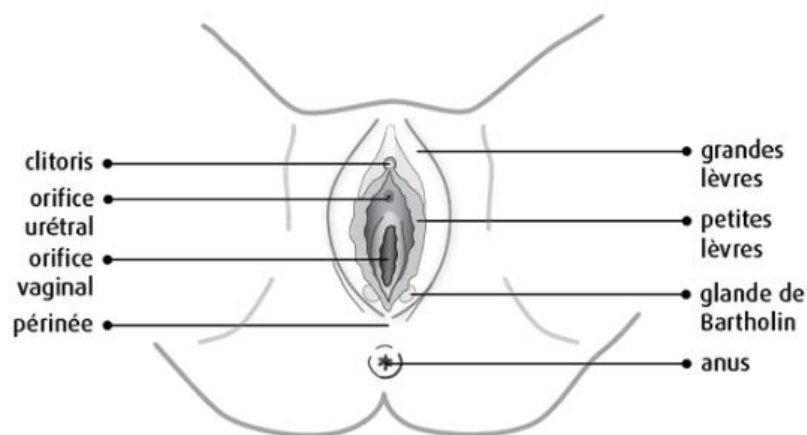


Figure 1 : Organes génitaux féminins externes : La vulve (1)

L'ensemble des organes de l'appareil génital externe féminin s'appelle la vulve.

Celle-ci se retrouve au niveau de la zone du périnée ; puis à l'arrière, on retrouve l'anus, issue de l'appareil digestif, orifice par lequel les selles sont expulsées.

Les grandes lèvres constituent le contour de l'appareil génital externe. En effet, elles ont pour rôle de protéger le reste des organes génitaux externes ; sont recouvertes de peau ; et deviennent pileuses à la puberté (2).



Les petites lèvres se trouvent à l'intérieur des grandes lèvres. Elles sont recouvertes d'une muqueuse, humide en permanence. Leur vascularisation est importante, ce qui leur permet de se gorger de sang au moment des rapports sexuels.

Elles délimitent le vestibule, qui est la zone à l'intérieur de ces petites lèvres, dans laquelle on voit (1–3):

- L'ouverture de l'urètre (orifice urétral), qui constitue le débouchement de la vessie, permettant la sortie des urines ;
- L'ouverture du vagin (orifice vaginal), qui permet :
  - o La pénétration pendant le rapport sexuel,
  - o Le passage de l'enfant au moment de l'accouchement,
  - o L'évacuation des menstruations.

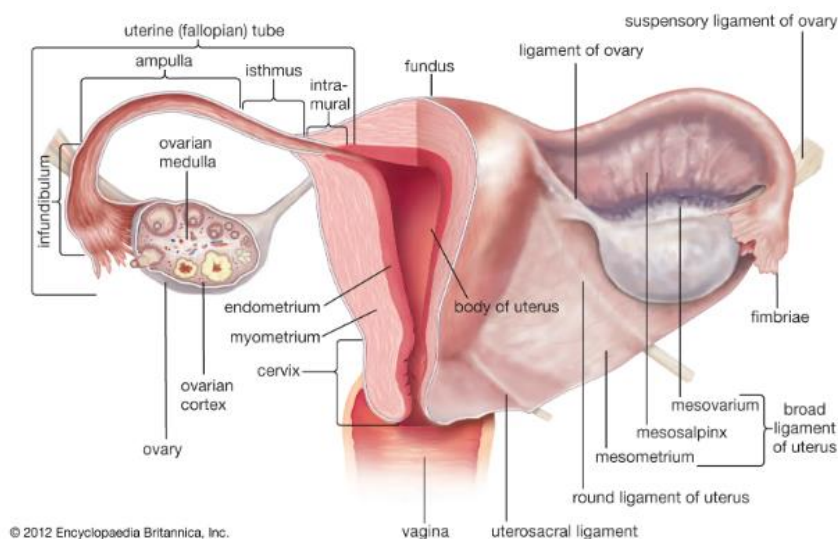
L'hymen est une membrane qui se trouve à l'intérieur de cette ouverture chez la femme vierge.

- Le clitoris, organe érectile de la femme (qui est la limite avant du vestibule).

On retrouve également deux types de glandes permettant la lubrification vaginale :

- Les glandes de Skene (para-urétrales),
- Les glandes de Bartholin (vulvo-vaginales, vestibulaires postérieures).

## 2) L'appareil génital interne



*Figure 2 : Organes génitaux féminins internes (4)*

### a. Le vagin

Le vagin est l'organe de l'appareil interne qui s'ouvre vers l'extérieur au niveau du vestibule. Il relie donc les organes génitaux externes à l'utérus.

Il se présente sous forme de canal musculaire d'une dizaine de centimètres, dont les parois sont extensibles. L'intérieur est recouvert d'une muqueuse maintenue humide, et présente des plis et des rides pendant la période fertile (5).

Ses fonctions principales sont (5,6):

- Le passage des spermatozoïdes,
- L'écoulement des menstruations (et des sécrétions du col de l'utérus, appelées pertes vaginales),
- Le passage du nouveau-né au moment de l'accouchement.

### b. L'utérus

L'utérus est l'organe central de l'appareil génital, situé entre la vessie à l'avant et le rectum à l'arrière, ancré grâce à des ligaments. Il est piriforme et comporte (3) :

- Le col de l'utérus (canal cervical), partie qui lie l'utérus au vagin, est recouvert d'épithélium (permettant une protection vis-à-vis des bactéries). Son rôle principal est la sécrétion d'un mucus appelé glaire cervicale (7).

Il est assez étroit, mais se dilate lors de l'accouchement ;

- L'isthme utérin, endroit de la rencontre entre le col et le corps utérin ;
- Le corps de l'utérus, partie principale, au sein de laquelle le fœtus se développe pendant la grossesse.

L'utérus comporte une partie musculaire importante : le myomètre, et est recouvert d'une muqueuse : l'endomètre. Ce dernier subit un épaissement au cours du cycle menstruel et est détruit pour être éliminé pendant les menstruations ; il permet la nidation de l'œuf s'il y a fécondation (3,5,7).

- Le fond utérin (fundus), partie supérieure incurvée entre les ouvertures des trompes de Fallope.

### c. Les trompes de Fallope

Les trompes de Fallope (ou oviductes) s'étendent entre l'utérus et les ovaires (auxquels elles ne sont pas directement reliées). Elles mesurent chacune entre 10 et 13 cm, et se divisent en 4 parties (3,8) :

- La partie intramurale ou utérine, située dans le fundus de l'utérus ;
- L'isthme (partie du canal de 2 cm environ), dans le prolongement de cette partie intramurale, permet la liaison de l'utérus à l'ampoule et l'infundibulum ;
- L'ampoule, longue partie centrale des trompes de Fallope. C'est à ce niveau qu'a lieu la fécondation en général.
- L'infundibulum. En forme d'entonnoir, il s'ouvre dans la cavité péritonéale, et est la partie la plus proche des ovaires, avec lesquels il communique grâce à ses projections digitiformes appelées fimbriae, qui se contractent au moment de l'ovulation afin d'attraper l'ovule et de le diriger vers les trompes.

Une membrane muqueuse recouvre la face interne de la trompe de Fallope. Elle sécrète un liquide, et est couverte de cils, permettant le maintien en vie et la circulation de l'ovule et des spermatozoïdes (8).

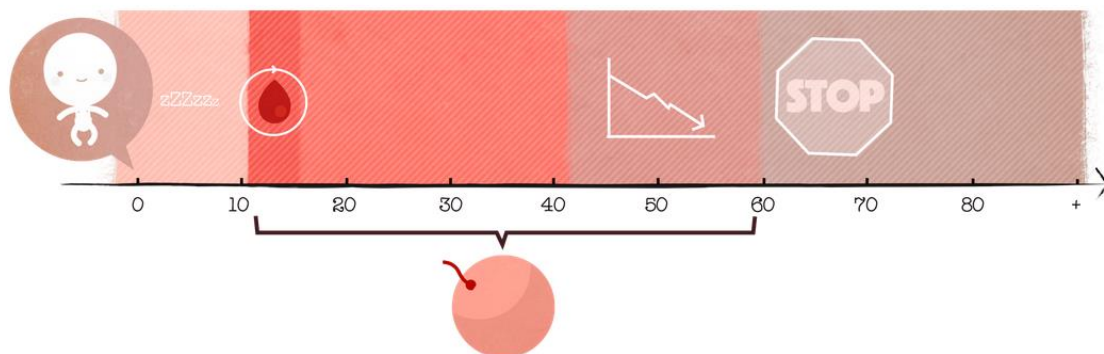
### d. Les ovaires

Les ovaires sont les gonades féminines, de forme ovale. Ce sont des organes d'environ 4 cm de long et 1,5 cm d'épaisseur, dont le volume augmente au moment de l'ovulation. Ils contiennent des milliers de follicules, qui se développent au cours des cycles, et un ovule en sera libéré par le follicule de Graff arrivé à maturité chaque mois (3,9).

Ils ont un rôle dans la sécrétion et la régulation hormonales féminines.

Ils sont ancrés dans l'abdomen grâce à trois ligaments : les ligaments propre, suspenseur et tubo-ovarien (9).

## B – Evolution du cycle menstruel au cours de la vie



*Figure 3 : Evolution du cycle menstruel : de la naissance à la ménopause (10)*

C'est au stade embryonnaire que les cellules reproductrices féminines (ovocytes) se forment au sein des ovaires. Une grande partie de ces ovocytes est éliminée avant la naissance et pendant l'enfance.

Les cycles menstruels sont déterminés par des cycles hormonaux, dont les mécanismes ne sont pas encore actifs durant l'enfance. C'est progressivement que se mettent en place les productions d'hormones gonadotropes, puis d'œstrogènes. Les premiers cycles menstruels ont lieu au moment de la puberté, un à deux an(s) après les premiers signes de celle-ci (10).

La ménarche correspond au premier cycle menstruel, c'est-à-dire aux premières règles de la jeune femme. L'âge moyen de son apparition dans les pays développés a grandement diminué, et est actuellement en moyenne de 12,5 ans à 13,5 ans en fonction des pays (11,12).

Les premiers cycles sont généralement anovulatoires, dû à l'immaturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (pas d'ovulation, pas de production de progestérone car mécanismes ovariens non établis (10)), d'où également des cycles menstruels qui sont généralement irréguliers pendant un certain moment (13).

Après cela, le cycle menstruel d'une femme est généralement régulier, grâce à une production hormonale constante. C'est la période de maturité sexuelle, pendant laquelle la conception est possible (10).

Cependant, la régularité du cycle menstruel varie entre les femmes et même d'un cycle au suivant chez une même femme, notamment sous l'influence de facteurs extérieurs

(environnement, état de santé physique et psychologique, alimentation, décalage horaire...) (14).

Entre le premier jour d'une menstruation, et le premier jour de la suivante, il peut s'écouler entre 21 et 35 jours, avec une moyenne de 28 jours (15).

Arrivée à un certain âge (vers 40 ans), la femme retrouve des cycles irréguliers, avec des menstruations qui deviennent de moins en moins abondantes, et s'espacent dans un premier temps : c'est la pré-ménopause. Celle-ci est accompagnée d'autres symptômes liés aux fluctuations hormonales : sueurs nocturnes, bouffées de chaleur, fatigue, troubles de l'humeur et du sommeil, sécheresse vaginale...

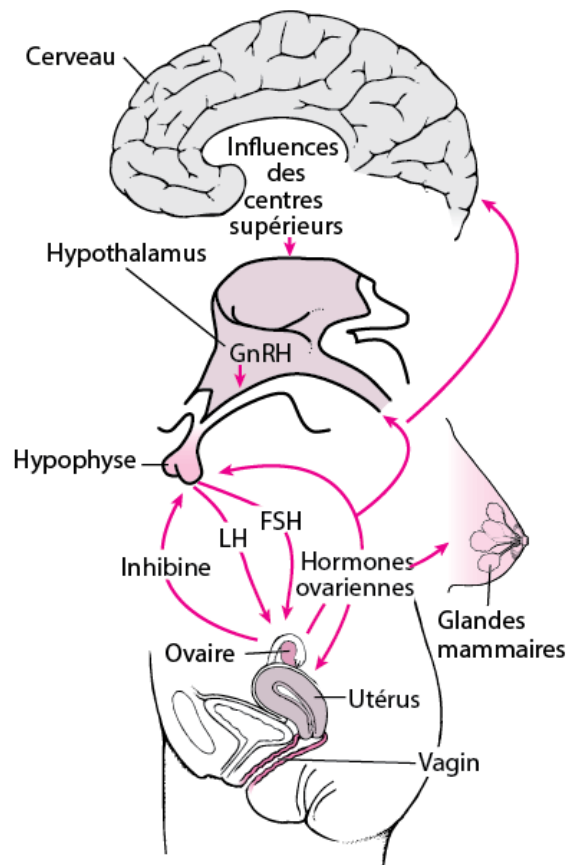
Lorsque la femme n'a plus eu ses règles (aménorrhée) depuis 12 mois consécutifs, elle est ainsi considérée comme ménopausée (16). Les hormones gonadotropes (LH et FSH) sont produites en grande quantité, n'entraînant cependant plus de production ovarienne. On peut ainsi mesurer, si besoin, la quantité de FSH pour déterminer si la femme est ménopausée (10).

Sans problème de santé, la ménopause survient entre 45 et 55 ans, soit approximativement vers l'âge de 50 ans (17).

## C – Rôle des différentes hormones

Le cycle de la femme est le résultat de l'interaction entre de nombreuses hormones, qui entraînent des modifications physiologiques. Parmi elles, on retrouve :

- Une neurohormone (sécritée par un neurone, mais agit comme une hormone) :
  - La GnRH : gonadotropin-releasing hormone
- Les hormones gonadotropes, ou gonadotrophines :
  - La LH : hormone lutéinisante
  - La FSH : hormone folliculostimulante
  - La prolactine
- Les hormones sexuelles :
  - La progestérone
  - Les œstrogènes
- Autres : activine et inhibine



*Figure 4 : Axe système nerveux central-hypothalamo-hypophysaire-gonadique-organes cibles (18)*

## 1) Les gonadotrophines

Parmi les hormones gonadotropes, ou gonadotrophines, on retrouve l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculostimulante, qui sont sécrétées par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse.

Ces deux hormones jouent un rôle essentiel dans le cycle féminin, en favorisant l'ovulation, et en stimulant la sécrétion d'hormones sexuelles par les ovaires (18).

Ce sont des hormones protéiques, qui sont constituées de deux sous-unités :  $\alpha$  et  $\beta$  ; la sous-unité  $\alpha$  étant commune à toutes les hormones gonadotropes, et la sous-unité  $\beta$  spécifique à chacune.

Les rôles de la LH sont :

- Augmentation de la synthèse des androgènes par les ovaires ;
- Déclenchement de l'ovulation (pic de LH) ;
- Maintien du corps jaune.

Les rôles de la FSH sont :

- Augmentation de la synthèse de son récepteur ;
- Soutien de la croissance des follicules ovariens ;
- Stimulation de l'activité de l'aromatase, une enzyme qui transforme les androgènes en œstrogènes dans les ovaires ;
- Choix du follicule dominant.

La synthèse et la sécrétion de la LH et de la FSH sont régulées par la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, sécrétée par l'hypothalamus), ainsi que par les œstrogènes ovariens (feedback ou rétrocontrôle).

De plus, deux hormones gonadiques jouent aussi un rôle sur la FSH uniquement : l'activine et l'inhibine (les follicules en développement produisent l'inhibine b, qui inhibe la sécrétion de FSH) (9,19).

## 2) Les hormones sexuelles

Chez la femme, on retrouve essentiellement les œstrogènes (estradiol E2, estrone E1 et estriol E3), et la progestérone.

Ce sont des hormones stéroïdiennes, donc leur structure ne leur permet pas de circuler librement dans le sang, mais presque toujours liées à des protéines plasmatiques. Elles ne sont biologiquement actives que sous forme libre.

Elles sont sécrétées (hormis l'estriol qui est issu d'une métabolisation hépatique) par les ovaires. L'E1 et l'E2 sont produits par conversion enzymatique, via l'aromatase (dont l'activité est stimulée par la FSH), des androgènes (produits en amont grâce à la LH) en œstrogènes.

L'estradiol est l'œstrogène principalement produit, dont les effets sont :

- Prolifération de la muqueuse utérine et du sein ;
- Rétrocontrôle sur la sécrétion de LH et FSH ;
- Effet sur la minéralisation osseuse.

Quant à la progestérone, elle est aussi issue d'une production ovarienne, induite par le pic de LH. En effet, ce pic entraîne la lutéinisation (changements biochimiques et phénotypiques) des cellules ovariennes, les rendant capables de produire cette progestérone. Elle est donc essentiellement produite par le corps jaune.

Son rôle est de préparer au mieux la muqueuse utérine pour accueillir un ovule fécondé.

Ces hormones stimulent certains organes (utérus, vagin, glandes mammaires...)

Elles ont également un impact sur la production et la sécrétion de LH et de FSH. Notamment l'œstradiol, qui augmente la synthèse de LH et FSH, mais en diminue la sécrétion (et de manière plus importante sur la FSH).

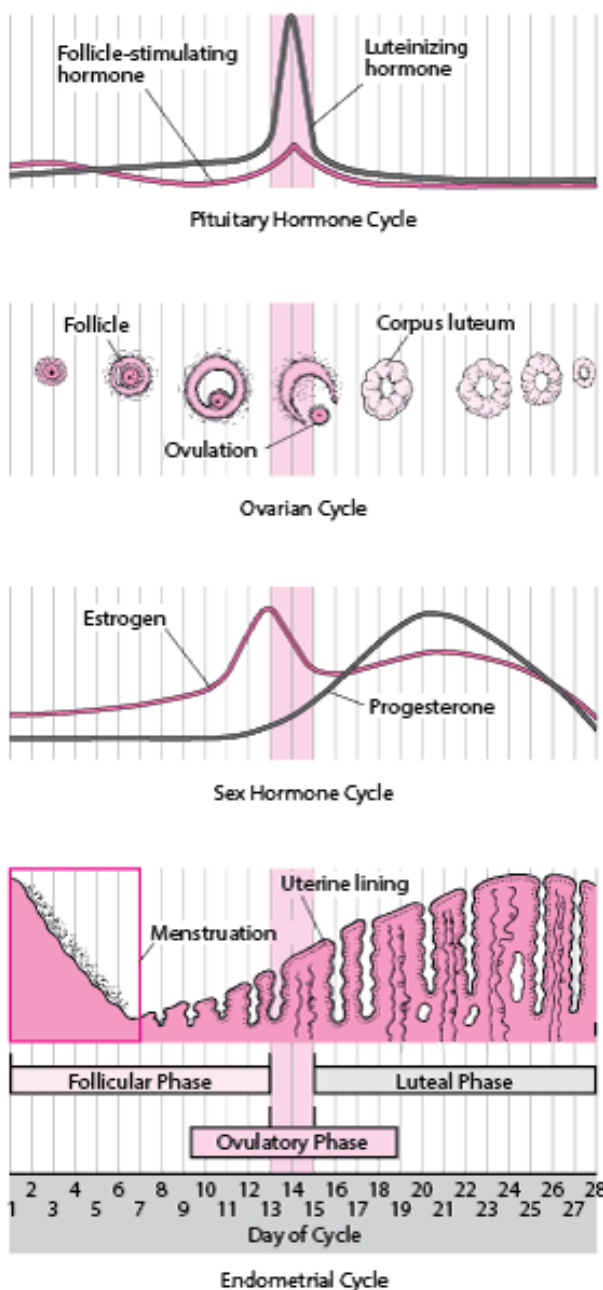
Il y a cependant une exception au moment de l'ovulation, où la grande quantité d'œstrogènes stimule la sécrétion de gonadotrophines. (18,19)



## D – Les différentes phases du cycle menstruel

Par convention, le cycle menstruel commence le premier jour des règles. Il dure habituellement vingt-huit jours et est composé de trois phases successives, qui sont déterminées en fonction de l'ovulation (20) : folliculaire, ovulatoire, puis lutéale.

Au cours de ce cycle, on note la variation des taux d'hormones (gonadotrophines hypophysaires LH et FSH, et hormones sexuelles œstrogènes et progestérone), ainsi que l'évolution de la paroi de l'utérus.



*Figure 5 : Changements hormonaux, ovariens, et endométriaux pendant le cycle menstruel (20)*

## 1) La phase folliculaire

La phase folliculaire correspond à la première phase du cycle menstruel, dont le premier jour est marqué par l'apparition des menstruations.

En effet, s'il n'y a pas eu fécondation au cours du cycle précédent, on a la dégénérescence du corps jaune, qui entraîne une chute de la production d'hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) de J1 à J5.

A ce moment du cycle, on a également une faible quantité de LH et de FSH dans l'hypophyse, donc la production d'œstrogènes et de progestérone n'est pas stimulée.

Une femme dispose d'un certain nombre de follicules dès la naissance, dont une petite quantité est recrutée à chaque cycle. Chaque follicule contient un ovocyte.

Pendant ces premiers jours de cycle, les taux bas d'hormones sexuelles entraînent une légère augmentation du taux de FSH, favorisant la croissance des follicules ovariens recrutés. Arrive ensuite l'augmentation du taux de LH, permettant aux follicules la production d'estradiol. Cet estradiol permet alors d'augmenter la production de LH et de FSH, tout en inhibant leur sécrétion : elles sont alors stockées au niveau de l'antéhypophyse.

Vient ensuite la phase folliculaire tardive, lors de laquelle le seul follicule ovarien sélectionné continue son développement. Au dernier stade (en fin de phase folliculaire), il est appelé follicule de Graaf, ou follicule mûr, et correspond à une petite déformation à la surface de l'ovaire. Il produit alors des œstrogènes dont les taux augmentent de façon exponentielle (18,21).

A côté de cela, l'évolution de la muqueuse utérine est importante au cours de la phase folliculaire. L'utérus est composé de stroma (qui est un tissu conjonctif de soutien) et de glandes tubulaires sécrétrices.

L'utérus est constitué de trois couches superposées :

- La couche basale en profondeur ;
- La couche spongieuse intermédiaire ;
- La couche épithéliale en surface.

Dans un premier temps, de J1 à J5, a lieu la phase de desquamation à cause de la chute du taux d'hormones. La zone fonctionnelle de l'endomètre s'affaisse et devient ischémisée, ce qui entraîne sa nécrose. Les couches spongieuse et épithéliale sont alors éliminées : ce sont les menstruations.

Au cinquième jour, la muqueuse utérine mesure 0,5mm. Le stroma est dense, et les glandes étroites et rectilignes se présentent sous forme de culs-de-sac glandulaires ouverts. La vascularisation est faible avec des petits vaisseaux restants.

Puis, jusqu'à l'ovulation, l'utérus sera en phase proliférative. L'augmentation du taux d'œstradiol stimule la croissance de la muqueuse et assure la formation de glandes, artérioles et épithélium. Les glandes tubulaires s'allongent et s'enroulent.

A la fin de la phase folliculaire (vers J14), la muqueuse utérine mesure environ 3mm (18,21).

On constate également la modification de la glaire cervicale, composée de glycoprotéines, au niveau du col de l'utérus au cours du cycle.

Au début de la phase folliculaire, elle est peu abondante, et les mailles de glycoprotéines sont très serrées. Sous l'effet des œstrogènes, elle devient plus abondante, transparente, plus fluide car les mailles se desserrent. Ceci permet aux spermatozoïdes de pénétrer plus facilement au niveau du col utérin (21).

## **2) La phase ovulatoire**

Comme décrite précédemment, la phase folliculaire tardive se termine par une augmentation exponentielle des taux d'œstrogènes, déclenchant la phase ovulatoire, qui a en moyenne lieu au quatorzième jour du cycle.

Ce taux important d'œstradiol, associé à une stimulation via la GnRH et la progestérone, entraîne la libération de la LH jusqu'alors stockée : c'est le pic de LH. On voit également une légère augmentation de la FSH.

Lors du pic de LH, les taux d'œstradiol diminuent, tandis que ceux de progestérone continuent d'augmenter.

Ce pic de LH stimule une enzyme, dont le rôle est de rompre la paroi du follicule. Arrive alors la libération de l'ovule mature, qui migre ensuite dans la trompe de Fallope (où a potentiellement lieu la fécondation).

Après avoir relâché l'ovule, le follicule se referme et se transforme en corps jaune jusqu'à la fin du cycle (15,18,21).

### **3) La phase lutéale**

La phase qui suit l'ovulation est la phase lutéale. C'est la phase dont la durée est la plus stable : environ 14 jours.

Le corps jaune sécrète de la progestérone, d'où l'augmentation du taux lors de la première partie de la phase lutéale. Les taux d'hormones sexuelles sont élevés, d'où une diminution des taux de LH et FSH dès le début de cette phase.

S'il n'y a pas eu fécondation, l'ovule est désintégré. Au milieu de la phase, on a une diminution progressive des taux de progestérone et d'œstrogènes, puis la dégénérescence du corps jaune, donnant le signal pour évacuer l'endomètre.

L'évolution de la muqueuse utérine lors de cette phase se déroule en deux temps :

- Dans un premier temps, le taux élevé de progestérone prépare l'utérus à recevoir l'embryon (augmentation de la vascularisation, glandes qui deviennent sécrétoires et se remplissent de glycogène...). L'utérus augmente encore de volume, pour atteindre jusqu'à 5mm.
- Puis le stroma devient œdémateux, l'endomètre et les vaisseaux se nécrosent, entraînant les menstruations et donc le début du cycle suivant (15,18,21) .

Après avoir permis aux spermatozoïdes le passage du col de l'utérus au moment de l'ovulation, c'est l'action de la progestérone qui va modifier la quantité et l'aspect de la glaire cervicale. Celle-ci va être moins importante et se coaguler (augmentation de la viscosité), et retrouver son maillage de glycoprotéines serré et difficilement franchissable par les spermatozoïdes (21).

## **II – Disménorrhée**

### **A – Définition et symptomatologie**

Les dysménorrhées correspondent à une douleur abdomino-pelvienne récurrente, associée à des crampes/spasmes. Cette douleur touche donc essentiellement le bas-ventre, mais peut aussi irradier dans le dos, voire les cuisses.

Ces dysménorrhées ont lieu de manière cyclique, lors des menstruations, lorsque les organes reproducteurs (vagin, utérus, ovaires, trompes de Fallope) sont normaux. Elles surviennent juste avant le début des règles, et durent en général un ou deux jours ; mais peuvent parfois perdurer jusqu'après les règles, avec une intensité de plus en plus importante. Ces douleurs sont variables entre les femmes, puisqu'elles peuvent aller de la simple gêne à la douleur paroxystique aiguë (22).

Les douleurs menstruelles peuvent s'accompagner d'autres symptômes tels que des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), migraine, fatigue, sensation de malaise (23).

### **B – Etiologie et physiopathologie**

Les dysménorrhées peuvent être de deux types : primaires ou secondaires (22).

Les dysménorrhées primaires s'installent en général chez la jeune adolescente dans les premières années après la ménarche. Très fréquentes, elles sont heureusement généralement sans gravité.

Elles peuvent aussi réapparaître chez la jeune femme à l'arrêt d'un contraceptif oral ayant été pris pendant quelques années.

Les dysménorrhées secondaires apparaissent en général plus tard, chez des femmes dont les règles étaient jusqu'alors peu voire pas douloureuses, et sont liées à une pathologie sous-jacente (la principale étant l'endométriose).

## 1) Dysménorrhée primaire

Dans la dysménorrhée primaire, aussi dite essentielle ou fonctionnelle, les crampes sont causées par une hypoxie tissulaire.

La dégénérescence du corps jaune lors de la phase lutéale entraîne une baisse du taux de progestérone circulant, qui était au plus haut avant cela. Cette diminution rapide de la progestérone est associée à une desquamation de l'endomètre, se traduisant par les saignements de règles ; ainsi qu'à une libération d'enzymes lysosomales : la phospholipase A2.

Comme retrouvé sur le schéma de la cascade inflammatoire, la phospholipase permet la formation d'acide arachidonique, qui sera lui-même le précurseur des prostaglandines, via les enzymes cyclooxygénases (COX) (24).

L'augmentation des niveaux de prostaglandines (surtout PGF $\alpha$  et PGE2) entraîne des contractions importantes du muscle utérin, ayant pour but initial d'expulser le sang et les fragments de muqueuse. On voit aussi une vasoconstriction des petits vaisseaux qui le nourrissent. Ainsi l'oxygénation du myomètre est plus faible, et c'est cette hypoxie qui engendre ces douleurs (22–24). De plus, les prostaglandines peuvent entraîner une sensibilisation des nerfs, se traduisant par des douleurs.

Les crampes menstruelles, l'intensité de la douleur, et les symptômes associés sont proportionnels aux concentrations de prostaglandines dans l'endomètre – ces concentrations étant plus élevées pendant la phase lutéale chez la femme atteinte de dysménorrhée (24).

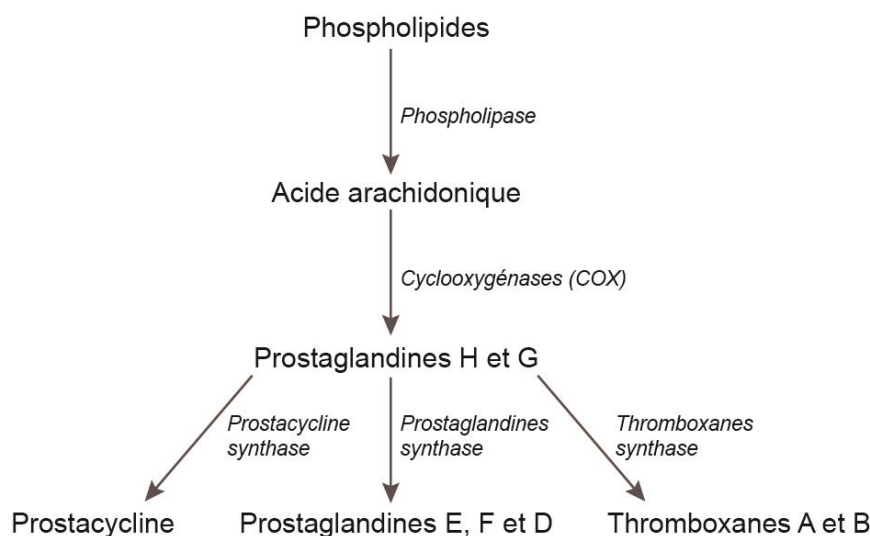


Figure 6 : Cascade inflammatoire de l'acide arachidonique (25)

## 2) Dysménorrhées secondaires

### a. Causes les plus fréquentes

#### ➤ Endométriose

L'endométriose (26–28) est une maladie hormono-dépendante qui toucherait une femme sur dix, et qui a un impact important sur la qualité de vie.

Elle résulte du développement de tissu utérin au niveau d'autres organes. Ce tissu prolifère plus ou moins en fonction des fluctuations hormonales, et ne peut pas être éliminé à chaque cycle comme l'est le tissu utérin normal, ce qui induit une réaction inflammatoire cyclique locale, qui entraîne les douleurs.

La physiopathologie n'est pas clairement établie, mais on parle notamment de la « théorie de l'implantation », selon laquelle lors des règles, une partie du sang contenant des cellules de la muqueuse utérine est régurgitée pour arriver dans la cavité abdomino-pelvienne et s'y implanter (associée à une défaillance probable du système immunitaire qui n'éliminerait alors pas ces cellules étrangères).

Il en existe différentes formes :

- L'endométriose superficielle (tissu ovarien localisé à la surface du péritoine),
- L'endométriose ovarienne,
- L'endométriose pelvienne profonde (qui touche d'autres organes de la cavité pelvienne tels que les ligaments utérosacrés, le vagin, l'intestin, la vessie...),
- Plus rare, l'endométriose extra-pelvienne (diaphragmatique, thoracique...).

Le diagnostic peut être posé après interrogatoire, examen clinique, et échographie voire IRM. Il est généralement tardif, avec en moyenne sept ans de retard sur le début de la maladie.

Les symptômes de l'endométriose sont :

- Douleurs pelviennes importantes,
- Dysménorrhée,
- Dyspareunie (douleurs au moment des rapports sexuels),
- Troubles urinaires et digestifs (brûlure ou miction fréquente, douleur lors de l'évacuation des selles),
- Dans certains cas, cette pathologie peut entraîner une infertilité.

Un traitement ne sera envisagé que si les symptômes ont un impact important sur la vie de la patiente. Celui-ci peut être :

- Un traitement hormonal (pilule, implant ou stérilet hormonal...) visant à supprimer les règles, et ainsi les fluctuations hormonales induisant les symptômes,
- Une cure de ménopause artificielle (injections régulant le système hormonal),
- Une chirurgie (exérèse des lésions endométriosiques) peut être envisagée en cas d'inefficacité du traitement médical, ou en cas de désir de grossesse.

➤ Adénomyose utérine

L'adénomyose (29) peut se définir comme l'endométriose interne à l'utérus, et résulte de l'entrée de cellules de l'endomètre (muqueuse) dans le myomètre (muscle).

C'est une pathologie fréquente, pouvant être douloureuse et invalidante.

Elle peut être de trois types :

- Diffuse, où les foyers sont répartis sur l'ensemble du myomètre,
- Focale, où les foyers sont localisés,
- Externe, lorsque le tissu colonisant le myomètre provient de l'endométriose.

Si elle n'est pas asymptomatique, l'adénomyose peut entraîner une dysménorrhée, accompagnée de ménorragies (règles longues et abondantes) et/ou de métrorragies (saignements en dehors des périodes de règles). Elle peut aussi engendrer des problèmes de fertilité.



Le diagnostic s'établit après échographie, voire IRM (si on suspecte une endométriose associée).

Les traitements ne sont prodigués qu'aux femmes symptomatiques. Ils peuvent être :

- Médicamenteux en agissant sur le système hormonal (pilule ou ménopause artificielle),
- Embolisation des artères utérines, pour limiter les saignements (ce traitement conserve la fertilité de la femme),
- Hystérectomie.

### ➤ Fibromes utérins

Un fibrome utérin est une tumeur bénigne qui se développe à partir des fibres musculaires au niveau de l'utérus. Il peut être localisé à différents endroits dans l'utérus :

- Les fibromes intramuraux ou interstitiels se situent dans le muscle utérin appelé myomètre.
- Les fibromes sous-muqueux ou intra-cavitaires se développent directement dans la cavité utérine.
- Les fibromes sous-séreux se situent à la surface externe de l'utérus (30).

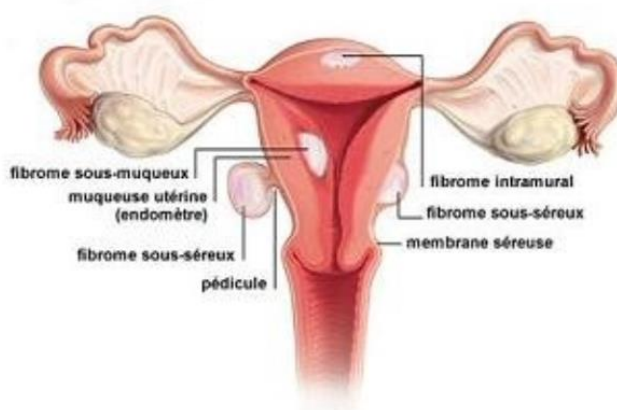


Figure 7 : Différents types de fibromes utérins (30)

Les symptômes ne sont pas fixes. La femme atteinte peut être asymptomatique, comme elle peut avoir différents symptômes tels que :

- Règles abondantes (hyperménorrhées), méno-métrorragies et douleurs importantes dans la région pelvienne,
- Dyspareunie,
- Envie fréquente d'uriner (due à la pression sur la vessie),
- Ballonnements intestinaux, problèmes de transit (constipation, hémorroïdes),
- Douleurs au dos, et aux jambes... (30,31)

Le diagnostic est établi à partir des signes cliniques, éventuellement après une exploration pelvienne, une échographie abdominale ou intra-vaginale, voire une IRM.

La cause du développement des fibromes n'est pas bien établie, mais il semble que les hormones jouent un rôle, ainsi que d'autres facteurs, comme l'âge, l'ethnie (Afrique, Antilles), les antécédents familiaux, la précocité de la ménarche, la nulliparité, l'IMC élevé (32).

Le traitement symptomatique peut reposer sur des traitements hormonaux, ou sur un antifibrinolytique (acide tranexamique) qui limite l'abondance des saignements. Il est aussi possible d'avoir recours à une intervention chirurgicale pour les enlever (31).

#### b. Causes moins fréquentes

##### ➤ Infections utérines

Une infection utérine peut être causée par différents agents infectieux, notamment responsables d'infections sexuellement transmissibles (IST).

Ces IST se transmettent par contact sexuels.

Les personnes les plus à risques sont celles :

- N'utilisant pas de préservatifs, notamment en cas de nouveau partenaire, ou de partenaire touché par une IST,
- Ayant des partenaires multiples.

Tableau 1 : Trois exemples d'infections sexuellement transmissibles pouvant entraîner une dysménorrhée

	<b>Chlamydirose (33)</b>	<b>Gonorrhée (34)</b>	<b>Mycoplasme (35)</b>
<b>Agent</b>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
<b>Symptômes</b>	<p>Maladie pelvienne inflammatoire (MPI) (36) : infection du tractus génital féminin : col (cervicite), utérus (endométrite), trompes de Fallope (salpingite), ovaires (ovarite). Les symptômes sont une douleur abdomino-pelvienne, de la fièvre, des écoulements ou saignements utérins ou vaginaux ; en particulier pendant ou après les règles. Elle entraîne aussi une dyspareunie.</p> <p>Possible atteinte de type urétrite (inflammation de l'urètre), qui entraîne des mictions anormales (fréquentes, sensation de besoin d'uriner, ou brûlure).</p>		
	<p>Début asymptomatique, avec une période de latence (incubation) de 2 à 6 semaines.</p> <p>Elle peut également infecter bouche, gorge, l'anus et le rectum (et les yeux : transmission à l'accouchement).</p>	<p>Début asymptomatique, avec une période de latence de 2 à 7 jours.</p> <p>Elle peut également infecter la bouche, la gorge, l'anus et le rectum (et les yeux).</p>	<p>Elle peut également infecter l'anus et le rectum, mais l'infection des organes oraux (bouche, gorge) est peu probable.</p>
<b>Diagnostic</b>	<p>Prélèvement d'échantillon au site d'infection, puis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Culture cellulaire,</li> <li>- Test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) par PCR : plus fiable.</li> </ul>		<p>Evoquée si urétrite ou MPI sans cause identifiée.</p> <p>TAAN privilégié, car culture cellulaire difficile</p>
<b>Traitement</b>	<p>Un traitement antibiotique ciblé doit être envisagé. Chacune des infections dispose de recommandations différentes.</p> <p>En fonction de la sensibilité de la bactérie, les antibiotiques utilisables sont les macrolides, les tétracyclines, et les fluoroquinolones.</p>		

### ➤ Congestion pelvienne

La congestion pelvienne résulte d'une accumulation de sang dans les veines pelviennes (autour des ovaires) due à une défaillance des valves. Les veines sont alors dilatées. En résulte alors un étirement et une distorsion des cellules de l'endothélium et/ou musculaires, induisant la libération de molécules qui entraînent une inflammation. Ceci provoque une douleur, généralement latente et unilatérale, et plus importante en fin de journée (en raison de l'origine de la douleur qu'est l'insuffisance veineuse). Elle est soulagée par la position couchée.

Elle peut s'accompagner de douleurs lombaires ou crurales, ainsi que de saignements utérins anormaux (37).

Cette douleur peut s'accroître notamment au moment des menstruations, voire s'accompagner de règles abondantes.

Cependant, toutes les femmes qui en sont atteintes ne sont pas symptomatiques.

Le diagnostic est difficile à poser. Il est établi grâce :

- Aux symptômes, qui sont présents pendant au moins 6 mois ;
- A la présence de varicosités pelviennes, après examen d'imagerie (échographie, qui n'est pas toujours concluante ; voire IRM, plus fiable).

Il existe différentes alternatives de traitement (31,37):

- Un traitement anti-inflammatoire par AINS ;
- Un traitement hormonal, pour diminuer le flux sanguin dans les veines ;
- Une intervention appelée embolisation, lors de laquelle on place un tube au niveau de la veine problématique, afin qu'elle ne puisse plus se dilater.

### ➤ Grossesse ectopique

Une grossesse ectopique, ou extra-utérine, a lieu lorsque l'ovule fécondé n'est pas venu s'implanter au niveau de l'utérus, mais dans un autre endroit (le plus souvent

dans la trompe de Fallope, mais aussi dans un ovaire, sur le col de l'utérus, ou dans l'abdomen) (38).

La femme peut continuer, ou non, d'avoir ses règles. Le symptôme principal est la douleur pelvienne, ainsi que des saignements anormaux.

En cas de suspicion, un examen pelvien ainsi qu'une échographie sont réalisés, et l'ovule fécondé doit être retiré en urgence (médicament ou intervention) (31).

#### ➤ Kyste ovarien

Un kyste ovarien est un follicule qui a continué de croître et s'est rempli de liquide (ou plus rarement de tissu ou de mucus), et qui se développe sur un ovaire. Ils sont rarement malins ou cancéreux.

Les plus petits ne sont généralement pas douloureux, mais les plus gros entraînent une douleur pelvienne ou dans le bas du dos, qui s'intensifie au moment des menstruations et des rapports sexuels.

Ils sont repérés par palpation pelvienne ou par échographie, et s'éliminent généralement par eux-mêmes. Si ce n'est pas le cas, il est possible d'avoir recours à la chirurgie. Un traitement hormonal permet de supprimer l'ovulation et donc d'empêcher la formation de nouveaux kystes (31).

#### ➤ Autres causes

- Malformations congénitales
- Dispositifs intra-utérins
- Changement de contraception hormonale
- Polypes de l'endomètre
- Adhérences intra-utérines
- Douleurs psychogènes

## **C – Facteurs de risque**

Les données concernant les facteurs de risque diffèrent selon les sources.

Une méta-analyse réalisée en 2022 sur la base de 77 études sélectionnées (39), ainsi que d'autres études (40–42), ont déterminé différents facteurs vraisemblablement associés à la prévalence, ainsi qu'à la gravité de troubles menstruels.

Sont notamment cités comme facteurs de risque de dysménorrhée primaire :

- L'âge : la prévalence est plus importante à la fin de l'adolescence, et diminue après 20 ans ;
- La précocité de la ménarche ;
- L'IMC, surtout s'il est trop faible ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) (certaines études citent également l'IMC trop élevé comme facteur de risque) ;
- Des longues menstruations ;
- L'irrégularité des cycles ;
- Des antécédents familiaux de dysménorrhée primaire ;
- Le stress ;
- Une mauvaise qualité du sommeil : moins de 7h de sommeil, endormissement tardif à plus de 23h.

De plus, l'IMC et la consommation de tabac sont des facteurs qui semblent associés à la sévérité de la dysménorrhée.

Le manque d'activité physique, la consommation d'alcool et de café, ainsi que le fait de ne pas prendre de petit-déjeuner pourraient également avoir un rôle, mais les données de l'étude ne le prouvent pas de manière significative.

## **D – Epidémiologie**

Selon l'Assurance Maladie (23), les règles douloureuses (dans le cas des dysménorrhées primaires) touchent 50 à 70% des adolescentes.

Cette proportion de la population tend à diminuer avec l'âge. Effectivement, chez la plupart des femmes, ces douleurs de règles diminuent, voire disparaissent après plusieurs années, ou après une grossesse.

Concernant les dysménorrhées secondaires, et selon différentes sources (EndoFrance (43), la société des gynécologues et obstétriciens du Canada (15)) :

- L'endométriose toucherait une femme sur dix en France.
- L'adénomyose concernerait 11 à 13% des femmes, et serait associée à une endométriose dans 6 à 20% des cas.
- Les fibromes utérins pourraient toucher 70 à 80% des femmes avant l'âge de 50 ans.

## **E – Diagnostic**

Le diagnostic de la dysménorrhée primaire est posé par un médecin généraliste, ou un gynécologue. Celui-ci, généralement clinique, repose sur une anamnèse et un examen physique (44,45).

L'anamnèse consiste en un interrogatoire de la patiente sur :

- Son historique menstruel : âge de la ménarche, durée, abondance, régularité et périodicité des règles, pertes vaginales ...
- Les différentes caractéristiques de la douleur (localisation, durée, forme, importance...). Seront également recherchés les facteurs aggravant ou soulageant cette douleur.
- Autres : âge lors des premières douleurs, autres symptômes, douleurs pelviennes en dehors des périodes de menstruations, soulagement ou non de la douleur par une prise en charge classique (paracétamol, AINS).
- Antécédents personnels et médicaux : trouble ou maladie connue entraînant des crampes, prise de médicament(s) (DIU), expérience traumatisante (abus sexuels), intervention chirurgicale (au niveau pelvien).

L'examen physique comprend :

- Une palpation de l'abdomen, pour écarter tout risque de péritonite ;
- Un examen pelvien : observation du col, du vagin, de l'utérus notamment. Ceci permet d'écarter la présence de polypes ou de fibromes.

D'éventuels examens complémentaires peuvent être réalisés pour écarter d'autres causes de douleurs abdomino-pelviennes (dysménorrhées secondaires) :

- Un test de grossesse ;
- Cultures cervicales ou TAAN, si une maladie inflammatoire pelvienne liée à une infection sexuellement transmissible est suspectée ;
- Echographie pelvienne, pour identifier d'éventuelles origines de la douleur (kyste ovarien, fibrome, endométriose, adénomyose, mauvais positionnement d'un dispositif intra-utérin...)
- Autres :
  - o Hystérosalpingographie (radiographie de l'utérus et des trompes),
  - o Sonohystérographie (échographie de la cavité utérine),
  - o IRM (imagerie par résonance magnétique),
  - o Laparoscopie (observation de l'intérieur de la cavité abdominale après introduction d'une caméra)
  - o ...



### **III – Syndrome prémenstruel**

#### **A – Définition et symptomatologie**

##### **1) Définition**

Le syndrome prémenstruel (SPM) est un trouble récurrent de la phase lutéale du cycle menstruel. Il correspond à une série de symptômes physiques et psychiques qui démarrent quelques heures à quelques jours avant les règles, et disparaissent peu après leur survenue (46).

Le SPM est sans gravité, mais les symptômes varient d'intensité en fonction des individus, et même selon les cycles chez une même personne. Ils peuvent être :

- Légers, désagréables ;
- Modérés, franchement pénibles ;
- Sévères, handicapants : on parle alors de trouble dysphorique prémenstruel.

##### **2) Symptomatologie**

Les symptômes du SPM sont nombreux et varient d'une femme à une autre, ou d'un cycle à l'autre (47).

Parmi les plus fréquents, on retrouve :

- Irritabilité, anxiété, labilité émotionnelle, dévalorisation, dépression,
- Agitation, colère, difficultés de concentration,
- Léthargie, fatigue, insomnie,
- Rétention hydrique entraînant des œdèmes (notamment gonflement des mains et des pieds), augmentation de poids transitoire,
- Seins tendus, douloureux,
- Sensation de pesanteur, de compression pelvienne,
- Lombalgies,
- Dysménorrhées.

On a également d'autres symptômes, peu spécifiques, tels que :

- Céphalées, vertiges, syncopes,
- Paresthésie des extrémités,
- Troubles digestifs : constipation, nausées, vomissements ; modification de l'appétit

Enfin, il est possible de voir une exacerbation, une aggravation des troubles préexistants.

Parmi ces derniers, on peut citer les troubles dermatologiques (acné, dermatoses...), mais aussi les troubles oculaires, convulsifs, respiratoires, de l'humeur, du sommeil, du tissu conjonctif ; l'apparition de migraines...

Le trouble dysphorique prémenstruel est une forme sévère, handicapante du SPM ; dans laquelle les symptômes ont de grosses répercussions sur la vie quotidienne (aussi bien professionnelle que personnelle) de la femme.

Les symptômes exacerbés lors de la phase lutéale du cycle sont surtout ceux en rapport avec le psychisme. On voit une importante labilité émotionnelle, avec une humeur nettement déprimée, anxiété et irritabilité ; ainsi qu'une perte d'intérêt pour les activités quotidiennes. Ce trouble peut aller jusqu'à provoquer des idées suicidaires.

## **B – Etiologie**

L'étiologie du SPM est assez incertaine, et repose sur des hypothèses (46,48).

Parmi elles, on retrouve l'implication de facteurs hormonaux (symptômes cycliques qui surviennent toujours au même moment du cycle hormonal).

Selon certaines études de biologie moléculaire, la chute d'œstrogènes lors de la phase lutéale provoquerait une libération de noradrénaline par l'hypothalamus. Celle-ci engendrerait une chute de dopamine et de sérotonine, responsable de certains symptômes, comme l'insomnie, la fatigue ou la dépression (49).

Associé à cela, on peut également retrouver une carence en magnésium et calcium, mais aussi en sérotonine.

Le rôle de la génétique a également été évoqué.

## **C – Facteurs de risque**

D'autre part, des études (39,48) ont révélé des associations entre le syndrome prémenstruel et :

- L'alimentation : consommation excessive d'aliments ou de boissons sucrés, de malbouffe, et de café.
- Le mode de vie : un exercice physique trop peu régulier, une mauvaise qualité du sommeil, le tabagisme.

Enfin, selon une enquête de 2009 (50), certains facteurs seraient associés au syndrome prémenstruel :

- Le recours à une méthode contraceptive hormonale diminuerait le risque de syndrome prémenstruel ;
- L'IMC (indice de masse corporelle) semble également jouer : un IMC < 18 serait protecteur face au risque de syndrome prémenstruel ;
- Les troubles menstruels : une femme atteinte de dysménorrhée aurait trois fois plus de risque d'être également atteinte de syndrome prémenstruel ;
- La durée des règles aurait également un impact puisque les femmes avec des menstruations de plus d'une semaine seraient deux fois plus à risque ;
- Enfin, les femmes atteintes de syndrome prémenstruel sont plus susceptibles d'avoir vécu un évènement stressant au cours de l'année précédente.

## D – Physiopathologie

Incertaine, la physiopathologie du SPM est susceptible d'être influencé par (48):

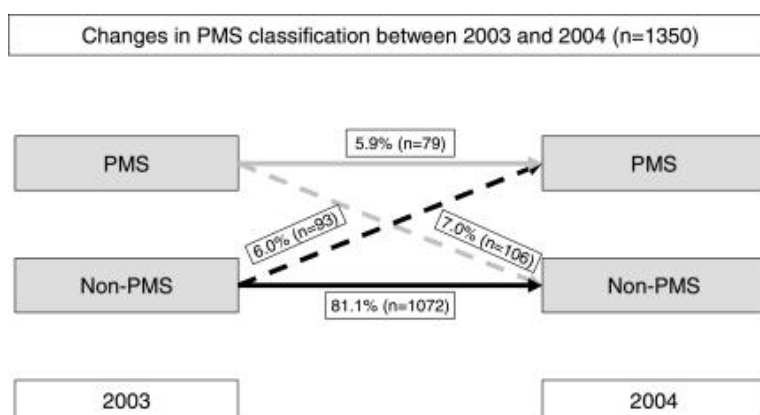
- L'action de la progestérone sur les neurotransmetteurs (GABA, opioïdes, sérotonine, adrénaline, noradrénaline, dopamine)
- Une augmentation du taux de prolactine, ou de la sensibilité à celle-ci,
- Une altération du métabolisme glucidique, ou une résistance à l'insuline,
- Un fonctionnement anormal de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien,
- Une carence nutritionnelle en électrolytes,
- Des facteurs génétiques,
- Le stress, qui augmente l'activité du système sympathique, et donc l'intensité des contractions utérines, ce qui entraîne des douleurs de type dysménorrhées.

## E – Epidémiologie

Les chiffres épidémiologiques varient beaucoup selon les sources, très certainement à cause du manque d'uniformité de la définition du syndrome prémenstruel.

Selon l'Inserm (46), le syndrome prémenstruel concernerait 20 à 40% des femmes, parmi lesquelles 1/3 voient un retentissement important sur la qualité de vie (aux niveaux social, professionnel, familial...)

On retrouve des chiffres assez proches dans l'enquête en population française, publiée en 2009 et menée entre 2003 et 2004 (50).



*Figure 8 : Changements de classification PSM entre 2003 et 2004 (50)*

Toujours selon cette enquête de 2009, il est également important de souligner la variabilité dans le temps. Dans cette étude, on a :

- 81.1% des femmes qui n'ont pas eu de qualification en syndrome prémenstruel au cours des deux années d'études,
- 5.9% qui ont été déclarées comme atteintes de syndrome prémenstruel pendant les deux années consécutives,
- 6% des femmes qui n'avaient pas de syndrome prémenstruel en 2003 se sont révélées en avoir en 2004,
- A l'inverse, 7% d'entre elles en avait en 2003 et n'en ont plus eu en 2004.

En revanche, le pourcentage de femmes atteintes de syndrome dysphorique prémenstruel semble peu varier entre les sources : il en toucherait 3 à 9% (46,50,51).

## **F – Diagnostic**

Le diagnostic du syndrome prémenstruel est clinique, basé sur l'anamnèse, l'enregistrement des symptômes au quotidien par la patiente.

La CIM-10 (dixième édition de la classification internationale des maladies, diffusée par l'OMS) rapporte qu'il suffit d'un unique symptôme pénible pour que le diagnostic de SPM puisse être posé (52).

Des examens complémentaires sont inutiles. Le syndrome prémenstruel étant un ensemble de symptômes, aucun test ne permet de le diagnostiquer précisément (47).

Il existe cependant des méthodes de mesure des symptômes prémenstruels, comme le questionnaire de Moos, ou questionnaire de détresse menstruelle (*Menstrual Distress Questionnaire*) MDQ.

Il s'agit d'une auto-évaluation des symptômes sur la base d'un questionnaire à 47 items, répartis en 8 sous-groupes de symptômes. Chacun de ces items sera évalué par la patiente selon son ressenti, sur une échelle de 6 points, allant de « pas du tout gênant », à « partiellement invalidant » (53).

Ainsi, un score est établi en fonction des réponses.

Les 8 items auto-évalués sont (53) :

- Douleur (menstruelle, mais aussi céphalées, dos, jambes...) ;
- Concentration (difficultés à se concentrer, confusion, oubli...) ;
- Changement de comportement (manquement professionnel, baisse de performances...) ;
- Réactions autonomes (évanouissement, vomissements...) ;
- Rétention d'eau (prise de poids, gonflement des chevilles, des seins...) ;
- Affect négatif (dépression, solitude...) ;
- Excitation (ordre, explosion d'énergie...) ;
- Contrôle (emballement du rythme cardiaque, sensation d'étouffement, vision floue...).

Cependant, le trouble dysphorique prémenstruel est une pathologie décrite dans le cinquième volume du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM – V)*, édité par l'Association Américaine de Psychiatrie, dans la catégorie des troubles sévères de l'humeur (51).

Pour que le diagnostic soit posé, la patiente doit présenter au moins cinq symptômes (physiques ou émotionnels), dont au moins un en rapport avec la labilité émotionnelle. L'évaluation des symptômes doit être faite par la patiente, pendant au moins deux cycles successifs ; et doivent être présents pendant la majorité des cycles au cours de l'année. Ces symptômes ne doivent pas être présents continuellement, mais doivent disparaître au moins pendant la phase folliculaire suivante (54).

## **Partie 2 : Prise en charge hygiéno-diététique et médicamenteuse**

### **I – Règles hygiéno-diététiques**

Des recommandations sont disponibles via différentes sources, notamment par le site de l'Assurance Maladie (55), ou encore du Vidal (56).

Nous disposons d'informations et de conseils concernant les gestes qui permettent de soulager les douleurs liées aux règles :

- Se masser le ventre,
- Prendre un bain ou une douche chaude,
- Appliquer une bouillotte sur son ventre,
- Pratiquer une activité physique (marche, nage...), et/ou une activité sexuelle,
- Faire des exercices de relaxation (yoga...),
- Prendre du repos et avoir une bonne qualité du sommeil,
- Arrêter, ou au moins limiter sa consommation d'alcool, de café et de tabac.

### **A – Alimentation**

Bien qu'il existe des divergences entre les sources, avec des preuves limitées concernant le rôle de l'alimentation, celle-ci peut être modifiée, adaptée dans l'optique de limiter le risque de troubles menstruels. Ainsi, certains régimes alimentaires, et catégories d'aliments semblent avoir un impact (positif ou négatif).

#### **1) Régimes alimentaires**

Le rôle de la thérapie diététique a été démontré dans nombre d'études.

Parmi celles-ci, on peut en citer une réalisée en 2018 (57) dans laquelle on mesurait la douleur liée à la dysménorrhée grâce à l'échelle EVA.

Deux groupes ont été formés : un pour lequel on modifiait l'alimentation, et un autre pour lequel rien ne changeait. La différence de mesure de la douleur sur l'échelle EVA n'était pas significative au début de l'étude entre les deux groupes formés, mais l'était en faveur du régime adapté au bout de trois mois.

Cependant, toutes les études ne vont pas dans le même sens. Certaines n'ont trouvé aucun lien entre l'alimentation et les troubles menstruels, que ce soit les dysménorrhées, ou le syndrome prémenstruel (58,59).

D'autre part, plusieurs articles rédigés entre 2003 et 2010 (60–63), ainsi qu'une étude observationnelle basée sur 38 articles (64) ont montré que les douleurs de règles étaient significativement plus élevées dans les populations qui sautaient le petit déjeuner et en soulignent donc l'importance. Certaines études incluses (64) ont également relevé un lien avec des repas irréguliers ou d'autres sautés.

En revanche, il ne semble pas y avoir de corrélation avec les symptômes prémenstruels.

En 2021, Ciebiera et al. (65) cite aussi le saut du petit-déjeuner comme influençant les douleurs menstruelles. Il expliquerait cela par un dérèglement du rythme circadien, et par conséquent du cycle hormonal, engendrant un dysfonctionnement ovarien / utérin. Pour sa part, Mitsuhashi et al. (39) suggère qu'un déséquilibre nutritionnel dû au saut du petit-déjeuner en serait la cause.

Il semblerait également que le fait de suivre un régime pour perdre du poids ait une influence négative sur l'intensité des douleurs menstruelles (64,66), bien que certaines études n'aient pas trouvé de corrélation (63).

L'impact négatif de ce type de régime sur la fréquence du syndrome prémenstruel est également probable (66), notamment concernant les symptômes physiques et comportementaux (67).

En revanche, malgré une composition qui paraît intéressante, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les femmes adhérant au régime végétarien (64) par rapport aux femmes qui suivent un régime classique.



De même pour le régime méditerranéen : en fonction de l'adhésion à ce régime (jugée par l'échelle KIDMED basée sur 16 items), Onieva-Zafra et al. (68) ont comparé :

- La prévalence de la dysménorrhée ;
- Les différences d'intensité de douleurs (via l'échelle EVA) ;
- Les symptômes menstruels associés.

Le seul item semblant avoir une influence est « la consommation d'un deuxième fruit ». Pour autant, il n'y a eu de différence significative globale dans aucun des trois cas.

Les résultats concernant la consommation de malbouffe, de fast-food, et d'aliments transformés varient en fonction des études selon la revue systématique citée précédemment (64). Seules deux études sur quatre ont trouvé un résultat significatif avec un impact négatif de cette nourriture sur les dysménorrhées.

Il en est de même pour le syndrome prémenstruel.

Comme décrit précédemment, certaines études (48,69) ont établi un lien avec la consommation de nourriture malsaine. La consommation régulière de fast-food, d'aliments riches en calories, en sucres, en graisses et en sel engendrerait une augmentation des symptômes physiques du syndrome prémenstruel (70–72).

D'après Vani K. et al. (66), le syndrome prémenstruel serait plus fréquent chez les consommateurs réguliers de malbouffe.

## **2) Aliments par catégorie**

Le régime suivi dans l'étude qui démontrait précédemment l'intérêt de la nutrition dans les douleurs de règles (57) est composé de :

- Un apport hydrique adéquat,
- La consommation importante d'aliments fibreux,
- Une répartition en nutriments :
  - o 55% de glucides : riches en glucides complexes et en fibres,
  - o < 30% de matières grasses,
  - o 15 - 20% de protéines.

- La consommation de poisson une à deux fois par semaine,
- Un apport en calcium journalier supérieur à 1000mg,
- 8 à 10 noix par jour,
- Une restriction de consommation de caféine par jour (< 300mg, soit moins de 3 tasses de café),
- Une éviction des aliments épicés, acides, et des boissons gazeuses.

Parmi ces éléments, certains sont retrouvés de manière plus fréquente et plus significative que d'autres dans les études.

#### ➤ Consommation de fibres alimentaires.

Il existe une relation significative entre la consommation importante de fibres alimentaires (fruits, légumes) et une dysménorrhée moins importante (64,73,74).

Pour rappel, la consommation de fruits était le seul item qui semblait avoir un impact dans l'étude sur le régime méditerranéen (68).

En effet, elles entraîneraient une diminution des taux d'œstrogènes, donc auraient potentiellement une influence sur le cycle (65,75). De plus, ils sont une source importante de vitamines, mais aussi d'antioxydants. Ces derniers réduisent le stress oxydatif, et donc ont potentiellement un effet anti-inflammatoire (76).

Il semblerait que les fruits aient un impact positif sur le syndrome prémenstruel, en diminuant le risque de symptômes, notamment comportementaux (de manière significative), mais aussi potentiellement physiques, psychologiques et généraux (70). Mohebbi et al. (72) ont décrit la consommation de fruits et légumes plus importante dans les populations sans syndrome prémenstruel dans leur étude ; et ont également trouvé qu'une alimentation riche en fibres améliorerait les symptômes de celui-ci.

#### ➤ Consommation de produits laitiers

D'après les résultats d'une étude de 2010 basée sur un questionnaire d'auto-évaluation remis à 127 femmes entre 19 et 24 ans (77), la prévalence de la dysménorrhée serait bien moins importante chez les femmes consommant 3 à 4 produits laitiers par jour.

Toutes les études ne retrouvent pas ce résultat (74) ; mais la majorité de celles incluses dans la revue systématique (64) le rejoignent.

Le lait est riche en calcium. Cet élément, ainsi que le magnésium, semblent avoir un effet positif sur la dysménorrhée (65,75). De plus, le lait contient des acides gras mono-insaturés, dont les propriétés sont anti-oxydantes et anti-inflammatoires (76).

Les produits laitiers sont rarement retrouvés de manière significative dans les études liées au syndrome prémenstruel. Mais l'une d'entre elle en a trouvé une consommation significativement plus élevée dans la population non atteinte.

#### ➤ Consommation d'aliments riches en AGPI

Enfin, la troisième catégorie qui semble être bénéfique est constituée des aliments riches en acides gras polyinsaturés (oméga-3 surtout), tels que les poissons gras, mais aussi les noix (*voir partie supplémentation en oméga-3*)...

Ces acides gras oméga-3 (trop peu consommés dans le régime occidental) sont en compétition avec les oméga-6 (dont la consommation est trop importante), qui forment des dérivés plus inflammatoires. Les oméga-3 semblent avoir un rôle dans la cascade inflammatoire, en diminuant les prostaglandines et les cytokines pro-inflammatoires impliqués dans le mécanisme de la dysménorrhée (75,76).

La consommation de poisson est recommandée (64,68), bien que toutes les études n'aient pas trouvé d'amélioration significative de la dysménorrhée (74).

Les données concernant le syndrome prémenstruel sont beaucoup moins nombreuses. Un article (78) met en évidence le fait que les oméga-3, consommés via le poisson (séché ou non) peuvent atténuer les symptômes du syndrome prémenstruel et du trouble dysphorique prémenstruel chez les sportifs de haut niveau uniquement ; notamment en diminuant la sévérité des symptômes physiques, ainsi que le risque de baisse de performance à l'entraînement ou en compétition.

#### ➤ Huile d'olive

De plus, la consommation et la cuisson (74) à l'huile d'olive semblent également bénéfiques concernant la dysménorrhée.

L'huile d'olive extra-vierge contient un composé dont l'effet antioxydant et anti-inflammatoire permettrait de limiter la contraction utérine dont l'intensité est régulée par les prostaglandines (65).

➤ Aliments dont la consommation est à limiter

Les données sont moins importantes et plus incertaines concernant les aliments dont la consommation doit être limitée.

Limiter les graisses saturées, présentes dans les produits d'origine animale (viande, beurre...), pourrait permettre de diminuer les douleurs de règles. En effet, contrairement aux fibres, les graisses auraient tendance à augmenter les taux d'œstrogènes (64,74). Cette recommandation est autant valable pour la dysménorrhée que pour le syndrome prémenstruel.

La limitation de la consommation de sucres semble rarement ressortir de manière significative, mais peut être également préconisée.

La consommation de caféine fait aussi débat. La majorité des études de la méta-analyse (64) n'ont pas trouvé de corrélation. Cependant, certaines d'entre elles ont quand même eu pour résultats plus de femmes avec dysménorrhée, ou une intensité plus importante des douleurs chez les femmes qui consommaient du café.

Une autre étude a aussi déclaré l'impact négatif de la prise de caféine (75).

Limiter la consommation de caféine, notamment pendant la période qui précède les règles, et ce jusqu'à leur apparition, pourrait limiter l'intensité des contractions utérines, car la caféine les augmente (39).

Les données sont aussi incertaines en ce qui concerne le syndrome prémenstruel. Même si quelques études montrent le contraire, comme Hashim et al. (70,72), plusieurs articles démontrent une association entre les symptômes et la consommation de caféine (59,72). AlQuaiz et al. (79) ont rapporté une augmentation du risque de certains symptômes avec une consommation importante de café (au-delà de 5 tasses par jour).

Bien que les données concernant la consommation d'alcool soient encore plus minces, il est possible qu'il diminue le débit sanguin artériel, notamment au niveau de l'utérus, ce qui est susceptible d'engendrer ces douleurs menstruelles (39).

L'alcool pourrait également avoir un lien avec le développement du syndrome prémenstruel (71,80), notamment concernant les symptômes psychologiques (anxiété, changement d'humeur...).

### 3) Synthèse

*Tableau 2 : Eléments du régime alimentaire ayant une influence sur la dysménorrhée et le syndrome prémenstruel*

	A faire / A consommer	A éviter / A limiter
Habitudes nutritionnelles	Régime équilibré	Sauter le petit-déjeuner Régime pour perdre du poids Aliments transformés Malbouffe
Groupes d' aliments	Fibres (fruits et légumes...) Produits laitiers Poissons gras, acides gras polyinsaturés Huile d'olive	Graisses saturées (d'origine animale) Caféine Sucres Alcool

## B – Mode de vie

Certains comportements peuvent influencer la survenue de troubles menstruels, de façon positive ou négative.

Dans le cas des comportements à favoriser, ils peuvent permettre une diminution du trouble, mais également une diminution de la consommation de médicaments pour traiter les douleurs notamment.

Les activités à moduler détaillées ci-dessous sont : l'activité physique, le sommeil, le stress et le tabagisme.

## 1) L'activité physique

Les résultats des différentes études ne sont pas unanimes quant à l'efficacité de l'activité physique dans la prise en charge des troubles menstruels. Néanmoins, et malgré une qualité des preuves assez faible dans la plupart des études, la majorité d'entre elles suggèrent tout de même un effet positif.

Les données de revues Cochrane sont rassemblées dans un article de 2017 (81), soit des résultats issus de 21 revues systématiques, comparant la pratique d'exercice ou non chez les adultes atteints de douleurs chroniques (parmi lesquelles on retrouve la dysménorrhée). Dans la plupart des revues, les résultats sont en faveur de l'exercice pour limiter la sévérité de la douleur et améliorer la fonction physique. En revanche, les résultats concernant la fonction psychologique ainsi que la qualité de vie varient : l'exercice est soit à favoriser, soit sans incidence.

Il en est de même pour l'American Journal of Obstetrics Gynecology qui, sur la base d'essais contrôlés randomisés et d'une méta-analyse (82), entend que l'activité physique puisse être un traitement efficace contre l'intensité et la durée de la douleur dysménorrhéique.

Les études mesurent généralement l'intensité de la douleur grâce à une échelle (échelle visuelle analogique EVA, questionnaire de détresse menstruelle MDQ, échelle de la douleur de McGill...). Les scores obtenus se trouvent être plus faibles chez les femmes pratiquant une activité physique, ou diminués après une étude interventionnelle (c'est-à-dire lorsque l'activité est imposée par l'étude pour voir l'évolution de la douleur entre les cycles chez une même personne) (83–85)

La durée, la fréquence et l'intensité de la pratique physique varient selon les études (83–87) : globalement, on retrouve un exercice qui doit être pratiqué de façon régulière tout au long du cycle, soit 15 à 60 minutes, 2 à 3 fois par semaine, mais dont l'intensité importe peu (étirements, yoga, stretching, exercice d'aérobic...) (88).

Les mécanismes de l'activité physique sur la dysménorrhée sont multiples (39,84) :

- Augmentation du flux sanguin pelvien, permettant une meilleure oxygénation des muscles (ici du myomètre), et donc de limiter les contractions utérines ;
- Evacuation et donc diminution plus rapide des prostaglandines de l'utérus si l'exercice est pratiqué en même temps que la douleur ;
- Diminution de la quantité de cortisol, engendrant une diminution de la synthèse de prostaglandines ;
- Libération d'endorphines réduisant la douleur ;
- Réduction du stress médiée par l'activité physique, avec une diminution de l'activité du système nerveux sympathique (qui induit la contraction accrue du muscle utérin) et augmentation du parasymphatique.

Les symptômes prémenstruels semblent aussi être liés à l'activité physique, puisqu'ils sont plus fréquemment rencontrés chez les femmes ne pratiquant pas une activité physique de façon régulière. Il semblerait que cela soit lié à la libération d'endorphines lors de l'activité physique, qui amélioreraient les symptômes, notamment la douleur, la dépression et l'anxiété, du syndrome prémenstruel (66,89).

Une méta-analyse est également disponible concernant le syndrome prémenstruel. Tous les essais inclus ont rapporté une diminution significative des symptômes (psychologiques, physiques, comportementaux et en général selon les essais) du syndrome prémenstruel (90).

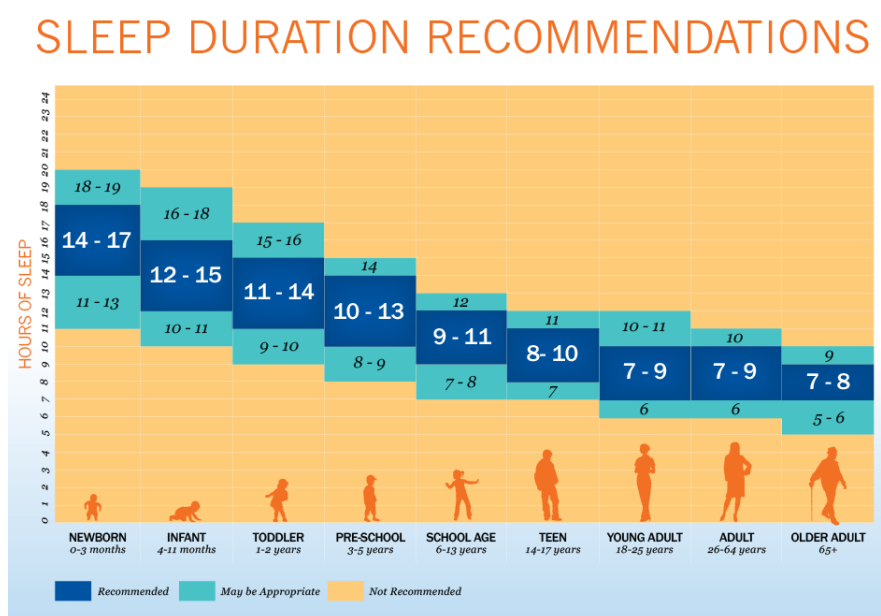
La prévalence et la gravité de la dysménorrhée sont plus élevées chez les étudiantes non-athlètes que chez les athlètes dans une étude japonaise de 2022 (91).

Cependant, une autre étude (78) contredit cela avec des symptômes physiques du syndrome prémenstruel aggravés chez les athlètes par rapport aux non-athlètes. Cela pourrait s'expliquer par le haut niveau des athlètes dans cette étude, avec un stress important à cause de l'entraînement intensif et de la compétition, qui annulerait l'effet bénéfique de l'activité physique.

## 2) Le sommeil

La qualité du sommeil est essentielle à la qualité de vie en général. On retrouve certaines études qui se sont penchées sur le lien potentiel entre le sommeil et les troubles menstruels tels que la dysménorrhée et le syndrome prémenstruel.

La National Sleep Foundation (92) a publié les résultats de son étude concernant les recommandations de durée de sommeil, qui varient au cours de la vie d'un individu.



*Figure 9 : Recommandations de durée de sommeil quotidien selon l'âge (92)*

Concernant les périodes qui nous intéressent, on notera que :

- Les adolescents ont besoin d'un sommeil de 8 à 10h ;
- A partir de 18 ans, les adultes ont besoin d'un sommeil de 7 à 9h.

### a. Dysménorrhée

La prévalence et la sévérité de la dysménorrhée semblent associées à une bonne qualité du sommeil.



En effet, He et al. ont rapporté dans une étude que la dysménorrhée était significativement associée à l'heure du coucher et à la qualité du sommeil (tandis qu'il n'y aurait pas d'association avec la régularité de l'heure du coucher ou la durée du sommeil) (93).

Dans une autre étude, Al-Husban et al. ont déclaré que la sévérité de la dysménorrhée était liée au temps de sommeil, avec une gravité plus importante pour une durée de sommeil inférieure à 7 heures (94).

Comme décrite précédemment, une méta-analyse (39) reprend quant à elle certaines de ces données, avec une prévalence supérieure de dysménorrhée chez les femmes dormant moins de 7 heures, ou avec une heure de coucher tardive (au-delà de 23h).

L'idéal serait alors d'avoir un sommeil avec :

- Une heure de coucher avant 23h
- Un temps de sommeil de plus de 7h
- Une qualité de sommeil optimale.

#### b. Syndrome prémenstruel

Les études concernant le syndrome prémenstruel semblent rapporter que ce sont les fluctuations hormonales qui seraient responsables de la mauvaise qualité du sommeil et non l'inverse.

En effet, la qualité du sommeil, le maintien de celui-ci, les réveils nocturnes et l'heure du réveil semblent être impactés par le cycle hormonal (95).

L'efficacité du sommeil semble diminuer au cours du cycle, avec un minimum pendant la semaine prémenstruelle lors de la phase lutéale et les premiers jours des règles, avec des troubles nocturnes (insomnie, réveils fréquents, sommeil non réparateur et de mauvaise qualité, cauchemars) ; et diurnes associés (sommolence, fatigue, altération de la vigilance et de la concentration) (96).

Plus la qualité du sommeil est mauvaise, plus les symptômes prémenstruels sont sévères. Ceci est rapporté dans deux études ayant établi des scores d'intensité des symptômes (échelle du syndrome prémenstruel), et de qualité du sommeil (indice de qualité du sommeil de Pittsburg basé sur 19 items) (97,98).

### 3) Le stress

Le stress (souvent mesuré de façon subjective par l'échelle de stress perçu) a également un impact potentiel dans les troubles menstruels.

On trouve donc une corrélation significative entre un stress perçu élevé et l'apparition de la dysménorrhée ; et entre un stress perçu élevé et le syndrome prémenstruel (déterminé par l'échelle de gravité prémenstruelle) (39,99,100). De plus, une autre étude (101) a conclu que plusieurs facteurs psychologiques (dont le stress) étaient fortement liés au syndrome prémenstruel, et au trouble dysphorique prémenstruel.

De plus, il y a probablement un lien entre l'importance du stress perçu et la gravité de la dysménorrhée (102), ou du syndrome prémenstruel (103).

Enfin, plusieurs études ont démontré l'efficacité des stratégies de gestion du stress pour réduire les symptômes prémenstruels notamment (72).

Le stress a une action sur le système endocrinien, avec des modifications dans le schéma cyclique classique des fluctuations hormonales, ce qui entraîne des troubles menstruels, parmi lesquels dysménorrhée, syndrome prémenstruel et trouble dysphorique prémenstruel.

En effet, le stress inhibe la libération de LH et de FSH, ce qui perturbe le développement du follicule, ainsi que la synthèse de progestérone par la suite.

A côté de cela, les hormones associées au stress – adrénaline, et surtout cortisol – peuvent augmenter la synthèse et influencer la liaison des prostaglandines au muscle utérin (104,105).

Néanmoins, on trouve également des études qui n'ont pas trouvé de lien significatif entre le stress perçu (au travail ou dans la vie) et les troubles menstruels (sauf règles irrégulières) (106,107).

#### 4) Le tabac

Les résultats de la méta-analyse précédemment citée (39) ont décelé un lien entre la tabagisme et la gravité de la dysménorrhée ; et entre le tabagisme et la prévalence du syndrome prémenstruel.

Une méta-analyse basée sur 24 études (108) a effectivement trouvé comme résultat une susceptibilité accrue de développement d'une dysménorrhée chez les fumeurs et ex-fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

Il semble en être de même pour l'apparition d'un syndrome prémenstruel et d'un trouble dysphorique prémenstruel (109,110). Hashim et al. ont souligné que la consommation de tabac entraînait notamment un risque accru de symptômes psychologiques et comportementaux du syndrome prémenstruel (70).

L'American Journal of Epidemiology (111) rapporte, en 2008, qu'un risque accru de syndrome prémenstruel pourrait être retrouvé avec :

- Un nombre élevé de paquets-année consommés (avec une relation dose-réponse) ;
- Une durée plus longue de tabagisme ;
- Un début de consommation avant l'âge de 15 ans.

Chen et al. ont réalisé une étude sur un petit échantillon qui a relevé une incidence plus importante de dysménorrhée en cas d'exposition à une fumée de tabac ambiante (tabagisme passif), et que cette relation serait dose-dépendante (112).

Les mécanismes impliqués dans le rôle du tabac ne sont pas clairement établis :

- Induction d'une vasoconstriction au niveau utérin (104) ;
- Modulation des taux d'hormones (LH, FSH, hormones sexuelles) (111)

Encore une fois, toutes les études ne sont pas homogènes dans leurs conclusions, puisque certaines n'ont décelé aucun lien entre tabagisme (actif ou passif) et la dysménorrhée (106).

## **II – Prise en charge médicamenteuse de la dysménorrhée**

### **A – Traitement symptomatique antalgique / anti-inflammatoire**

#### **1) Paracétamol**

Le paracétamol est la molécule de référence dans le traitement des douleurs en général. C'est un antalgique non opioïde de palier I. Il n'est pas spécifique, mais peut être utilisé et être efficace en première intention dans la prise en charge des douleurs menstruelles.

Bien que ce soit une molécule très largement répandue, le mécanisme d'action du paracétamol n'est pas bien établi : il agit au niveau central et périphérique (113,114).

Il semblerait qu'il ait une action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines (115).

Il existe plusieurs formes galéniques : comprimés à avaler, comprimés effervescents, gélules, sachets de poudre, suppositoires. Il est disponible avec ou sans ordonnance.

La posologie est à adapter au poids de la personne (113,114).

Pour les femmes de plus de 50 kg, la posologie recommandée est de 1000 mg par prise, toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 4 prises par jour, et en sachant qu'il n'est généralement pas nécessaire de dépasser les 3 prises journalières.

Pour les jeunes filles et femmes de moins de 50 kg, la posologie est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 prises maximum, soit 15mg/kg/prise. On recommande souvent les mêmes modalités de prise, mais avec un médicament dosé à 500 mg.

Le paracétamol est un médicament bien toléré, avec de rares effets indésirables : allergies, notamment avec des réactions cutanées ; troubles hématologiques très exceptionnels (113–115).

Le paracétamol a une toxicité hépatique, d'autant plus si les posologies ne sont pas respectées.

De par son mécanisme de métabolisation et d'élimination, il faudra porter une attention plus importante chez les patientes (113–115) :

- En insuffisance rénale,
- En insuffisance hépatique légère à modérée,
- Alcooliques,
- Qui ont un déficit en glutathion (que l'on retrouve notamment en cas de mal- ou de dénutrition, d'amaigrissement récent ; ou avec certaines pathologies comme une hépatite virale, le VIH, la mucoviscidose, la cholémie familiale).

Il est contre-indiqué uniquement en cas d'hypersensibilité et d'insuffisance hépatique sévère.

## **2) Les antispasmodiques**

Une autre possibilité de traitement symptomatique se trouve être le phloroglucinol : seul antispasmodique utilisé dans le traitement de la dysménorrhée.

Cependant, le service médical rendu est indiqué comme faible par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans toutes ses indications, incluant le traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie (116).

Le phloroglucinol est un spasmolytique musculotrope, c'est-à-dire qu'il agit au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif, du système urinaire et du muscle utérin.

Il n'a aucun effet cholinergique, ce qui semble lui conférer une toxicité moindre par rapport aux autres antispasmodiques.

En effet, une étude publiée en 2023 et effectuée sur des rats (117) a démontré l'efficacité *in vitro* du phloroglucinol dans l'inhibition de la contraction du muscle lisse utérin notamment.

Cette étude utilisait l'ocytocine pour induire les contractions. C'est une hormone qui agit sur les muscles lisses, et dont les rôles physiologiques sont de réguler la lactation et les contractions pendant l'accouchement.

Selon cette étude, l'ocytocine favorise bien les contractions du muscle lisse utérin de façon dose-dépendante, avec une contraction maximale à 3 minutes.

Les résultats de cette étude montrent que :

- Le phloroglucinol inhibe la contraction du muscle utérin induite par l'ocytocine, uniquement si celle-ci a une concentration importante ( $\geq 10^{-6}$  mol/L) ;
- Lors du test de torsion provoquée par l'ocytocine, avec l'ajout du phloroglucinol, et ceci de façon dose-dépendante :
  - o Le nombre de torsions diminue,
  - o La latence de contorsion augmente ;
- L'examen histopathologique montre une structure plus classique et un œdème diminué lors de l'ajout de phloroglucinol ;
- Le phloroglucinol réduit les niveaux d'œstradiol et de prostaglandines PGF2 $\alpha$ , (mais augmente ceux de PGE2) ;
- Le phloroglucinol réduit de façon dose-dépendante l'expression (des protéines de l'ARNm) du récepteur à l'ocytocine au niveau utérin.

Le phloroglucinol est lui aussi disponible avec ou sans ordonnance.

Il existe sous deux formes par voie orale : comprimé à avaler et lyophilisat oral ; et sous formes de suppositoires ou de solution injectable (plus rarement utilisées) (118).

La solution injectable est utilisée uniquement en traitement d'attaque des douleurs, par voie intraveineuse ou intramusculaire (119).

Le lyophilisat agit plus vite que le comprimé à avaler, avec une différence notable au niveau du pic des concentrations plasmatiques :

- Entre 15 et 20 minutes pour le lyophilisat,
- Entre 40 et 60 minutes pour le comprimé à avaler.

Les posologies varient en fonction de l'âge, des formes et des dosages.

Tableau 3 : Différentes formes et posologies du phloroglucinol

<b>Spasfon ®, Phloroglucinol</b>				
<b>Voie</b>	<b>Forme</b>	<b>Dosage</b>	<b>Posologie</b>	
			<b>Adulte</b>	<b>Enfant</b>
Orale	Comprimé	80 mg	2 cp 3x/jour	> 6 ans 1 cp 2x/jour
	Lyophilisat oral	80 mg	2 cp 3x/jour	1 cp 2x/jour
		160 mg	1 cp 3x/jour	Non adapté
Rectale	Suppositoire	150 mg	1 suppositoire 3x/jour	Non adapté
Parentérale	Solution injectable (ampoule)	40 mg	1 ampoule 3x/jour	Pas d'étude

La demi-vie d'élimination est de 1h40, d'où un intervalle de deux heures minimum entre chaque prise (118).

### **3) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS**

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens est très répandue dans de multiples indications, parmi lesquelles on retrouve la prise en charge symptomatique de première intention des dysménorrhées primaires. Certaines molécules ne sont disponibles que sur ordonnance, tandis que d'autres le sont aussi sans (Ibuprofène).

#### **a. Molécules disponibles et molécules utilisées**

Chimiquement parlant, les AINS sont classés en plusieurs familles (115,120).

Toutes les molécules ne sont pas utilisées pour les mêmes indications, et seules certaines le sont dans l'indication de la dysménorrhée.

Tableau 4 : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens disponibles et indiqués ou non dans la prise en charge de la dysménorrhée

Famille de molécules		Ayant l'indication de la dysménorrhée	N'ayant pas l'indication de la dysménorrhée
Salicylés			Aspirine
Aryl-carboxyliques	Acide arylpropionique	Acide tiaprofénique ( <i>Surgam</i> ®) Alminoprofène ( <i>NSFP</i> ) Dexkétoprofène ( <i>Kettesse</i> ®) Flurbiprofène ( <i>Antadys</i> ®, <i>Cebutid</i> ®) Ibuprofène ( <i>Advil</i> ®, <i>Antarène</i> ®, <i>Nurofen</i> ®, <i>Spedifen</i> ®, <i>Spifen</i> ®) Naproxène ( <i>Apranax</i> ®, <i>Naprosyne</i> ®)	Fénoprofène ( <i>Nalgésic</i> ®) Kétoprofène ( <i>Ketum</i> ®, <i>Profénid</i> ®, <i>Toprec</i> ®)
	Acide phénylacétique	Diclofénac ( <i>Voltarène</i> ®, <i>Flector</i> ®)	Acéclofénac ( <i>Cartrex</i> ®) Etodolac ( <i>Lodine</i> ®)
	Naphtylalkalone		Nabumétone ( <i>Nabucox</i> ®)
Oxicams			Méloxicam ( <i>Mobic</i> ®) Piroxicam ( <i>Brexin</i> ®, <i>Cycladol</i> ®, <i>Feldène</i> ®, <i>Zofora</i> ®) Ténoxiam ( <i>Tilcotil</i> ®)
Coxibs			Célécoxib ( <i>Celebrex</i> ®) Etoricoxib ( <i>Arcoxia</i> ®) Parécoxib ( <i>Dynasat</i> ®)
Fénamates		Acide méfénamique ( <i>Ponstyl</i> ®)	Acide niflumique ( <i>Nifluril</i> ®)
Indoliques			Indométacine ( <i>Indocid</i> ®) Sulindac ( <i>Arthrocline</i> ®)



## b. Caractéristiques des AINS

### ➤ Mode d'action

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent en bloquant la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, qui sont les molécules responsables de l'inflammation en général, et de la douleur dysménorrhéique dans notre cas. Pour cela, les AINS inhibent l'activité des enzymes cyclo-oxygénases.

Néanmoins, il existe deux isoformes de cette enzyme (121) :

- COX-1 : elle est constitutive et joue un rôle important dans certaines fonctions physiologiques. Elle est présente au niveau de l'estomac (cytoprotection) et de l'intestin, de l'endothélium vasculaire (prostaglandines vasodilatatrices), des plaquettes (le thromboxane permet la vasoconstriction et l'agrégation), et du rein (maintien du flux sanguin rénal).  
De son inhibition découlent surtout les effets indésirables et les contre-indications des AINS (*voir parties sur les effets indésirables et les contre-indications ci-après*).
- COX-2 : elle est inducible par différents facteurs, et est responsable de l'inflammation. C'est cet isoforme qu'il est important d'inhiber pour avoir l'effet anti-inflammatoire souhaité.

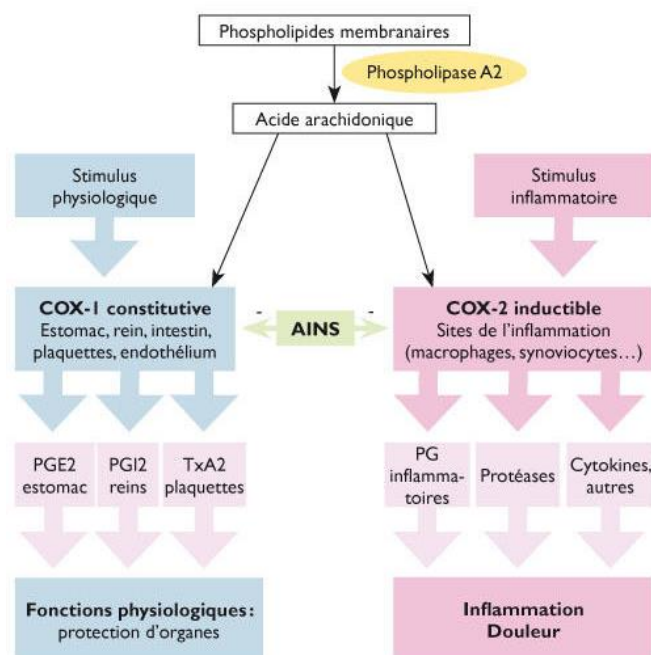


Figure 10 : Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (121)

La plupart des AINS inhibent à la fois COX-1 et COX-2. Cependant, les molécules de la famille des coxibs ont été développées pour leur sélectivité des enzymes COX-2. Ces dernières ne sont cependant pas indiquées dans la dysménorrhée.

➤ Posologie

La posologie des AINS dépend des molécules. Ils doivent être pris au cours d'un repas, à la dose minimale efficace et pour une durée de prise la plus courte possible.

Dans la dysménorrhée, il est néanmoins possible de débiter la prise 24 à 48h avant la date présumée des règles, et poursuivie les deux premiers jours du cycle (45).

Tableau 5 : Synthèse des posologies maximales des AINS indiqués dans la dysménorrhée selon les données du Vidal (122)

Molécules	Posologies maximales	
	Enfant	Adulte
Acide tiaprofénique	100 mg 3x/jour	200 mg 3x/jour
Dexkétoprofène	Non indiqué	12.5 mg toutes les 4 à 6h 25 mg toutes les 8h
Flurbiprofène	Non indiqué si < 15 ans	100 mg 3x/jour
Ibuprofène	20 – 30 kg : 200mg 3x/jour > 30kg : posologie adulte	400 mg 3x/jour
Naproxène	6 – 15 ans : 10 mg/kg/jour > 12 ans : 500 mg 2x/jour	550 mg 2x/jour
Diclofénac	Non indiqué si < 15 ans	<i>Flector</i> ® : 65 mg 3x/jour <i>Voltarène</i> ® : 100 mg 2x/jour
Acide méfénamique	Non indiqué si < 12 ans, sinon posologie adulte	500 mg (2 gélules) 3x/jour

### ➤ Effets indésirables

Comme évoqués précédemment, les effets indésirables classiques des AINS sont essentiellement liés à l'inhibition de l'isoforme COX-1 (120,123,124). Ces effets sont majorés en cas de prise à forte dose, et de prise prolongée, ce qui n'est pas censé être le cas dans la prise en charge de la dysménorrhée.

Les principaux effets indésirables notables sont au niveau digestif : dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées mais aussi et surtout gastralgies, brûlures d'estomac, pouvant aller jusqu'à l'ulcère gastro-duodéal ou à une hémorragie voire une perforation du tube digestif dans les cas les plus graves.

Des effets indésirables cutanéomuqueux peuvent aussi apparaître : prurit, éruption cutanée, urticaire... Ceux-ci peuvent être entraînés par une réaction allergique, qui peut se manifester également, de façon plus rare mais plus grave, par une crise d'asthme, un œdème de Quincke, voire un choc anaphylactique.

L'inhibition de la COX-1 plaquettaire peut entraîner un risque hémorragique, surtout en cas d'association à certains médicaments (*voir partie « Interactions médicamenteuses »*).

Plus rarement, les AINS peuvent aussi être responsables de maux de tête, vertiges, troubles visuels, somnolence, acouphènes, asthénie, insomnie.

Les AINS entraînent aussi une potentielle atteinte rénale (source d'insuffisance rénale, hyperkaliémie, protéinurie), et plus rarement hépatique ou hématologique.

Enfin, de façon extrêmement exceptionnelle, les AINS peuvent entraîner des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) telles que le syndrome de Lyell ou le syndrome de Stevens-Johnson (rarissimes mais gravissimes).

### ➤ Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses et, comme pour les effets indésirables, sont plutôt retrouvées avec de fortes doses et lors d'utilisation prolongée. On peut alors citer plusieurs catégories.

D'abord, on retrouve une interaction avec les médicaments antiplaquettaires et anticoagulants, qui entraîne un surrisque hémorragique. C'est également le cas avec des associations d'AINS entre eux (normalement contre-indiquées), et avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Dans un second temps, on retrouve les associations avec des médicaments qui fragilisent les reins, qui risquent d'aggraver les effets indésirables rénaux (et d'entraîner une insuffisance rénale aiguë en cas de déshydratation) : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et sartans.

De plus, certains médicaments voient leur élimination rénale diminuer :

- La metformine, avec un risque d'acidose lactique ;
- Le lithium, avec un risque de surdosage, et de non-équilibre du traitement ;
- Le méthotrexate, avec une augmentation de sa toxicité hématologique.

Parmi les autres interactions, on retrouve :

- Les sulfamides hypoglycémisants (par déplacement de leur liaison), avec un risque hypoglycémique ;
- La ciclosporine et le tacrolimus, avec une addition des effets néphrotoxiques ;
- Les bêtabloquants, avec une réduction de leur effet anti-hypertenseur (car les AINS inhibent la formation de prostaglandines vasodilatatrices).

#### ➤ Contre-indications

Les AINS ne doivent pas être prescrits et/ou délivrés :

- En cas d'antécédent de réactions allergique ou asthmatiforme à un AINS ;
- En cas d'antécédent digestif lié ou non à la prise d'AINS : saignement digestif ou perforation digestive, ulcère gastro-duodéal ;
- En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque grave, ou de maladie hépatique ;
- De plus, pour certains AINS seulement (dont le diclofénac indiqué dans la dysménorrhée), en cas d'antécédents de problèmes cardiaques (infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral), d'artérite, ou d'angor.

Attention également à ce que le médicament soit adapté à l'âge de la patiente, notamment chez les jeunes filles.

c. Etude de la prise d'AINS pour traiter la dysménorrhée

Prenons les résultats de deux articles qui ont étudié les AINS dans la dysménorrhée.

Le premier est une revue de 2015, comprenant 80 essais contrôlés randomisés, dans lesquels un AINS a été comparé avec un placebo, avec le paracétamol, ou avec un autre AINS (125).

Le second article est une méta-analyse en réseau datant de 2018 qui, sur la base de 72 essais contrôlés randomisés, a établi une comparaison entre l'efficacité et la sécurité des AINS pour la dysménorrhée (126).

Les deux articles arrivent à une même conclusion : il semblerait que tous les AINS soient efficaces dans le soulagement de la douleur dysménorrhéique, avec un effet supérieur à celui du placebo (excepté l'Aspirine). Dans le premier article, il y aurait 18% de soulagement sous placebo, pour 45 à 53% de soulagement sous AINS. Il est également rapporté que les AINS (en général) semblent plus efficaces que le paracétamol, mais qu'il n'y a pas de différence entre les médicaments de cette classe.

Concernant les effets indésirables (EI), ils seraient plus nombreux également dans les groupes traités par AINS que dans ceux traités par placebo :

- EI gastro-intestinaux : plus forte incidence pour Naproxène et Dexkétoprofène ;
- EI neurologiques (maux de tête, somnolence, étourdissement, sécheresse de la bouche) : plus forte incidence pour Naproxène et Indométhacine ;

L'Acide méfénamique et l'Acide tiaprofénique semblent être les médicaments les plus sûrs, qui entraînent le moins d'effets indésirables. *A contrario*, l'Indométhacine semble être celui qui en entraîne le plus.

Le 2ème article évoque le Flurbiprofène comme le meilleur en terme d'efficacité. En second, est cité l'Acide tiaprofénique pour son bon rapport efficacité / sécurité.

Une revue de 2018 (127) révèle cependant qu'une certaine proportion de femmes (environ 18%) ne serait pas soulagée, ou pas suffisamment, par la prise d'AINS.

Sans aucune certitude, plusieurs mécanismes pourraient être impliqués :

- Facteurs anatomiques : dysménorrhée secondaire (endométriose, ...)
- Mécanismes moléculaires :
  - o Polymorphisme des cyclooxygénases,
  - o Biodisponibilité, médiée par les polymorphismes des cytochromes P450,
  - o Autres contributeurs moléculaires :
    - Rôle des leucotriènes (dans l'endomètre, le sang menstruel et les urines). Les inhibiteurs ont été testés mais sans résultat positif.
    - Rôle du PAF (facteur d'activation plaquettaire) qui joue aussi un rôle de médiateur inflammatoire. Aucun médicament ne le cible.
- Sensibilisation nerveuse accrue :
  - o Périphérique : sensibilité augmentée par les prostaglandines,
  - o Centrale : augmentation généralisée de la sensibilité à la douleur (or les AINS ne joue pas sur cette sensibilisation générale) ;
- Adhésion / observance : type de médicament, posologie, effets indésirables, moment d'administration peuvent influencer sur l'efficacité.

## **B – Traitement hormonal**

Si les traitements symptomatiques de première intention cités précédemment n'ont pas été suffisamment efficaces, la patiente peut se voir prescrire un traitement hormonal. Contrairement aux traitements symptomatiques, ces traitements ne sont délivrables par le pharmacien que sur présentation d'une ordonnance.

### **1) Pilule œstroprogestative**

Les pilules oestroprogestatives sont réparties en 4 générations, en fonction de leur composition quantitative (en œstrogènes) et qualitative (en progestatif). *TRIELLA*®, la seule pilule de première génération, ainsi que *STEDIRIL*®, seule pilule de deuxième génération normodosée (50µg d'éthinyl-estradiol), ne sont plus commercialisées.

Tableau 6 : Classification des pilules oestroprogestatives (128)

Génération	Estrogène		Progestatif
1 <sup>ère</sup>	Ethinyl-estradiol	35 µg	Noréthistérone
2 <sup>ème</sup>	Ethinyl-estradiol	20, 30 ou 40 µg	Lévonorgestrel
		50 µg	Norgestrel
3 <sup>ème</sup>	Ethinyl-estradiol	20 ou 30 µg	Désogestrel
		15, 20, 30 ou 40 µg	Gestodène
		35 µg	Norgestimate
4 <sup>ème</sup>	Ethinyl-estradiol	30 µg	Chlormadinone
		20 ou 30 µg	Drospirénone
	Estradiol	1.5 mg	Nomégestrol
	Valérate d'estradiol	3 / 2 / 1 mg	DiénoGEST

a. Caractéristiques de la pilule oestroprogestative

➤ Mode d'action

Le mode d'action principal de la pilule oestroprogestative est le blocage de l'ovulation (129), initié à la fois par l'œstrogène et le progestatif. Pour cela, elle agit sur la sécrétion des gonadotrophines, et empêche le développement des ovocytes.

De plus, le progestatif entraîne une modification de la glaire cervicale (ce qui limite la mobilité des spermatozoïdes) et de la paroi l'endomètre (afin d'empêcher la nidation).

C'est l'amincissement de la muqueuse endométriale initiée par le progestatif, ainsi que l'absence d'ovulation, qui entraîneront une diminution de la production de COX et ainsi de prostaglandines, qui soulageront les douleurs dysménorrhéiques (127).

### ➤ Posologie

La posologie est d'un comprimé par jour, à prendre à la même heure pendant 21 jours, puis suit une pause de 7 jours (pas de prise ou prise de placebo en fonction des pilules pour limiter le risque d'oubli). Attention, certaines sont monophasiques, d'autres non (ordre de prise à respecter).

### ➤ Effets indésirables

Des effets indésirables mineurs, mais fréquents (souvent transitoires) sont retrouvés :

- Céphalées ;
- Candidose vaginale ;
- Modification de l'humeur ;
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales ;
- Douleur, tension ou gonflement mammaire, modifications des règles, spotting ;
- Modification du poids, rétention d'eau.

Les effets indésirables les plus graves sont les problèmes thromboemboliques.

D'une part, il y a le risque d'accident thromboembolique artériel. Le risque est d'autant plus élevé en cas de facteurs de risque associés : âge supérieur à 35 ans, tabagisme, hypertension artérielle, obésité, prédisposition héréditaire, migraines fréquentes, autres pathologies (diabète, ...).

Mais on voit surtout un risque de thrombose veineuse, et donc d'embolie pulmonaire. Les pilules de 2<sup>ème</sup> génération présentent un risque moindre par rapport à celles de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (climat à tendance estrogénique). En effet, selon l'Assurance Maladie (130), sur 10 000 femmes et en une année, le nombre de thrombose est de 0,5 à 1 sans contraception ; 2 sous pilule de 2<sup>ème</sup> génération et 4 sous pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération.

De plus, certains facteurs favorisent la survenue d'une thrombose veineuse :

- Une mauvaise circulation en cas d'immobilisation (situation transitoire) ;
- Une anomalie de la coagulation sanguine : antécédents de thrombose, post-accouchement, obésité, tabagisme, âge (plus de 35 ans), cancer ou maladie inflammatoire chronique, maladie liée à la coagulation sanguine.



De nombreuses études ont analysé le lien potentiel entre la prise de contraceptif et le risque de cancer (131). Une augmentation du risque de cancer du sein faible, mais significative, a été observée lors de l'utilisation de contraception hormonale. De même pour le cancer du col de l'utérus, si cet usage a duré plus de cinq ans. Cependant, ces risques semblent disparaître après dix ans d'arrêt de prise. Il semble néanmoins que la pilule ait un effet protecteur sur le risque global de cancer, notamment pour les cancers des ovaires, de l'endomètre, et colorectal.

➤ Interactions médicamenteuses

Certains médicaments sont susceptibles d'interagir avec la pilule oestroprogestative. Il s'agit des médicaments dits inducteurs enzymatiques qui vont en diminuer l'efficacité (132). Parmi eux, on retrouve notamment certains traitements contre l'épilepsie, la tuberculose ou le VIH, ou encore le millepertuis (phytothérapie sans ordonnance).

➤ Contre-indications

Selon la HAS (132), on retrouve parmi les contre-indications :

- Certaines pathologies :
  - Les accidents thromboemboliques artériels et veineux ;
  - L'hypertension artérielle non contrôlée ;
  - Le diabète si la femme présente des complications vasculaires ;
  - Les migraines (avec aura) ;
  - Une tumeur hormono-dépendante ;
  - Une maladie hépatique sévère, ou tumeur ;
- D'autres facteurs, tels que le tabagisme (si la femme a plus de 35 ans), l'allaitement ou les 3 premières semaines après l'accouchement (dû à un risque plus élevé d'accident thromboembolique).

b. Etude de la prise de la pilule oestroprogestative pour traiter la dysménorrhée

Les études sont nombreuses à prouver que les contraceptifs oraux combinés sont une option de traitement majeure chez les femmes atteintes de dysménorrhée.

En 2013, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) recommande l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés de deuxième génération en première intention par rapport aux autres générations, en raison du risque thrombotique plus important (131).

Il ne paraît pas y avoir de différence significative entre les différentes formules hormonales utilisées dans le traitement de la dysménorrhée.

En revanche, et bien que les deux régimes suivants s'avèrent efficaces pour traiter la dysménorrhée, il semble que l'utilisation continue de la contraception oestro-progestative soit plus efficace que son utilisation cyclique, notamment à court terme (104,127,133). Cependant, certains effets indésirables peuvent être plus présents lors de l'administration prolongée (prise de poids, spotting / saignements). De plus, une prise de contraceptif oestro-progestatif en continu va à l'encontre des AMM de ces médicaments. Il est donc nécessaire de réaliser d'autres études, et d'évaluer le rapport bénéfices / risques, avant de pouvoir conseiller ce genre de schéma de prise aux patientes (133).

## **2) Autres contraceptifs**

### **➤ Patch transdermique et anneau vaginal**

Deux autres méthodes contraceptives moins répandues sont le patch transdermique *EVRA*® et l'anneau vaginal *NUVARING*® (et ses génériques), tous deux oestroprogestatifs composés de (134,135) :

- Un œstrogène : Ethinyl-estradiol, qui en délivre moins de 40µg par jour ;
- Un progestatif : Norelgestromine pour le patch, et Etonogestrel pour l'anneau.

Leurs fonctionnements sont similaires à celui de la pilule minidosée.

En effet, le patch hebdomadaire est posé pendant trois semaines d'affilée. L'anneau intravaginal reste lui aussi en place trois semaines. Puis il y a une semaine de pause, qui correspond à la semaine de non-prise ou de prise de placebo avec la pilule oestro-progestative, pendant laquelle les règles se déclenchent.

L'efficacité et les contre-indications sont semblables à la pilule oestro-progestative.

En plus des effets indésirables communs avec la pilule, le patch peut entraîner une irritation, et l'anneau des pertes vaginales et inflammations locales. Concernant le risque thrombo-embolique, il serait équivalent à celui des pilules de troisième génération (donc plus important qu'avec une deuxième génération).

Selon les hôpitaux universitaires de Genève (136), le patch transdermique ainsi que l'anneau vaginal permettraient, au même titre que la pilule oestroprogestative, de diminuer le risque de douleurs dysménorrhéiques.

➤ *Pilule progestative microdosée*

Ce type de pilule permet de bloquer en partie l'ovulation, mais surtout d'épaissir la glaire cervicale et de modifier l'endomètre.

Elle est surtout indiquée chez les personnes pour qui la pilule oestroprogestative est contre-indiquée. Elle doit être prise tous les jours à la même heure, et en continu (pas d'arrêt entre les plaquettes comme pour les pilules oestroprogestatives).

En 2005, le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) (22) ne recommande pas l'utilisation de pilule microprogestative pour traiter la dysménorrhée, car celle-ci ne permet une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire que de manière partielle.

➤ *Dispositif intra-utérin (DIU) hormonal*

Le dispositif intra-utérin, aussi appelé stérilet, est un moyen de contraception inséré au niveau utérin. Il en existe deux types : au cuivre ou au lévonorgestrel. Ce dernier agit comme le progestatif présent dans la pilule (blocage de la prolifération de l'endomètre et épaississement de la glaire cervicale).

Une étude de 2014 (137) s'est intéressée à différentes méthodes contraceptives dans la prise en charge de la dysménorrhée. Elle n'a pas trouvé d'essai contrôlé randomisé évaluant spécifiquement la douleur liée aux règles. Cependant, une étude observationnelle sur trois ans a évalué l'évolution de cette douleur avant, et trois ans après la pose d'un DIU au lévonorgestrel. La proportion de femmes ayant de la dysménorrhée est passée de 60% à 29%.

➤ Implant sous-cutané et progestatif injectable

L'implant sous-cutané se présente sous forme d'un bâtonnet inséré sous la peau, qui reste en place entre deux et trois ans (en fonction de l'IMC notamment). Il est composé d'Etonogestrel, et est disponible sous le nom commercial de *NEXPLANON*®.

Le progestatif contraceptif injectable est l'acétate de médroxyprogestérone retard, commercialisé sous le nom de *DEPO-PROVERA*®, dont l'administration intramusculaire doit être réalisée tous les trois mois. Il n'est prescrit qu'en cas d'impossibilité d'utilisation d'autres méthodes contraceptives.

Selon les recherches de Barcikowska et al. en 2020 (138), il semblerait que, *via* leur action inhibitrice de l'ovulation, ces deux méthodes contraceptives soient bénéfiques sur la dysménorrhée.

### 3) Progestatif

Il est également possible, pour le traitement de la dysménorrhée, d'avoir recours à un progestatif, couramment administré pendant dix jours lors de la phase lutéale, entre le seizième et le vingt-cinquième jour du cycle. La durée de traitement peut s'étendre à vingt jours dans certains cas (sévérité, endométriose, contraception souhaitée) (139). Ils diminuent notamment la motricité de l'utérus, et ainsi le taux de prostaglandines.

En première intention, on retrouve la Progestérone (*UTROGESTAN*®), ou la Dydrogestérone (*DUPHASTON*®). En seconde intention, on voit également la Médrogestone (*COLPRONE*®), qui exerce une action anti-gonadotrope (empêche la fabrication et la libération de LH et de FSH).

Deux autres molécules pouvaient également être prescrites, mais ont vu leurs indications restreintes : Nomégestrol (*LUTENYL*®) et Chlormadinone (*LUTERAN*®) (dont la commercialisation a été arrêtée récemment). Depuis 2021, ils ont fait l'objet de mesures particulières, en raison du risque accru de méningiome. Ce risque augmente avec la dose et la durée d'administration du traitement. Une attestation annuelle d'information signée par le médecin et la patiente est remise au pharmacien pour toute délivrance. Un suivi renforcé est nécessaire (imagerie médicale) (140).

L'effet « classe » des progestatifs sur le risque de méningiome étant probable, une surveillance accrue a été mise en place sur tous les progestatifs.

Suite à cela, des méningiomes apparus sous Progesterone ou Médrogestone ont été étudiés. En attente des résultats de l'étude, leur implication semble effective à la vue de la régression de la tumeur à l'arrêt du progestatif (141).

Plus récemment, on a vu la mise sur le marché d'un autre progestatif : le Dienogest (SAWIS ®). Il n'est indiqué que pour traiter les dysménorrhées secondaires, liées à l'endométriose. Celui-ci doit en revanche être pris en continu. Malheureusement, étant lui aussi un dérivé de la progesterone, le Dienogest entraîne potentiellement également un surrisque de méningiome.

Recommandations préliminaires concernant l'utilisation des progestatifs médrogestone (Colprone 5 mg), progesterone 100 ou 200 mg (Utrogestan et génériques), dydrogestérone (Duphaston 10 mg) et dienogest (génériques de Visanne 2 mg)

- En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée, sauf exception à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour les personnes traitées et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques ;
- La prescription d'un nouveau progestatif en relais d'un traitement antérieur par acétate de cyprotérone, de chlormadinone ou de nomégestrol n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse pour le moment le déterminer. Il est nécessaire, avant toute nouvelle prescription ou switch entre progestatifs, de vérifier l'ensemble des progestatifs déjà utilisés et leur durée d'utilisation ;
- Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace avec une durée d'utilisation la plus courte possible ;
- L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement (tous les ans), notamment aux alentours de la ménopause, le risque de méningiome augmentant fortement avec l'âge ;
- Une IRM cérébrale devra être réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

*Figure 11 : Recommandations de l'ANSM concernant l'utilisation de progestatifs (141)*

#### 4) Agoniste de la GnRH

Les agonistes de la GnRH commercialisés en France qui ont parmi leurs indications la prise en charge de l'endométriose (jamais pour la dysménorrhée primaire) sont :

- Leuproréline (ENANTONE ®)
- Triptoréline (DECAPEPTYL ®)

En fonction du dosage, il s'agit d'une administration sous-cutanée ou intra-musculaire mensuelle ou trimestrielle. Sauf exceptions, le traitement devra être limité à six mois.

Plusieurs essais et une méta-analyse ont montré l'efficacité des agonistes de la GnRH contre les douleurs endométriosiques, leur supériorité par rapport à un traitement placebo, et leur équivalence avec les autres traitements progestatifs.

Pendant les premiers jours, ils stimulent l'hypophyse et entraîne la production de LH et FSH. Mais l'exposition prolongée à un agoniste de la GnRH induit une régulation négative des récepteurs, et donc une diminution de la synthèse de LH et de FSH, et par conséquent d'œstrogènes ovariens.

Le mécanisme d'action explique les effets secondaires hypoestrogéniques : aménorrhée, troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, visage rouge...), troubles du sommeil, atrophie urogénitale ; et surtout une déminéralisation osseuse.

En cas de traitement supérieur à 6 mois, celui-ci devra être concomitant à une *add-back therapy* à partir du troisième mois, c'est-à-dire un traitement hormonal de substitution (œstrogène et progestatif). Cette *add-back therapy* permet de limiter ces effets indésirables, et notamment la perte de densité osseuse, sans pour autant réduire l'efficacité du traitement (142).

L'utilisation d'antagonistes de la GnRH est en cours d'étude pour le traitement de l'endométriose : il pourrait agir de la même façon que les agonistes (sans phase initiale stimulante), avec un délai d'action plus rapide.

Un médicament de cette classe a récemment été autorisé aux Etats-Unis.

A côté de ces modulateurs de GnRH, il existe une autre molécule indiquée dans la prise en charge de l'endométriose : le Danazol. C'est un anti-gonadotrope, qui empêche la synthèse de LH et FSH, et entraîne donc aussi une hypoestrogénie.

## **C – Autres traitements potentiels**

Seront présentés ici des médicaments qui ne sont pas employés en thérapeutique pour traiter les dysménorrhées, mais dont le mode d'action pose la question d'une potentielle utilisation pour cette indication (127). Pour chaque catégorie, quelques études ont été menées.

## 1) Vasodilatateurs

### ➤ Caractéristiques communes

Le mode d'action des vasodilatateurs repose sur l'augmentation de l'effet de l'oxyde nitrique NO, qui a le pouvoir de limiter le calcium intracellulaire, et ainsi de limiter la contraction en induisant une vasodilatation.

Attention cependant aux effets indésirables, le principal étant les maux de tête, qui peuvent déjà accompagner les douleurs de règles. On retrouve aussi des bouffées de chaleur, une rougeur du visage, ainsi que des troubles au niveau cardiaque.

### ➤ Sildénafil

Le sildénafil est un médicament vasodilatateur, dont les indications sont le traitement des dysfonctionnements érectiles, et l'hypertension artérielle pulmonaire. C'est le chef de file des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : il empêche la dégradation du GMPc (guanosine monophosphate cyclique) (dont la production est favorisée par l'oxyde nitrique), permettant ainsi une vasodilatation (143).

Il existe plusieurs isoformes de phosphodiesterases (PDE). Les études *in vitro* montrent une sélectivité (qui diffère selon les molécules) sur l'isoforme PDE5, présent au niveau des corps caverneux et des poumons.

Un article de 2018 (127) évoque l'effet relaxant du Sildénafil sur le myomètre et sur les vaisseaux qui l'irriguent. En effet, une étude de 2004 semble prouver l'expression de la PDE5 dans le muscle utérin du rat, et évoque l'efficacité potentielle du sildénafil à ce niveau (144). De même, un essai contrôlé randomisé chez des femmes dysménorrhéiques a trouvé un effet bénéfique (sur la douleur et le flux sanguin notamment) de l'administration unique au moment des douleurs de 100mg de citrate de sildénafil sous forme de préparation vaginale par rapport à un placebo (145).

### ➤ Nitroglycérine

La nitroglycérine est disponible sous forme de dispositif transdermique, et est normalement utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine. Il s'agit d'un médicament

donneur de monoxyde d'azote, donc augmente le NO et la formation de GMPc, ce qui entraîne une vasodilatation.

L'article de 2018 cité précédemment (127) cite deux études, publiées en 1997 et 2000, qui ont évoqué une amélioration des douleurs pendant toute la durée des règles, suite à l'administration de nitroglycérine (dosé entre 0,1 et 0,2 mg/h) dès le premier jour des menstruations.

## **2) Inhibiteurs de canaux calciques**

Les inhibiteurs calciques sont habituellement utilisés en cardiologie, essentiellement pour traiter l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine. Ils permettent une diminution de l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses, et donc une diminution de la contractilité des muscles vasculaires et/ou cardiaque.

Les effets indésirables les plus probables sont l'hypotension, mais aussi des maux de tête, un visage rouge, des bouffées vasomotrices, ou des palpitations / tachycardie.

Deux inhibiteurs calciques : la Nifédipine et la Nicardipine, sont déjà largement utilisés hors-AMM en cas de menace d'accouchement prématuré, pour leur effet myorelaxant utérin (146). En inhibant la contractilité des muscles vasculaires, les contractions utérines peuvent aussi être inhibées (138). Cet effet pourrait également être bénéfique dans le traitement des dysménorrhées. L'article de 2018 cité précédemment (127) a indiqué que des études observationnelles des années 1970 avaient démontré l'effet de la nifédipine sur les douleurs menstruelles. Une revue Cochrane de 2021 (147) n'a pu réunir les données que de trois essais, ce qui limite l'interprétation, mais les résultats semblaient positifs.

## **3) Antagonistes des récepteurs à la vasopressine / à l'ocytocine**

La vasopressine et l'ocytocine sont deux hormones favorisant les contractions de l'utérus. L'usage de médicaments qui les antagonisent (Atosiban pour l'ocytocine et SR49059 pour la vasopressine) pourrait permettre de limiter les trop fortes contractions engendrant la dysménorrhée. Certaines études semblent aller dans ce sens, quand d'autres pas (127).



### **III – Prise en charge médicamenteuse du syndrome prémenstruel**

#### **A – Traitements similaires à la dysménorrhée**

Une grande partie des médicaments permettant la prise en charge du syndrome prémenstruel sont similaires à ceux pour la dysménorrhée. Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) cite parmi eux les anti-inflammatoires (comme l'acide méfénamique) (148). Ceux-ci pourraient permettre de réduire les symptômes comme les ballonnements, la douleur, les céphalées...

Les traitements hormonaux, tels que la progestérone (de J15 à J25), d'autres progestatifs, ou la pilule oestro-progestative si la contraception est recherchée ; sont également évoqués (148). Les Hôpitaux Universitaires de Genève ont établi une fiche sur les différents moyens de contraception, dans laquelle la pilule, mais également le patch et l'anneau contraceptifs sont des moyens de lutter contre le SPM (136).

Une méta-analyse de 2021, réalisée par l'American Journal of Obstetrics and Gynecology (149), conclut que les contraceptifs oraux combinés sont efficaces dans la prise en charge globale du syndrome prémenstruel ou du trouble dysphorique prémenstruel, mais qu'ils n'ont pas d'action spécifique sur les symptômes dépressifs.

Comme pour la dysménorrhée, cette méta-analyse n'a en revanche pas conclu à une supériorité d'une combinaison de molécules par rapport à une autre.

Selon les recommandations du Vidal, l'usage de progestatifs pour traiter le syndrome prémenstruel est discuté : même s'ils permettent une amélioration des symptômes chez certaines femmes, d'autres observent une aggravation (150). L'ANSM émet un avis négatif sur le rapport bénéfice / risque d'un progestatif tel que la chlormadinone ou le nomégestrol dans la prise en charge du syndrome prémenstruel (140).

Il a été démontré qu'il était également possible d'avoir recours à un agoniste de la GnRH dans les cas les plus importants de syndrome prémenstruel. L'inhibition de l'ovulation empêche la cascade hormonale qui est l'élément déclencheur du SPM.

Le Danazol a également montré son efficacité dans le traitement du SPM (151).

## B – Traitement antidépresseur

Un traitement antidépresseur peut se voir prescrit dans la prise en charge du syndrome prémenstruel, et notamment dans sa forme sévère : le trouble dysphorique prémenstruel. Comme évoqué précédemment, c'est une forme de syndrome prémenstruel dans laquelle les symptômes psychiques sont exacerbés, et qui ne touche qu'une petite partie des personnes atteintes de SPM.

### 1) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS

#### a. Caractéristiques des ISRS

##### ➤ Mode d'action

Le mécanisme de la dépression s'explique par un déficit en neurotransmetteurs au niveau des synapses, notamment en sérotonine. Concernant le SPM, il semble que celle-ci ait également un rôle à jouer dans la modulation des hormones sexuelles (152).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine vont chercher à rééquilibrer les choses. Comme leur nom l'indique, ils empêchent la récupération par le neurone présynaptique de la sérotonine libérée par ce même neurone, ce qui augmente la quantité pouvant stimuler les récepteurs post-synaptiques.

Malgré leur dénomination, ils ne sont pas totalement dépourvus d'effets sur les autres récepteurs (à l'adrénaline et la noradrénaline, à la dopamine, à l'histamine, à l'acétylcholine...), même si ces derniers ne sont pas recherchés (153).

##### ➤ Molécules

Il existe plusieurs molécules appartenant la famille des ISRS. On peut citer Citalopram (*SEROPRAM* ®), Escitalopram (*SEROPLEX* ®), Fluoxétine (*PROZAC* ®), Fluvoxamine (*FLOXYFRAL* ®), Paroxétine (*DEROXAT* ®), et Sertraline (*ZOLOFT* ®).

La Fluvoxamine est beaucoup moins utilisée que les autres molécules et ne sera pas évoquée dans les références citées par la suite.

➤ Posologie

Dans le cadre de l'AMM, notamment dans la prise en charge de la dépression, les ISRS doivent être pris quotidiennement, pour une durée minimale de six mois.

Pour ce qui est de la prise en charge du SPM / TDPM, différents modes de prises peuvent être envisagés (47,154) :

- Administration journalière en continu ;
- Administration intermittente, uniquement pendant la phase lutéale ;
- Administration continue, mais avec une augmentation de posologie pendant la phase lutéale.

➤ Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications

L'apparition des ISRS sur le marché est plus récente que d'autres familles d'antidépresseurs. Malgré cela, ils sont aujourd'hui utilisés en première intention, car semblent être globalement responsables de moins d'effets indésirables que les anciens antidépresseurs (imipraminiques ou tricycliques ; inhibiteurs de mono-amine oxydase IMAO).

Les effets indésirables des ISRS sont essentiellement digestifs (nausées / vomissements, et dans une moindre mesure constipation et anorexie). Il est aussi possible de retrouver des céphalées, une sudation excessive ou une baisse de libido.

Attention également à l'allongement de l'intervalle QT avec le Citalopram et l'Escitalopram, qui entraîne des contre-indications : QT long acquis ou congénital, et association avec d'autres molécules allongeant le QT (hydroxyzine, certains macrolides, certains antiarythmiques...).

Attention également dans notre cas à l'interaction avec les AINS, pouvant entraîner une majoration du risque hémorragique (à prendre en compte).

Il sera important de surveiller la mise en place du traitement, à cause du risque de désinhibition (passage à l'acte suicidaire) ; et de diminuer la dose progressivement au moment de l'arrêt pour limiter le risque de syndrome de sevrage (153). La prise intermittente d'ISRS dans le cadre du SPM pourrait limiter le risque d'apparition de ce syndrome de sevrage.

De plus, un effet indésirable rare, mais potentiellement grave est le syndrome sérotoninergique, qui se définit par trois types de symptômes (153,155) :

- Altération de l'état mental (agitation, confusion, délire) ;
- Hyperactivité du système nerveux autonome sympathique (diarrhée, hypertension, hyperthermie, hypersudation, tachycardie) ;
- Anomalies neuromusculaires (akathisie, frissons, hyperréflexie, mydriase, myoclonies, tremblements)

Le risque d'apparition de ce syndrome est accru par une posologie élevée, mais surtout par une association à d'autres médicaments agissant sur la sérotonine : inhibiteurs de la monoamine oxydase, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, triptans, opioïdes (tramadol, fentanyl).

#### b. Etude des ISRS dans la prise en charge du SPM

Il faut savoir que les ISRS sont potentiellement utilisés dans la prise en charge du syndrome prémenstruel, mais les AMM françaises des différentes molécules ne mentionnent pas ce dernier comme indication officielle. Il semblerait cependant que certaines soient homologuées dans le traitement du SPM aux Etats-Unis.

Les résultats d'une revue Cochrane de 2013 appuient une utilisation efficace et raisonnablement tolérable des ISRS dans le traitement du SPM (156).

Ils démontrent l'efficacité des ISRS dans la réduction des symptômes généraux, mais également spécifiques (psychologiques, fonctionnels, physiques, irritabilité) induits par le syndrome prémenstruel.

Toutes les molécules testées, la plupart du temps à doses modérées, se sont avérées efficaces. Les deux schémas de prise (continu ou en phase lutéale) également.

Parmi les études, des effets indésirables ont été relevés. Ceux-ci s'avèrent dépendre de la dose administrée. Il est probable que le risque d'en présenter soit limité par l'administration intermittente (mais la différence n'était significative que pour la baisse de la libido).

Bien que toutes les études n'aillent pas dans le même sens, il semblerait que l'administration lutéale soit aussi efficace que l'administration continue d'ISRS. Cette allégation semble se confirmer par une méta-analyse publiée en 2023 (157).

En effet, le niveau de sérotonine varie au cours du cycle sous l'influence des hormones sexuelles. Le traitement par ISRS renforce l'action de la sérotonine (irritabilité prémenstruelle, humeur), avec un début d'action rapide. Ceci laisse peut-être sous-entendre un mécanisme légèrement différent de celui pour lutter contre la dépression, qui met un temps à se mettre en place.

En outre, l'utilisation intermittente pourrait présenter l'avantage non négligeable de limiter le risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement par ISRS.

## 2) Autres antidépresseurs

Bien que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine soient utilisés en très grande majorité, un petit nombre d'articles suggère l'utilisation potentielle d'autres classes de médicaments antidépresseurs.

### ➤ Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

La base de données est faible, mais mériterait d'être approfondie.

Un article de 2022 (151) a répertorié quelques petits essais, qui ont conclu à une efficacité de deux molécules de cette classe thérapeutique :

- Deux essais sur la Venlafaxine (administration continue ou lutéale) ;
- Deux essais sur la Duloxétine (administration continue).

### ➤ Antidépresseurs imipraminiques tricycliques

C'est une classe d'antidépresseurs plus ancienne.

Ils sont très rarement évoqués dans la littérature, mais il semblerait que la Clomipramine par exemple (administration continue ou lutéale) soit efficace pour traiter les symptômes émotionnels (47).

## C – Autres traitements

### 1) Traitements symptomatiques

#### ➤ Anxiolytique

Une grande partie des symptômes du syndrome prémenstruel, et plus encore du trouble dysphorique prémenstruel, sont des symptômes psychologiques.

Les anxiolytiques de la famille des benzodiazépines peuvent potentiellement être utilisés, mais leur efficacité est discutable. Ils ne sont pas recommandés systématiquement, mais plutôt en traitement d'appoint, en raison de leur risque d'accoutumance et de dépendance (47,151).

La Buspirone est un anxiolytique qui n'appartient pas à la famille des benzodiazépines. Elle semble efficace dans le traitement du SPM (47). Une étude a déclaré une réduction des symptômes significative avec la Buspirone à 10mg/jour et la Fluoxétine à 20mg/jour, sans différence significative entre les deux molécules (151).

#### ➤ Diurétique

La rétention hydrique est un autre symptôme du syndrome prémenstruel, se présentant sous la forme d'une prise de poids ou d'un gonflement des seins par exemple. Elle peut être spécifiquement traitée par des mesures hygiéno-diététiques, comme la limitation de l'apport en eau et surtout en sodium.

En outre, la prescription d'un diurétique, tel que la spironolactone (à 100mg par jour), juste avant ou au moment de l'apparition des symptômes, peut aider à limiter cette rétention d'eau (47).

#### ➤ Progestatif en gel

Les douleurs mammaires, aussi appelées mastodynies, en fonction de leur intensité et de la gêne occasionnée, peuvent être soulagées par l'application sur les seins d'un gel à base de progestérone (*PROGESTOGEL*®) (150).

## 2) Autres traitements potentiels

### ➤ La Mélatonine

La mélatonine n'est pas utilisée à proprement parler pour le traitement du syndrome prémenstruel. Cependant, de plus en plus d'études sur modèles cellulaires, animaux et humains, lui attribuent un effet anti-SPM, notamment sur les symptômes comportementaux. D'autres études restent néanmoins à réaliser afin d'en tirer des conclusions sûres et définitives (152).

La mélatonine est une hormone qui, normalement sécrétée, régule le cycle circadien de tous les individus, notamment grâce à son action sur le sommeil.

Des études ont montré une diminution de sécrétion de la mélatonine lors de la phase lutéale chez les femmes atteintes de trouble dysphorique prémenstruel, par rapport aux femmes non atteintes (95).

Dans la prise en charge du SPM, la mélatonine pourrait agir par le biais de plusieurs mécanismes (152) :

- L'atténuation des troubles du sommeil induits par le syndrome prémenstruel, en restaurant le cycle circadien ;
- L'amélioration de l'humeur négative : une étude a montré que l'administration de mélatonine avait diminué les symptômes prémenstruels, avec la diminution de la dépression, l'anxiété, la colère, la fatigue par rapport au placebo ;
- L'influence sur les hormones (œstrogènes, progestérone, allopregnanolone) ;
- L'amélioration de la fonction cognitive (labilité émotionnelle, sentiment de dépassement), certainement due au dérèglement hormonal ;
- La modulation du GABA (neurotransmetteur inhibiteur) et du BDNF (facteur de croissance neuronale) au niveau du système nerveux central.

### ➤ La Quétiapine

La Quétiapine est un antipsychotique qui a été étudié dans une petite étude, en traitement adjuvant avec un antidépresseur, pour traiter le syndrome prémenstruel qui y était résistant. Après trois cycles, les symptômes de la phase lutéale : labilité émotionnelle, anxiété et irritabilité, ont été diminués (151,158).

➤ L'acétazolamide

L'acétazolamide est initialement une molécule diurétique, inhibitrice de l'anhydrase carbonique. Un isoforme de cet enzyme, présent dans le cerveau, semble avoir un impact sur la neurotransmission du GABA (potentiellement impliqué dans la physiopathologie du syndrome prémenstruel).

Un article exposant une série de huit cas (dont six femmes atteintes de comorbidités psychiatriques), a déclaré que la totalité des femmes avait vu disparaître leurs symptômes prémenstruels avec une prise de 125mg d'acétazolamide pendant 7 à 10 jours pendant la phase lutéale chaque mois (151,159).



## **Partie 3 : Prise en charge non médicamenteuse**

### **I – Homéopathie**

Il est possible de prendre en charge la dysménorrhée, ainsi que certains symptômes du syndrome prémenstruel à l'aide de l'homéopathie.

Pour cela, il est possible de s'aider d'outils, comme par exemple le site internet homeoandcare (160), dans lequel on peut choisir ses pathologies et être orienté vers les souches les plus adaptées.

#### **A - Dysménorrhées**

Pour traiter les règles douloureuses avec spasmes prédominants, différentes souches sont utilisées en fonction des autres signes évocateurs.

Leur mode de prise reste cependant le même quelle que soit la souche : 5 granules en prises répétées toutes les heures, et en espaçant selon amélioration.

*Tableau 7 : Souches homéopathiques utilisées dans la prise en charge des dysménorrhées*

<u>Signes évocateurs</u>	<u>Souche et dilution adaptées</u>
Règles peu abondantes	Caulophyllum thalictroides 9 CH
Douleurs de contracture	Cuprum metallicum 9 CH
Amélioration pliée en deux	Colocynthis 9 CH
Amélioration en extension	Dioscorea villosa 9 CH

Le complexe L25, commercialisé par le laboratoire Lehning, est un médicament homéopathique indiqué dans le traitement des troubles fonctionnels des règles, notamment les règles douloureuses (161).



*Figure 12 : Complexe homéopathique L25 du laboratoire Lehning (161)*

Il est composé de 13 substances actives :

- Viscum album 2 DH
- Hydrastis canadensis 4 DH
- Gossypium 6 DH
- Secale cornutum 4 DH
- Magnesia muriatica 3 DH
- Adrenalinum 6 DH
- Calcarea hypophosphorosa 3 DH
- Senecio aureus 10 DH
- Aloe 3 DH
- Chamomilla 2 DH
- China rubra 5 DH
- Cuprum sulfuricum 5 DH
- Cimicifuga 3 DH

Il se présente sous forme de solution buvable à prendre par voie sublinguale avant de l'avaler, à raison de 30 gouttes 2 à 5 fois par jour en fonction des symptômes, et en espaçant les prises selon amélioration.

## **B – Syndrome prémenstruel**

Pour le syndrome prémenstruel, on prend en charge le symptôme associé à des signes évocateurs.

Dans le cadre du syndrome prémenstruel, comme pour la prise en charge de la dysménorrhée, la posologie est la même pour toutes les souches : 5 granules matin et soir.

Tableau 8 : Souches homéopathiques utilisées dans la prise en charge du syndrome prémenstruel

	<u>Signes évocateurs</u>	<u>Souche et dilution adaptées</u>
Prise de poids	Rétention d'eau	Natrum sulfuricum 15 CH
	Pour les sujets jeunes	Natrum muriaticum 15 CH
	Sensation de pesanteur pelvienne	Murex purpurea 9 CH
Tension mammaire	Tension améliorée par les règles	Lac caninum 9 CH
	Douleur sous le sein gauche	Actaea racemosa 9 CH
	Douleur de règles, cycles courts	Phytolacca decandra 9 CH
Problèmes comportementaux	Bouffées de chaleur, amélioration par les règles	Lachesis mutus 15 CH
	Tendance dépressive, agressivité	Sepia officinalis 15 CH
	Céphalées ophtalmiques, vertiges	Cyclamen europaeum 15 CH
	Hyperémotivité et spasmes	Ignatia amara 15 CH

Pour le SPM, le laboratoire Lehning a également conçu Sépia complexe n°20 (162) :

- Sepia officinalis 8 DH
- Kalium carbonicum 3 DH
- Ambra grisea 8 DH
- Strontium muriaticum 4 DH
- Calcarea carbonica ostreorum 3 DH



Figure 13 : Sépia Complexe n°20 du laboratoire Lehning (162)

Il est disponible sous forme de comprimé sublingual, à raison de 2 comprimés 2 à 3 fois par jour, à prendre pendant les 10 jours précédant l'apparition des règles. Il peut aussi être utilisé dans le traitement des règles douloureuses, pendant une semaine à compter du début des douleurs.

## II – Phytothérapie

### A – Achillée millefeuille

L'Achillée Millefeuille, de son nom latin *Achillea Millefolium*, est une herbacée de 60 à 90 cm de hauteur, de la famille des astéracées.

La partie utilisée correspond aux parties aériennes, voire aux sommités fleuries (163).

Elle renferme de nombreux principes actifs, lui conférant différentes propriétés : tonifiante, cicatrisante (et hémostatique), bien-être digestif et bien-être féminin.

Parmi eux, on retrouve notamment des dérivés mono- et sesquiterpéniques (dont l'azulène) possédant une activité anti-inflammatoire ; et des flavonoïdes à visées anti-inflammatoire et antispasmodique.

En gynécologie, l'Achillée Millefeuille est utilisée traditionnellement dans le traitement symptomatique des douleurs spasmodiques menstruelles modérées (164). Elle est emménagogue (provoque ou facilite le flux menstruel). Et ses propriétés progestérone-like permettent de soulager à la fois les dysménorrhées (et les hyperménorrhées) et le syndrome prémenstruel (163).

Elle peut être prise sous forme d'infusion (1 à 2 g de plante séchée dans 150mL d'eau bouillante 3x/jour), de poudre micronisée ou de teinture-mère (voir les posologies recommandées pour chaque produit). Elle peut aussi être utilisée en bain de siège (infusée puis bain de la région pelvienne).

Elle ne doit pas être consommée en continu, mais par cures renouvelables (par exemple entre l'ovulation et les règles pour limiter les symptômes du SPM).

L'Achillée est contre-indiquée chez la femme allaitante, et à éviter chez les personnes épileptiques ou sous traitement anticoagulant (165).

## B – Grande camomille

La Grande Camomille, ou *Chrysanthemum parthenium*, de son nom latin *Matricaria parthenium*, est une plante de la famille des astéracées. Elle mesure 30 à 90 cm de hauteur, et est cultivée dans toute l'Europe.

Elle ne doit pas être confondue avec la Camomille Allemande (*Matricaria chamomilla*), qui ne possède pas exactement les mêmes indications. On utilise ses parties aériennes (appelées capitules : fleurs regroupées sur un même réceptacle) (163).

On retrouve des flavonoïdes, une huile essentielle riche en camphre et des lactones sesquiterpéniques. Parmi ces dernières, il y a son constituant pharmacologique principal, qui est le parthénolide (166).

La Grande Camomille, grâce au parthénolide, est reconnue comme ayant une activité antimigraleuse (163).

En effet, la migraine est provoquée par une vasoconstriction (suite à un facteur déclenchant, avec un taux important de neurotransmetteurs comme l'adrénaline ou la sérotonine) ; suivie d'une vasodilatation (due à une chute du taux de ces neurotransmetteurs, entraînant l'extravasation de peptides algogènes et inflammatoires) des vaisseaux intracrâniens.

Le parthénolide permet d'inhiber l'agrégation plaquettaire ainsi que la libération de la sérotonine, donc de prévenir l'apparition de céphalées.

Ceci peut être intéressant chez les femmes souffrant de migraines cataméniales (associées aux menstruations), accompagnant la dysménorrhée.

De plus, la Grande Camomille est également utilisée en médecine populaire dans le traitement des règles douloureuses grâce à ses propriétés (163,166,167) :

- Emménagogue ;
- Anti-inflammatoire : il semble qu'elle inhibe la synthèse de prostaglandines grâce à un flavonoïde (la tanétine) ;
- Antispasmodique musculotrope. Des données suggèrent qu'un extrait de feuilles fraîches pourrait être lié à cette action (non retrouvé dans le commerce).

Mais le parthénolide pourrait également jouer un rôle en agissant sur la sérotonine (antagonisme des spasmes induits par les médicaments sérotoninergiques dans l'expérience).

Elle peut être consommée sous forme de tisane, de poudre micronisée ou de teinture-mère. Une revue systématique (167) suggère une posologie pour l'adulte de 100 à 300 mg, jusqu'à 4 fois par jour. Cette dose étant calculée sur la base d'un adulte moyen de 70kg, l'adaptation posologique se fera en fonction du poids chez l'enfant.

Il n'y a pas eu d'études de toxicité chronique ou sur l'utilisation au long cours.

Les effets indésirables relevés étaient légers. Les plus importants étant une ulcération de la bouche (inflammation de la muqueuse buccale et de la langue, gonflement des lèvres et perte de goût), ainsi qu'une dermatite.

On évitera l'utilisation chez les femmes allaitantes ou sous anticoagulant (à cause de son action sur les plaquettes) (167).

## **C – Gattilier**

Le Gattilier, de son nom latin *Vitex Agnus-castus*, est un arbuste poussant dans les régions méditerranéennes (Grèce, Italie), dont la partie utilisée est la baie séchée (les sommités fleuries peuvent aussi être utilisées, notamment pour l'huile essentielle).

On y retrouve des composés actifs de différentes familles : des iridoïdes (dont l'agnuside), des flavonoïdes (dont la casticine), des composés diterpéniques (dont le rotundifurane) et triterpéniques, et des huiles essentielles. Ceux-ci permettent de réguler les cycles en agissant de plusieurs manières (163,168,169) :

- Stimulation des récepteurs dopaminergiques, entraînant une inhibition de la sécrétion de prolactine (présente de façon excessive dans le syndrome prémenstruel) ;
- Action probable sur la régulation de LH et FSH ;
- Augmentation de la sécrétion de progestérone ;
- Propriétés anti-œstrogéniques.

Dioscoride citait déjà le Gattilier dans *De materia medica* dans les douleurs crampoïdes des règles et les maux de tête (163).

L'extrait sec du fruit du Gattilier possède un usage médical bien établi délivré par l'EMA dans le syndrome prémenstruel, il est aussi utilisé en médecine populaire dans le soulagement de la dysménorrhée (169).

La posologie dépend de la concentration en principes actifs (essentiellement casticine et agnuside), qui doit équivaloir à une quantité de 28 à 52 mg de baies séchées par jour selon l'EMA (170).

Sa consommation peut se faire sous forme de teinture-mère, de poudre micronisée et d'infusion, mais aussi de nébulisat ou d'extrait fluide (163).

La prise doit être régulière, mais il semble que les effets ne seront réellement observés qu'à partir de 3 mois après le début de la cure. C'est la durée de traitement minimale recommandée par l'ESCOP (Coopérative scientifique européenne de phytothérapie), alors que l'EMA préconise, de façon contradictoire, de ne pas dépasser 3 mois d'utilisation (168,170).

Une revue systématique de 2013 (171) a recensé les essais cliniques dans lesquels la Gattilier avait été utilisé.

Toutes les études ne montraient pas forcément d'amélioration pour l'ensemble des symptômes du SPM ; mais dans les quatre essais contrôlés par placebo, les extraits de *Vitex agnus-castus* se sont révélés globalement d'efficacité supérieure.

Deux études l'ont comparé à un autre traitement : le Gattilier aurait un effet similaire à la vitamine B6, et supérieur à l'oxyde de magnésium sur bon nombre de symptômes.

Enfin, il semblerait que, malgré une amélioration clinique, il soit globalement moins efficace que la fluoxétine dans le syndrome dysphorique prémenstruel (ou moins efficace sur les symptômes psychologiques, mais plus efficaces sur les symptômes physiques).

Les effets indésirables semblent rares : troubles digestifs, maux de tête, vertiges, allergie (urticaire, prurit), acné (170).

En raison de son action hormonale, l'utilisation du Gattilier est (170) :

- Déconseillée aux femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants, ou en cas de troubles de l'hypophyse. Dans ces cas précis, il y a nécessité d'un avis médical ;
- Déconseillée pendant l'allaitement (action sur la prolactine, donc sur la quantité de lait produit) ;
- Réservée à l'adulte ;
- Contre-indiquée chez les femmes en processus de fertilisation *in vitro*.

## **D – Huile d'onagre**

L'huile d'onagre est extraite des graines d'une plante herbacée *Oenothera biennis*. Celle-ci est originaire d'Amérique du nord, et s'est finalement installée par la suite sur le continent européen (163). Elle est inscrite à la Pharmacopée Européenne.

Elle est riche en acides gras essentiels : majoritairement en acide linoléique LA (60-80%) et en acide  $\gamma$ -linolénique GLA (acide gras insaturé oméga 6) (8-14%), mais aussi en acides oléique, palmitique, et stéarique.

Elle est employée traditionnellement dans le syndrome prémenstruel (notamment pour traiter les douleurs mammaires), mais peu voire pas dans les douleurs de type dysménorrhées. Les femmes ayant un syndrome prémenstruel ont souvent une carence en acide  $\gamma$ -linolénique, d'où l'intérêt d'une supplémentation.

L'acide  $\gamma$ -linolénique possède une action sur les prostaglandines PGE1 et PGE2 (163,172) :

- En inhibant les mécanismes de l'inflammation : action vasodilatatrice et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire, ce qui entraîne son rôle anti-inflammatoire ;
- En régulant le cycle hormonal (œstrogène et progestérone) ;
- En diminuant le taux de prolactine (trop élevé dans le syndrome prémenstruel).



En 2019, Mahboubi a rédigé un article (173) dans lequel il recense les données sur l'huile d'onagre dans la prise en charge du syndrome prémenstruel.

Celles-ci, peu nombreuses, sont récapitulées dans le tableau qui suit.

Tableau 9 : Essais cliniques sur l'huile d'onagre dans la prise en charge du SPM (173)

<b>Epreuve / Maladie</b>	<b>Intervention (/ jour)</b>	<b>Résultats</b>
Méta-analyse sur 7 essais contrôlés contre placebo / SPM	3 – 6 g d'huile d'onagre	Sécurité démontrée de l'huile d'onagre. Aucun résultat scientifique en raison de la petite taille de l'échantillon.
Conception parallèle randomisée en double aveugle contrôlée par placebo / SPM	180 mg de GLA* / Placebo	Augmentation du GLA*, du DGLA** dans les phospholipides plasmatiques. Amélioration de la sévérité et de la durée du SPM.
Essai contrôlé randomisé contre placebo / SPM	1.5 g d'huile d'onagre / Placebo	Réduction significative du score du gravité du SPM.

\*GLA = Acide  $\gamma$ -linoléinique ; \*\*DGLA = Acide dihomog- $\gamma$ -linoléinique

La posologie maximale correspond à une prise journalière de 6 g d'huile d'onagre à répartir en 3 prises. Il semblerait que les résultats ne soient pas immédiats, mais soient obtenus après une utilisation régulière.

Troubles gastro-intestinaux (ballonnements, nausées, diarrhée, ...) et maux de tête sont les potentiels effets indésirables.

Son utilisation est déconseillée chez les femmes épileptiques, ou avec un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant (interaction probable) (172,173).

## E – Autres plantes retrouvées dans la littérature

Nombreuses sont les autres plantes susceptibles d'être efficaces dans la prise en charge des troubles menstruels. Une liste non exhaustive comprend :

- Actée à grappes noires
- Alchémille
- Angélique
- Armoise commune
- Aubépine
- Bourrache
- Camomille Allemande
- Cannelle
- Chardon-marie
- Curcuma
- Fenouil
- Framboisier
- Gingembre
- Graines d'aneth
- Mélisse
- Menthe poivrée
- Sauge officinale
- Saule blanc
- Souci des jardins
- Vierge obier

### **III – Aromathérapie**

Selon une revue de la littérature espagnole de 2021 (174) se basant sur une trentaine d'articles, l'aromathérapie est une méthode alternative efficace dans la réduction de l'intensité douloureuse liée à la dysménorrhée primaire.

Cette même conclusion est retrouvée dans une seconde revue, qui regroupe les résultats de 19 études, datant de 2018 (175).

#### **A – Huile essentielle de lavande officinale**

La lavande officinale, de son nom latin *Lavandula angustifolia*, est une plante de la famille des lamiacées retrouvée notamment dans le sud de la France, dont on distille les fleurs à la vapeur d'eau pour obtenir l'huile essentielle.

Cette dernière contient, entre autres, deux composés chimiques importants : le linalol et l'acétate de linalyle. Ceux-ci possèdent des propriétés calmantes et antispasmodiques (176). (Elle contient aussi des ocimènes).

La plupart des études retrouvées dans les revues littéraires précédemment citées (174,175) ont basé leurs recherches et leurs conclusions sur l'huile essentielle de lavande. Celle-ci pouvait être utilisée sous différentes formes :

- En massage, par effleurage essentiellement, avec des posologies qui diffèrent selon les études ;
- En inhalation, directement sur la main ou diluée dans de l'eau.

Dans tous les cas, l'huile essentielle de lavande s'est avérée significativement efficace dans la diminution de la douleur dysménorrhéique (en comparaison avec un placebo).

Peu d'études ont été faites sur les éventuels effets indésirables des huiles essentielles (et notamment celle de lavande), et aucune d'entre elles n'en a recensé.

Une étude s'est penchée uniquement sur l'utilisation de l'huile essentielle de lavande (177). Celle-ci a démontré une diminution significative du score EVA après 30 minutes

de massage, que ce soit avec l'huile placebo, ou avec l'huile essentielle de lavande. Cette diminution était cependant plus importante avec la lavande.

De plus, l'efficacité du massage avec l'huile essentielle de lavande était supérieure au placebo sur la sévérité de la dysménorrhée primaire.

Le guide d'utilisation des huiles essentielles (176) recommande des posologies pour l'utilisation de l'huile essentielle de lavande, bien que non spécifique à la dysménorrhée :

- Par voie orale (peu retrouvée dans les études, plutôt utilisée dans d'autres indications telles que le stress, l'anxiété), sur un comprimé neutre :
  - o Chez l'adulte : 2 gouttes, 3 fois par jour
  - o Chez l'enfant de plus de 7 ans : 1 goutte, 3 fois par jour
- Par voie cutanée, en dilution dans une huile végétale (ou utilisation pure possible chez l'adulte) :
  - o Chez l'adulte : 2 à 5 gouttes, 3 fois par jour
  - o Chez l'enfant de plus de 7 ans : 2 gouttes, 3 fois par jour
- En diffusion : quelques gouttes, seules ou en association avec d'autres huiles essentielles en fonction de l'indication, jusqu'à 10 minutes par heure.

L'utilisation est à bannir (176) chez les femmes allaitantes, ou en cas d'allergie à un des composants.

De plus, elle est à limiter chez les femmes épileptiques et asthmatiques.

## **B – Huile essentielle de lavandin abrial**

Le lavandin abrial, ou *Lavandula hybrida*, est issu d'une hybridation entre les lavandes vraie et aspic. Comme pour la lavande officinale, on obtient son huile essentielle par distillation des fleurs. La composition de l'huile essentielle est aussi un mélange des caractéristiques des deux lavandes. On retrouve le linalol et l'acétate de linalyle, mais également du camphre (retrouvé dans l'huile essentielle de lavande aspic) (176,178).

L'utilisation du lavandin abrial dans la douleur de dysménorrhée est reconnue dans le guide d'utilisation des huiles essentielles (176).

La recommandation (176) est d'appliquer en massage (bas du dos ou ventre selon la douleur) 3 à 4 fois par jour :

2 gouttes de lavandin abrial et 2 gouttes de sauge sclarée (*voir partie « huile essentielle de sauge sclarée »*) diluées dans 5 gouttes d'huile végétale.

La présence de camphre impose une grande attention quant à son utilisation. Pas de diffusion, et pas d'utilisation prolongée !

Elle entraîne notamment des contre-indications chez les femmes allaitantes, et chez les femmes épileptiques. L'huile essentielle n'est pas recommandée non plus en cas d'asthme, et chez les enfants âgés de 7 à 12 ans (176).

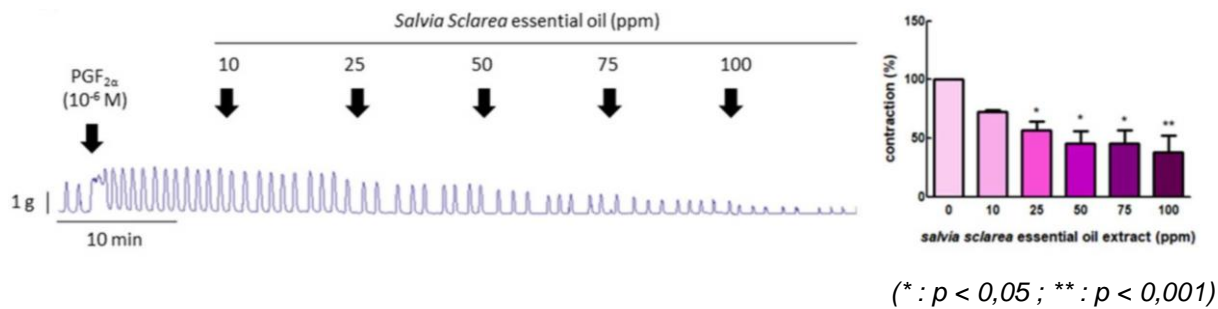
## **C – Huile essentielle de sauge sclarée**

La sauge officinale est connue en phytothérapie comme régulateur hormonal, mais est toxique en aromathérapie en raison de sa teneur en thuyones (neurotoxicité traduite par des convulsions) (179). C'est pour cela qu'on utilise la sauge sclarée, qui elle, en contient très peu.

La sauge sclarée (176) est une plante de la même famille que la lavande et le lavandin cités précédemment. Son huile essentielle est récoltée de la même façon : par distillation des parties aériennes fleuries. Elle contient, elle aussi, des molécules d'acétate de linalyle et de linalol ; ainsi que du germacrène D et du sclaréol.

Elle possède des propriétés antispasmodiques, mais c'est surtout un régulateur hormonal. Elle peut être proposée dans diverses indications liées aux troubles hormonaux chez la femme, dont le syndrome prémenstruel et les douleurs de règles.

Une étude de 2020 (180) s'est penchée sur l'effet de l'huile essentielle de sauge sclarée, et en particulier d'un de ses composants, le sclaréol, sur l'hypercontraction utérine qui entraîne la dysménorrhée.



**Figure 14** : Effet de l'huile essentielle de *Salvia sclarea* L. sur les contractions utérines induites par les prostaglandines (180)

Cette figure représente les contractions du muscle lisse utérin de rat *ex vivo*.

La contraction utérine est déclenchée par les prostaglandines de type PGF<sub>2</sub>α. En effet, on remarque une amplitude de contraction qui augmente après leur administration.

Ainsi, lorsque l'on ajoute par la suite de l'huile essentielle de sauge sclarée, à différents dosages, on remarque que l'amplitude de contraction est diminuée de manière dose-dépendante (diminution significative de l'amplitude à partir de 25 ppm).

La contraction musculaire se traduit par l'entrée de calcium dans la cellule, qui déclenche une cascade de réactions impliquant plusieurs protéines, jusqu'à aboutir à cette contraction. L'analyse western-blot de cette étude montre que l'expression de ces protéines est significativement plus importante lors de l'administration de PGF<sub>2</sub>α, et diminue significativement si cette administration est concomitante à celle du sclaréol (à 100μM). Le sclaréol (et donc l'huile essentielle de sauge sclarée) a un impact sur l'expression des protéines responsables de la contraction utérine.

De plus, l'étude a réalisé des tests de torsion (avec 2 agents différents). Les temps de torsion étaient significativement plus élevés après administration d'acide acétique ou d'ocytocine par rapport au contrôle. Le sclaréol permet une diminution significative du temps de torsion à 30 minutes, qui lui profère un potentiel analgésique.

Enfin, une dernière expérience permet de démontrer le potentiel antioxydant du sclaréol, qui pourrait également avoir son rôle à jouer dans la dysménorrhée.

Cette étude (180) nous a démontré les modes d'action multiples du sclaréol, présent dans l'huile essentielle de sauge sclarée, dans la prise en charge de la dysménorrhée.

Pour traiter les dysménorrhées, l'huile essentielle de sauge sclarée peut être utilisée en massage du bas-ventre :

- Seule : 5 gouttes (2 chez l'enfant) diluée dans 5 gouttes d'huile végétale
- En association avec le lavandin abrial, comme décrit précédemment.

Pour le syndrome prémenstruel notamment, la prise peut également se faire par voie orale sur un comprimé neutre, à raison de deux gouttes chez l'adulte, une goutte chez l'enfant, 3 fois par jour.

En plus des précautions d'emploi en cas d'asthme ou d'épilepsie, cette huile essentielle est contre-indiquée chez la femme allaitante, et en cas d'antécédents de cancer hormono-dépendant (176).

## **D – Autres huiles essentielles retrouvées dans la littérature**

D'autres huiles essentielles peuvent potentiellement être utilisées dans la prise en charge des dysménorrhées notamment. On les retrouve dans certaines études des revues de la littérature évoquées précédemment (174,175).

Parmi elles, on retrouve notamment les huiles essentielles de :

- |                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| - Basilic             | - Gingembre              |
| - Camomille           | - Marjolaine             |
| - Cannelle            | - Menthe poivrée         |
| - Estragon            | - Petit grain bigaradier |
| - Eucalyptus citronné | - Rose                   |
| - Fenouil             | - Ylang-ylang            |
| - Géranium            |                          |

## IV – Supplémentation

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) définit différents types de références nutritionnelles (181) :

- Le Besoin Nutritionnel Moyen (BNM) → Besoin moyen au sein de la population ;
- La Référence Nutritionnelle pour la Population (RNP) → Apport qui couvre en théorie le besoin de la majorité de la population considérée ;
- L'Apport Satisfaisant (AS) → Apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant (si BNP et RNP ne peuvent pas être estimés, ou non satisfaisants) ;
- La Limite Supérieure de Sécurité (LSS) → Apport maximal sécurisé par jour sur le long terme, peu susceptible de présenter des effets indésirables.

### A – Vitamine D et calcium

#### 1) Références nutritionnelles

##### ➤ Vitamine D

Les besoins quotidiens en vitamine D sont couverts par deux types d'apports (182) :

- 80% sont apportés par synthèse après exposition solaire : 15 à 20 minutes d'exposition quotidienne sont suffisantes ;
- 20% sont apportés par l'alimentation.

Les aliments riches en vitamine D sont : les poissons gras, l'huile de foie de morue, le jaune d'œuf, certains champignons, les produits laitiers et céréales du petit-déjeuner enrichi(e)s en vitamine D, le chocolat noir, le beurre, les abats et la viande (183).

Selon l'ANSES (183), la RNP de la vitamine D est de 15 µg par jour pour les adultes. Il semble pourtant que la majorité des français n'en aient pas un apport suffisant.



De plus, la LSS chez les adolescents et les adultes est de 100 µg (181).

Il faut savoir qu'1 mg correspond à 40 000 UI de vitamine D.

Attention cependant au risque d'excès de consommation de vitamine D (notamment avec des suppléments), qui entraînerait une hypercalcémie, responsable de la calcification de certains tissus, avec de potentielles conséquences cardiaques et rénales. D'autres symptômes moins spécifiques et moins graves peuvent être le signe d'un surdosage : céphalées, nausées, vomissements, perte de poids, fatigue (183).

### ➤ Calcium

Le calcium est nécessaire dans de nombreux mécanismes physiologiques, notamment l'excitabilité neuromusculaire, la contraction musculaire, la libération d'hormones, l'activation de certaines enzymes etc.

Les aliments les plus riches en calcium sont les produits laitiers, les légumineuses et fruits à coque, les produits céréaliers, les fruits de mer, certains légumes-feuilles, et certaines eaux (voir leur composition) (184).

D'après l'ANSES, le RNP du calcium varie légèrement selon l'âge :

- 1150 mg par jour pour les adolescents,
- 1000 mg par jour pour les femmes entre 18 et 24 ans,
- 950 mg après 25 ans.

La LSS est, elle, à 2500 mg par jour pour toutes les populations (181).

Comme pour la vitamine D, un excès de calcium peut entraîner des effets indésirables dose-dépendants.

Parmi eux, on retrouve une calciurie, avec la formation de calculs rénaux ; mais aussi dans les cas les plus importants, une calcification des tissus (rein, cœur) (184).

## 2) Etudes

Certaines études rapportent que les taux sériques de calcium et de vitamine D pourraient être liés à la gravité / à l'intensité de la dysménorrhée (185,186), tandis que d'autres n'ont pas trouvé de lien (185).

De même pour le syndrome prémenstruel, les données ne sont pas homogènes concernant le lien avec les taux sériques de vitamine D et de calcium.

Une étude compare les taux sériques de vitamine D chez des femmes atteintes ou non de syndrome prémenstruel et conclue à une fourchette significativement plus faible des concentrations sériques de vitamine D dans le groupe SPM (187).

De plus, une revue systématique nous dit que de faibles taux sériques de calcium et de vitamine D pendant la phase lutéale entraînerait une augmentation de l'incidence ou une exacerbation des symptômes du SPM (182).

D'autres n'établissent pas de lien entre les deux (188,189).

Les rôles d'une supplémentation en calcium et en la vitamine D dans la prise en charge de la dysménorrhée ont été évalués par une revue systématique comprenant 17 études (seuls, en association, en comparaison avec d'autres suppléments ou un placebo) (185).

Dans l'ensemble, les résultats de cette revue montrent que des apports supplémentaires en vitamine D et/ou en calcium pouvaient réduire la gravité de la dysménorrhée.

En effet, les 5 études évaluant la prise de vitamine D à différentes doses ont conclu à la réduction de la gravité de la dysménorrhée. Tandis qu'une prise de vitamine D en parallèle de la prise d'analgésiques permettait une récupération plus rapide et donc une diminution de la consommation de ces analgésiques.

Les rôles d'une supplémentation en calcium et en la vitamine D dans la prise en charge du syndrome prémenstruel ont été évalués par une revue systématique comprenant 28 études (182).

Les différentes études comprises dans la revue ont utilisé des suppléments à différents dosages (de 200 UI par jour à 50 000 UI par semaine de vitamine D ; de 500 mg à 2 fois 600 mg par jour de calcium), seuls ou en association. Après supplémentation, la gravité moyenne et le nombre de symptômes ont globalement diminué.

Une autre revue systématique (190) a étudié uniquement l'effet du calcium dans le SPM. Sur les 7 études interventionnelles incluses (avec des suppléments calciques de 500 mg à 1200 mg par jour), une seule n'a pas trouvé de résultat en faveur du calcium.

### **3) Modes d'action**

De faibles niveaux de calcium sanguin entraînent une augmentation des spasmes et des contractions du muscle utérin (par tétanie) (185).

La vitamine D possède différents mécanismes d'action (185,191,192) :

- Elle contribue à une bonne absorption intestinale du calcium. Ainsi, un faible taux de vitamine D entraîne une diminution d'absorption calcique.
- Elle a un rôle anti-inflammatoire par diminution de la production de prostaglandines, en réduisant l'expression de COX2.
- Elle a un impact sur la fluctuation des hormones stéroïdes, et sur l'activité de certains neurotransmetteurs (implication probable dans le SPM).

On manque cependant de données sur la réelle efficacité de cette supplémentation (non uniformité des résultats des études), ainsi que sur les taux à partir desquels la vitamine D et le calcium sont efficaces dans l'amélioration de la dysménorrhée ou du syndrome prémenstruel (192).

## **B – Magnésium / vitamine B6**

### **1) Références nutritionnelles**

Le magnésium est un minéral impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques (des tissus osseux, musculaires, cardiaques et nerveux), métaboliques (glucides et lipides) et enzymatiques.

La vitamine B6 permet notamment une meilleure absorption du magnésium. Ils sont retrouvés dans les mêmes aliments, possèdent des effets équivalents, et synergiques.

Selon l'ANSES (181), les références nutritionnelles en magnésium sont :

- Une LSS de 250 mg/jour pour tous (à nuancer car l'AS peut être supérieur) ;
- Un AS différent en fonction de l'âge :
  - o De 11 à 14 ans : 265 mg/jour,
  - o De 15 à 17 ans : 225 mg/jour,
  - o A partir de 18 ans : 300 mg/jour.

Les principales sources alimentaires sont : les oléagineux, les légumes à feuille vertes et légumineuses, le chocolat noir, les céréales complètes, les mollusques et crustacés, certaines eaux minérales (181,193).

Le magnésium est sans danger et plutôt bien toléré à des doses normales, mais peut provoquer des effets indésirables à doses élevées (193) : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), soif, hypotension, somnolence, faiblesse musculaire, dépression respiratoire (pouvant aller dans des cas extrêmes jusqu'au coma et à la mort).

La supplémentation doit être surveillée ou limitée si certains médicaments ou pathologies sont associés (193) :

- Médicaments réduisant l'excrétion urinaire du magnésium ;
- Médicaments dont l'absorption est perturbée par le magnésium ;
- Patientes atteintes d'insuffisance rénale, en raison de son élimination rénale.

## 2) Etudes

Plusieurs études ont mis en avant le rôle potentiel du magnésium dans la prise en charge des symptômes de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel.

Les résultats des études ne sont pas homogènes, et d'autres études sont nécessaires pour avoir des certitudes sur l'efficacité du magnésium.

Selon plusieurs études, il ne semble pas y avoir de différence significative de concentrations sériques de magnésium entre les patientes témoins, dysménorrhéiques ou atteintes de SPM (186,187). Une étude (194) montre des taux légèrement inférieurs chez les patientes SPM, mais dont les valeurs restent normales.

Une revue de la littérature sur le magnésium en pratique gynécologique (195) suggère, sans preuve formelle, que la supplémentation est efficace dans la prévention et le soulagement de la dysménorrhée, de la migraine menstruelle et du syndrome prémenstruel.

### ➤ Dysménorrhée

Une méta-analyse de 2020 incluant 16 études, dont une sur le magnésium, porte sur l'effet des micronutriments sur la douleur dysménorrhéique (192).

L'étude incluse qui a étudié le magnésium est un essai contrôlé randomisé en double aveugle qui permet d'établir une comparaison entre placebo, calcium seul ou association calcium / magnésium.

Les résultats sont meilleurs avec une double supplémentation calcium / magnésium.

Une autre étude (186) intervient avec une supplémentation de 200 mg de citrate de magnésium par jour pendant les menstruations, pendant 3 cycles consécutifs.

Une évaluation de la douleur par EVA est réalisée avant et après traitement, et on effectue une comparaison avec un contraceptif oral.

Après traitement, on voit une diminution significative de la valeur de l'EVA, ainsi que de la consommation d'analgésiques.

Cependant, les effets du contraceptif oral restent supérieurs à ceux du magnésium.

➤ Syndrome prémenstruel

Une revue systématique de 2017 sur l'effet du magnésium sur le stress et l'anxiété (196) a inclus 7 études sur le SPM, parmi lesquelles :

- 3 études n'ont pas trouvé d'amélioration de l'anxiété liée à la supplémentation ;
- 4 études ont trouvé des effets positifs sur les symptômes d'anxiété prémenstruelle (tension nerveuse, irritabilité, anxiété, sautes d'humeur...) :
  - Comparaison de suppléments : 200 mg d'oxyde de magnésium / 50 mg de vitamine B6 seule / association des deux / placebo ;
  - 250 mg de magnésium pendant 3 cycles : diminution du score MDQ ;
  - 250 mg de magnésium seuls / associés à la vitamine B6 / placebo ;
  - 360 mg d'acide pyrrolidone carboxylique de magnésium / placebo : diminution des symptômes d'affect négatifs sur le questionnaire MDQ.

On voit un effet positif potentiel de la supplémentation en magnésium sur les symptômes d'anxiété liés au SPM, qu'il soit isolé ou associé à la vitamine B6 (de manière plus importante dans certaines études).

### 3) Modes d'action

Pour la dysménorrhée, les mécanismes probablement responsables sont (186,197) :

- Antagonisme des canaux calciques (le magnésium étant un antagoniste naturel du calcium),
- Vasodilatation,
- Inhibition de la biosynthèse de prostaglandines PGF2,
- Effet relaxant musculaire et tocolytique (diminue les contractions utérines),
- Effet analgésique central (dont le rôle semble moins important dans la dysménorrhée) par antagonisme des récepteurs NMDA, ce qui régule l'entrée de calcium et empêche l'activation des neurones nociceptifs centraux.

Concernant les troubles de l'humeur liés au syndrome prémenstruel, le magnésium semble moduler l'anxiété de différentes manières également (196) :

- Modulation de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.  
Le stress augmente l'excrétion urinaire de magnésium. Le manque de magnésium active cet axe endocrinien, entraînant des réponses pour faire face à ce stress, dont l'augmentation de l'anxiété : c'est un cercle vicieux.  
Une supplémentation en magnésium limite l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, ce qui diminue les réponses endocriniennes centrale (ACTH) et périphérique (cortisol), et une modération de la réponse au stress.
- Modulation de l'activité des neurotransmetteurs excitateur (glutamate) et inhibiteur (GABA) du SNC impliqués dans les troubles anxieux :
  - Il réduit l'hyperexcitabilité neuronale, ce qui inhibe l'activité des récepteurs NMDA, et donc l'action du glutamate ;
  - Il est important pour l'activité des récepteurs mGluR essentiels à :
    - La modulation de l'activité glutamatergique,
    - La sécrétion et libération présynaptique de glutamate,
    - L'activité du système GABAergique,
    - La régulation du système neuroendocrinien ;
  - Il augmente la disponibilité du GABA, et il diminue la libération présynaptique du glutamate.

## **C – Acides gras oméga-3**

### **1) Définition et besoins en oméga-3**

Les acides gras oméga-3 sont des acides gras dits essentiels, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas être synthétisés par le corps humain, et nécessitent donc un apport alimentaire (198). Les acides gras oméga-3 peuvent aussi s'avérer intéressants dans la prise en charge nutritionnelle des douleurs de règles et du syndrome prémenstruel.

Parmi les acides gras essentiels, on retrouve également les oméga-6, dont le précurseur principal est l'acide linoléique (LA). Le rapport oméga-6 / oméga-3 est

idéalement de 4/1. Actuellement, ce rapport est beaucoup trop élevé dans la population.

Les acides gras oméga-3 sont au nombre de trois (198,199).

L'acide alpha-linolénique (ALA), dont l'apport doit représenter 1% de l'apport énergétique journalier, est lui-même précurseur des deux autres.

On retrouve ensuite l'acide eicosapentaénoïque (EPA) ainsi que l'acide docosahexaénoïque (DHA), dont les apports journaliers nécessaires sont de 250mg chacun. Ce dernier devant également être apporté par l'alimentation en raison d'une trop faible conversion de l'ALA en DHA pour satisfaire les besoins.

Avant d'évoquer la supplémentation, les aliments riches en oméga-3 sont (198) :

- Issus des végétaux terrestres : noix, huile de colza, de soja, de lin... Ils contiennent essentiellement de l'ALA ;
- Issus d'animaux marins : les poissons gras et l'huile de poisson, qui sont d'excellentes sources en EPA et DHA ;
- Issus d'animaux terrestres : viandes, œufs, produits laitiers. Ce sont ces derniers qui sont consommés en majorité dans les régimes occidentaux, malgré des teneurs moins importantes que les autres catégories.

## 2) Etudes

### ➤ Dysménorrhée

Une revue systématique et méta-analyse sur les acides gras poly-insaturés dans la prise en charge de la douleur chronique (y compris la dysménorrhée) (200) nous rend un avis positif sur la consommation d'acides gras oméga-3.

Malgré les résultats non convaincants des cinq études observationnelles (une seule relate une association entre douleur et consommation d'oméga-3), les études interventionnelles montrent que la supplémentation en AGPI (acides gras poly-insaturés), et surtout en oméga-3 (seul sous-groupe dont l'association est démontrée), diminue le risque de toutes les maladies douloureuses étudiées (sauf mastalgies).



L'effet observé semble le plus important dans les études chez les femmes dysménorrhéiques (4 études sur 43).

Selon cette revue, il semblerait que l'effet soit plus fort pour une supplémentation à faible dose ( $\leq 1.35\text{g}$  / jour) et sur une période d'intervention courte ( $\leq 3$  mois).

D'autres études mettent en avant les bénéfices des acides gras oméga-3 dans les douleurs menstruelles :

- Hosseinlou et al. (201) ont conclu que l'intensité et la durée des douleurs étaient significativement diminuées dans les 3 groupes avec supplémentation (vitamine B1 (100mg/jour) / perle d'huile de poisson (500mg/jour) / association des deux) par rapport au groupe placebo.
- Deutch et al. (202) ont aussi évalué différentes supplémentations (huile de poisson / huile de poisson + vitamine B12 / huile de phoque). Par rapport au placebo, tous les groupes ont vu une diminution des symptômes et des répercussions sur la vie quotidienne, mais avec une significativité plus élevée pour la supplémentation concomitante huile de poisson et vitamine B12.
- Sadeghi et al. (203) ont eux aussi évalué différents compléments (300mg/jour d'oméga-3 / 200UI/jour de vitamine E / association des deux) en comparaison à un placebo. Toutes les supplémentations ont, là aussi, soulagé efficacement les douleurs menstruelles, mais avec un effet plus important pour la combinaison oméga-3 + vitamine E.

➤ Syndrome prémenstruel

Les acides gras oméga-3 semblent également entraîner un bénéfice dans le traitement du SPM. En effet, deux études ont comparé les effets des oméga-3 (respectivement à 1 g d'huile de poisson (204) ou à 2 g d'oméga-3 (205)) à un placebo. Les résultats de ces deux études semblent cohérents avec ceux de la méta-analyse réalisée par Mohammadi et al. en 2022 (206).

Ces résultats indiquent qu'une supplémentation en acides gras oméga-3 pourrait réduire la gravité du SPM, notamment les symptômes psychiatriques (dépression, nervosité, anxiété, manque de concentration) et somatiques (ballonnements, maux de tête, sensibilité mammaire).

Cependant, on observe une amélioration des symptômes également avec le placebo dans une des études, ainsi qu'une hétérogénéité des résultats dans la méta-analyse. Ces résultats doivent donc être pris avec précaution.

Ici, les effets semblent meilleurs avec une durée de traitement plus longue.

### **3) Modes d'action**

Comme décrit précédemment, les acides gras oméga-6 sont également des acides gras essentiels. Ils sont nécessaires, mais à l'origine de la production d'acide arachidonique, donc de la cascade inflammatoire. Ils sont apportés par l'alimentation en quantité trop importante par rapport aux oméga-3, ce qui génère un mauvais équilibre oméga-6 / oméga-3, et une inflammation plus importante notamment.

En effet, les médiateurs inflammatoires (eicosanoïdes tels que prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes) sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique (dont le précurseur est l'acide linoléique LA).

Les acides gras oméga-3 EPA et DHA (200) :

- Inhibent la voie de l'acide arachidonique (donc diminution de la production d'eicosanoïdes et d'autres cytokines inflammatoires) ;
- Permettent la synthèse de leucotriènes à faible potentiel inflammatoire (ce qui antagonise les médiateurs dérivés de l'acide arachidonique) ;
- Donnent naissance à des molécules anti-inflammatoires puissantes : les résolvines, qui exercent une action antalgique.

## **D – Autres**

### ➤ Vitamine E

La vitamine E (tocophérols) possède un pouvoir antioxydant, d'autant plus si elle est associée à d'autres antioxydants. De plus, elle supprime l'activité de la phospholipase A2 et de la COX, ce qui inhibe la production de prostaglandines. Dans un même temps, cela favorise l'action de la prostacycline, entraînant vasodilatation et relaxation

musculaire (104). L'ANSES lui attribue un apport satisfaisant AS de 10 mg/jour chez les jeunes filles, puis de 8 mg/jour entre 15 et 17 ans, et enfin de 9 mg/jour chez les femmes adultes. Les aliments qui en contiennent le plus sont certaines huiles végétales, l'huile de foie de morue et certains fruits à coque (181).

Concernant la dysménorrhée, les résultats d'une méta-analyse incluant huit articles (207) ont montré que la supplémentation en vitamine E (entre 100 et 400 UI/jour) réduisait significativement l'intensité moyenne de la dysménorrhée après un et deux mois de traitement par rapport au placebo. Grâce à ses propriétés antioxydantes, la vitamine E inhibe la libération d'acide arachidonique et donc la formation de prostaglandines. Comme citée précédemment, une étude a établi de meilleurs résultats avec une double supplémentation vitamine E / oméga-3 que chacun utilisé seul (203). On pourrait expliquer ceci par l'effet antioxydant de la vitamine E sur la peroxydation lipidique, empêchant donc la dégradation des oméga-3.

Quelques études ont également étudié la supplémentation en vitamine E sur les symptômes prémenstruels. Une supplémentation en  $\gamma$ -tocophérol, à 360 mg/jour pendant 7 jours (en phase lutéale) semble avoir réduit certains symptômes du SPM, notamment ceux liés à la rétention d'eau (208). Une autre étude a étudié les suppléments en vitamine D, E et placebo et a remarqué une diminution du score lié au SPM dans les trois groupes, mais pas de différence significative entre eux (209).

Aucun effet secondaire grave, et peu d'effets indésirables ont été rapportés après supplémentation en vitamine E.

D'autres études restent néanmoins nécessaires à l'établissement de conclusions quant à l'efficacité d'une supplémentation en vitamine E, que ce soit pour traiter la dysménorrhée ou le SPM.

#### ➤ Zinc

Le zinc est un oligoélément intervenant dans de nombreuses réactions cellulaires. Il a un rôle antioxydant et anti-inflammatoire. On le retrouve dans l'alimentation : les

viandes, abats, fromages, légumineuses, poissons et fruits de mer. L'ANSES a fixé une LSS à 18 mg/jour chez les adolescentes de 11 à 14 ans, puis à 22 mg/jour de 15 à 17 ans, et enfin de 25 mg/jour chez la femme adulte (181).

Il semblerait que le zinc dispose d'un potentiel antioxydant et anti-inflammatoire. En effet, des études *ex vivo* suggèrent qu'une supplémentation en zinc permettrait de diminuer l'activité des COX2, et ainsi diminuerait la synthèse des prostaglandines. Ces deux propriétés permettent une amélioration de la microcirculation endométriale.

Concernant la dysménorrhée, un article a rassemblé les résultats de 10 études sur la supplémentation en zinc chez les femmes dysménorrhéiques (210).

Celle-ci se faisait sur 3 à 6 jours, en commençant avant ou pendant le cycle menstruel, à des doses très différentes pouvant aller de 20 à 126 mg/jour, ceci généralement répété pendant 2 à 3 cycles. Les 10 études ont montré un soulagement, une diminution de l'intensité douloureuse dès le premier cycle, mais de manière plus significative lors des cycles suivants. Ceci a été vérifié quelle que soit la dose administrée, et il n'y a pas eu d'effet indésirable de relevé.

Une d'entre elles a montré que le soulagement de la douleur était plus important avec une association du zinc avec l'acide méfénamique, qu'avec l'AINS seul.

Les données concernant le syndrome prémenstruel sont moins nombreuses.

Ce même article évoque le potentiel rôle du zinc dans le SPM, avec des concentrations sériques en zinc plus faibles lors de la phase lutéale chez les femmes atteintes de SPM par rapport aux femmes témoins.

### ➤ Vitamine B1

La vitamine B1, ou thiamine, est une vitamine hydrosoluble dont les références nutritionnelles sont exprimées par l'ANSES en fonction de l'énergie consommée, soit un BNM de 0.072 mg/MJ et un RNP de 0.1 mg/MJ. Les sources alimentaires sont les produits contenant des céréales complètes, la viande (surtout le porc) et les oléagineux (181).

La vitamine B1 peut notamment agir en restaurant ses propres stocks, et donc en diminuant les effets liés à une carence éventuelle : crampes musculaires, fatigue, diminution de la tolérance à la douleur (104).

La méta-analyse (192) évaluant différents nutriments dans le soulagement de la douleur de dysménorrhée a relevé deux essais cliniques. L'un comparait la vitamine B1 à l'ibuprofène, et n'a pas signalé de différence significative entre les deux groupes. L'autre, citée précédemment, a comparé la vitamine B1 (à 100 mg/jour) à des capsules d'huile de poisson, à l'association des deux et à un placebo. Toutes les interventions ont entraîné une diminution de la douleur (201).

La vitamine B1 pourrait avoir une action sur le système neuro-musculaire notamment (cofacteur de nombreuses réactions).

Quant à son action sur le SPM, elle a été évaluée par un essai (211). La supplémentation était de 100 mg de vitamine B1 matin et soir pendant une semaine avant la date supposée des règles (pendant la phase lutéale, durant laquelle les symptômes du SPM sont les plus sévères), pendant trois cycles consécutifs. Deux comparaisons ont été réalisées : avant et après intervention, et avec un placebo. La gravité globale des symptômes physiques et mentaux a été diminuée de manière significative.

Ceci peut s'expliquer par sa fonction de coenzyme dans les métabolismes des glucides et des acides aminés, ces deux derniers pouvant être impliqués dans la physiopathologie du SPM. De plus, certaines études ont montré l'efficacité de la vitamine B1 dans certains symptômes du SPM :

- La diminution de la dépression, du stress, de l'anxiété de la douleur, de la fatigue et des troubles du sommeil ;
- L'amélioration de la circulation sanguine, et de la qualité de vie.

Sur la base des données à notre disposition, la supplémentation en vitamine B1 ne semble pas entraîner d'effets indésirables.

Les données sur la prise de vitamine B1 dans la dysménorrhée et le syndrome prémenstruel sont peu nombreuses et nécessitent d'être approfondies.

➤ Autres : Vitamine K, Bore, ...

La méta-analyse réalisée par Seai Ghare Naz et al. (192) a sélectionné un essai clinique étudiant la vitamine K, et un essai clinique étudiant le bore dans la prise en charge de la dysménorrhée. On manque cependant de données pour pouvoir attester de leur réelle efficacité.

Le premier a montré une réduction significative de la sévérité de la douleur lors de l'administration de vitamine K3 (qui n'est pas celle utilisée en Europe), au niveau d'un certain point d'acupuncture, par rapport à une injection saline au même point et à une injection de vitamine K3 en intra-musculaire. La douleur était réduite dans les trois groupes de manière significative, mais l'injection de vitamine K3 au niveau du point d'acupuncture s'est avérée optimale (de manière significative) (212).

Le second affirme qu'une supplémentation en bore (à 10 mg/jour, pendant 5 jours entre J-2 et J+2 avec J0 premier jour du cycle, pendant 2 cycles consécutifs) peut réduire la gravité et la durée des douleurs menstruelles, grâce à de potentiels effets anti-inflammatoires (213).

## V – Présentation de compléments alimentaires

### ➤ Confort menstruel – Règles douloureuses (Naturactive)



*Figure 15 : Illustration du complément alimentaire « Confort menstruel – Règles douloureuses » de la gamme Naturactive du laboratoire Pierre Fabre (214)*

Selon une étude menée par Pierre Fabre en conditions d'usage en 2020 chez 91 femmes dysménorrhéiques, 93% des utilisatrices déclarent ressentir une amélioration des symptômes en moins d'une heure, avec une action sur la douleur du bas-ventre, du dos, les maux de tête et la fatigue.

*Tableau 10 : Composition du complément alimentaire « Confort menstruel – Règles douloureuses »*

	Pour 1 gélule	Pour 3 gélules
Extrait sec concentré bio de Grande Camomille	90 mg	270 mg
Extrait sec concentré bio d'Achillée Millefeuille	≈ 166 mg	500 mg

Ce complément alimentaire se présente sous forme de gélules, administrées par voie orale, ayant pour mode de prise :

- 1 gélule, la veille ou le premier jour des menstruations,
- 1 à 3 gélules par jour (en une prise), en fonction de l'intensité des symptômes au cours des menstruations.

Ce complément alimentaire est réservé à l'enfant de plus de 12 ans et à l'adulte.

Il est déconseillé chez les femmes sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ainsi qu'en cas d'allergie aux astéracées (les deux plantes faisant partie de cette famille botanique).

➤ Ergyonagre (Nutergia)



*Figure 16 : Illustration du complément alimentaire « Ergyonagre » du laboratoire Nutergia (215)*

Les deux ingrédients composant *Ergyonagre* ont été détaillés précédemment.

Il s'agit de l'huile d'onagre, dont les bienfaits découlent de sa richesse en oméga-6 anti-inflammatoires : l'acide gamma-linolénique. Cette huile vierge est obtenue par première pression à froid (pression mécanique des graines), ce qui est un gage de qualité. Pas de procédés dénaturant les acides gras (chaleur, raffinage, concentration des huiles) : ses propriétés resteront intactes ; ni de résidus de pesticides.

Le deuxième ingrédient est la vitamine E, sous forme de D-alpha-tocophérol, dont les propriétés sont également exploitées.

*Tableau 11 : Composition du complément alimentaire « Ergyonagre »*

	Pour 1 gélule	Pour 3 gélules
Huile d'onagre vierge	500 mg	1 500 mg
Dont GLA (Acide Gamma-Linolénique)		135 mg
Vitamine E	15 mg	30 mg



L' *Ergyonagre* possède deux allégations : l'équilibre féminin lors des cycles menstruels, et la beauté de la peau.

Il sera administré par voie orale, à raison de 2 à 3 capsules par jour à prendre au cours des repas. Le laboratoire Nutergia précise cependant que l'effet bénéfique est obtenu pour une consommation de 6000 mg d'huile d'onagre.

➤ *Gattilier – Grande Camomille – Huile d'onagre (Arkopharma)*



*Figure 17 : Illustrations de trois compléments alimentaires Arkopharma ayant pour allégation le confort prémenstruel : Gattilier – Grande Camomille – Huile d'onagre (216–218)*

Pour la production de ses Arkogélules®, le laboratoire Arkopharma a eu recours à l'agriculture biologique. Comme le veut la réglementation, les ingrédients sont d'origine naturelle, et leur production n'a pas engendré d'utilisation de pesticides ni d'OGM.

Les gélules et capsules sont 100% d'origine végétale :

- Les gélules sont composées d'un dérivé de cellulose,
- Les capsules (ex : huile d'onagre) sont composées d'amidon modifié, de glycérol, et de gélifiant (carraghénanes).

Pour tout complément alimentaire, Arkopharma précise que :

- Il faut respecter la dose journalière recommandée (ne pas la dépasser) ;
- Un complément alimentaire ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée, et à un mode de vie sain ;
- Il ne faut pas le laisser à portée des jeunes enfants ;
- La conservation se fait à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

### **Gattilier Arkopharma** (216) :

Comme décrit précédemment, le Gattilier contribue au bien-être féminin, et notamment à la réduction des désagréments liés au syndrome prémenstruel, en rétablissant un équilibre hormonal.

La posologie recommandée est d'une gélule par jour au cours du repas.

Une gélule contient 95 mg de poudre de fruit de Gattilier. A cela est ajoutée de la farine de riz BIO (*Oryza sativa*). Nous ne disposons malheureusement pas de l'équivalence en baies séchées (pour rappel, l'EMA préconise l'équivalent de 28 à 52mg de baies séchées).

Les recommandations d'usage sont les mêmes que citées antérieurement, à savoir :

- Réservé à l'adulte ;
- Ne pas l'utiliser chez la femme enceinte ou allaitante (action sur la prolactine) ;
- A éviter chez les femmes avec des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein hormono-dépendant (action hormonale).

### **Grande Camomille Arkopharma** (217) :

Le laboratoire Arkopharma présente la Grande Camomille comme une plante relaxante lors de la période prémenstruelle, recommandée pour un bien-être féminin.

La posologie recommandée est de 3 gélules par jour au cours du repas. Trois gélules contiennent 780 mg de poudre des parties aériennes de Grande Camomille.

La méta-analyse étudiée dans la partie phytothérapie évoquait une posologie journalière de Grande Camomille de 100 à 300 mg, jusqu'à 4 fois par jour. Ici, Arkopharma propose 780 mg par jour, soit 260 mg de Grande Camomille, 3 fois par jour. Les données sont cohérentes.

De même, les recommandations d'usage coïncident avec celles citées auparavant :

- Réservé à l'adulte ;
- Non recommandé en cas de grossesse ou allaitement (manque de données) ;
- Prudence en cas de traitement anticoagulant : surveillance de l'INR notamment.

### **Huile d'onagre Arkopharma (218) :**

Encore une fois, ce complément alimentaire est présenté comme favorisant le confort féminin pendant la période prémenstruelle, ici grâce à sa richesse en acides gras polyinsaturés.

La posologie recommandée est de 3 capsules en une seule prise au moment du repas, pendant 10 jours par cycle (pendant la phase lutéale). Trois capsules contiennent 1500 mg d'huile de graine d'onagre, équivalant à 138 mg de GLA et 990 mg de LA.

Comme déterminée précédemment, la posologie maximale est de 6 g d'huile d'onagre à répartir en 3 prises. Cependant, on retrouve une dose équivalente d'huile d'onagre entre les compléments alimentaires qui en contiennent (*cf Ergyonagre*).

Les recommandations d'usage sont moins restrictives :

- Réservé à l'adulte et aux enfants de plus de 12 ans ;
- Ne pas utiliser pendant la grossesse et l'allaitement.

## VI – Thérapies alternatives

### A - La chaleur

La thermothérapie dans le traitement de la douleur menstruelle consiste en l'application de chaleur sur le bas-ventre grâce à un patch thermique adhésif, une bouillotte chaude, une ceinture menstruelle, une douche chaude, etc...

Une méta-analyse (88) prouve ainsi son efficacité, avec une amélioration modérée de l'intensité de la douleur, comparativement à des gélules ou patchs placebo, ou à une absence de traitement.

Les 6 essais contrôlés randomisés inclus dans une autre méta-analyse (219) concluent également à l'efficacité (plus ou moins importante) de la thermothérapie par rapport au traitement placebo non chauffé ou à un traitement analgésique.

Certaines études montrent même un effet comparable, voire supérieur, de la chaleur par rapport respectivement à l'ibuprofène et au paracétamol (220,221).

Différents mécanismes d'action seraient évoqués (88,219) :

- Augmentation du flux sanguin dans la région abdominale par vasodilatation, permettant une meilleure oxygénation du myomètre et une dilution des prostaglandines sanguines ;
- Diminution de la tension musculaire des muscles abdominaux ;
- Activation des thermorécepteurs locaux, ce qui permet d'inhiber les signaux de douleur simultanés allant jusqu'au cerveau.

Cependant, cette pratique possède des inconvénients (88) :

- Son utilisation se limite au moment des douleurs ;
- Il est difficile de maintenir une chaleur satisfaisante pendant toute la durée des menstruations douloureuses ;
- Elle est possiblement moins efficace chez les femmes avec un tissu adipeux abdominal important, car la graisse est un isolant thermique.

## B – Acupuncture / Acupression

L'acupuncture est une pratique de soin non conventionnelle (ou médecine alternative) issue de la tradition médicale chinoise. Elle consiste en la stimulation de « points d'acupuncture » traditionnellement par l'implantation d'aiguilles (222). (Celle-ci peut se faire par d'autres moyens : pression (acupression), application de ventouse, d'aimants (acupuncture magnétique), utilisation de laser (acupuncture laser)).

L'acte d'acupuncture est considéré comme un acte médical. Il ne peut donc être pratiqué que par un médecin ou une sage-femme dans notre cas.

Les risques d'effets indésirables par l'acupuncture classique sont très rares. Le plus grave est le risque infectieux. On note aussi la douleur locale au moment de l'insertion de l'aiguille, un léger saignement, une petite ecchymose *a posteriori*.

Beaucoup d'indications sont revendiquées, mais l'efficacité est rarement démontrée.

L'acupuncture est basée sur la stimulation des fibres nerveuses, ainsi qu'une modulation des récepteurs liés aux endorphines et à la sérotonine notamment, qui agissent potentiellement dans la physiopathologie des dysménorrhées (104).

Certaines revues et méta-analyse suggèrent une efficacité de l'acupuncture ou de l'acupression dans la prise en charge de la dysménorrhée (notamment en réduisant les douleurs menstruelles ainsi que les symptômes associés).

Cependant, la plupart des essais réalisés comporte un risque de biais trop important.

Une revue Cochrane de 2016 (223) a inclus 42 ECR, qui comparaient l'acupuncture ou l'acupression à un groupe placebo (simulation), à un médicament type AINS, ou à l'absence de traitement. La conclusion est qu'il n'y a pas assez de preuves pour pouvoir conclure de façon certaine à l'efficacité de cette méthode dans la prise en charge de la dysménorrhée.

## C – Neurostimulation électrique transcutanée TENS

La neurostimulation électrique transcutanée (ou TENS, pour Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) consiste à envoyer, grâce à des électrodes placées sur la peau, de petites impulsions électriques (à différentes fréquences et intensités) vers un nerf spécifique dans le but de modifier la transmission neuronale et d'empêcher le signal de la douleur de parvenir jusqu'au cerveau (224).

Les appareils de neurostimulation électrique transcutanée sont portables, utilisables en clinique, comme à domicile. Ils sont réglables (225) :

- TENS à basse fréquence (ou TENS de type acupuncture) : impulsions entre 1 et 4 Hz, à haute intensité et longue durée d'impulsion ;
- TENS à haute fréquence (ou TENS conventionnelle) : impulsions entre 50 et 120 Hz, à faible intensité.

Dans la dysménorrhée, les électrodes peuvent être placées soit sur des sites d'acupuncture traditionnels, ou localement, à l'endroit de la douleur.

La neurostimulation électrique transcutanée exerce son action antalgique par différents mécanismes (104,224):

- Blocage de la transmission nerveuse de la douleur vers le cerveau, ce qui permet une réduction de la perception douloureuse grâce aux impulsions envoyées au niveau des fibres nerveuses sensorielles utérines ;
- Production accrue d'endorphines (hormones naturelles soulageant la douleur) ;
- Amélioration de la circulation sanguine.

Néanmoins, il y a des effets indésirables potentiels à l'utilisation de la TENS (104), tels qu'une raideur musculaire, des migraines, des nausées, une rougeur voire une brûlure de la peau.

Un article de 2002 (225) a recensé de nombreux essais sur la prise en charge de la dysménorrhée par TENS, dont les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Il n'y avait pas de différence entre les interventions concernant l'absentéisme professionnel.

Tableau 12 : Synthèse des résultats des études sur la neurostimulation électrique transcutanée d'un article de Proctor et al. (225)

	Résultats globaux sur la douleur	Résultats secondaires	
		Analgésiques consommés	Effets indésirables
<b>TENS haute fréquence VS placebo</b> (4 essais)	TENS haute fréquence supérieure au placebo	Pas de différence significative	Vibrations musculaires, oppression, maux de tête, rougeur / brûlure légère
<b>TENS basse fréquence VS placebo</b> (3 essais)	Globalement, pas de différence significative. Un seul essai a conclu à la supériorité de la TENS basse fréquence	Consommation inférieure chez les femmes traitées par TENS	Pas d'EI recensé
<b>TENS haute fréquence VS TENS basse fréquence</b> (2 essais)	TENS haute fréquence supérieure à TENS basse fréquence dans une étude. Pas de différence significative dans les 2 autre études, mais tendance à la TENS haute fréquence.	Consommation plus importante avec TENS haute fréquence	Non évalués
<b>TENS VS traitement médical</b> (2 essais)	Ibuprofène supérieure à la TENS (haute fréquence) Pas de différence significative avec le Naproxène	Pas de différence significative	Douleur lors du traitement par TENS

Les résultats des différents essais sont encourageants. Il est cependant nécessaire de réaliser d'autres études sur l'utilisation de la neurostimulation électrique transcutanée afin de pouvoir conclure à une réelle amélioration de la douleur de type dysménorrhée.

## Conclusion

La dysménorrhée et le syndrome prémenstruel sont deux troubles qui touchent une grande partie de la population féminine française, mais aussi mondiale. Ces deux affections peuvent aller de la simple gêne à une altération complète de la vie de la femme, pouvant engendrer des absences professionnelles, ou un isolement social.

Les dysménorrhées primaires touchent essentiellement les jeunes femmes, et la physiopathologie est liée à la fluctuation hormonale, aux médiateurs inflammatoires et à l'hypoxie de l'utérus induite par ces médiateurs. Quant à elles, les dysménorrhées secondaires touchent plutôt les femmes un peu plus âgées, ont différentes causes et sont traitées chacune de façon différente. La physiopathologie du syndrome prémenstruel reste en revanche plus floue, avec différents mécanismes évoqués, parmi lesquels le rôle des hormones sexuelles, ainsi que celui des neurotransmetteurs tels que la sérotonine, semblent importants.

Les médicaments les plus répandus pour traiter la dysménorrhée sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou les médicaments hormonaux, tels que la contraception oestro-progestative. Or, nous avons vu qu'ils pouvaient entraîner des effets indésirables importants (notamment une intolérance digestive pour les AINS, et un risque thrombotique pour les contraceptifs). Ils peuvent également s'avérer inactifs ; ou la femme peut ne pas vouloir de contraception. Ainsi, certains articles ont mis sur la voie d'autres médicaments potentiellement utilisables dans cette indication, sans que celle-ci ne soit admise officiellement, faute d'études et de preuves.

Concernant le syndrome prémenstruel, voire le trouble dysphorique prémenstruel, il n'existe pas de traitement spécifique pour cette indication. Les médicaments employés sont globalement les mêmes que pour traiter les dysménorrhées, auxquels s'ajoutent les anti-dépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Certaines femmes ne veulent pas se voir prescrire de tels traitements médicamenteux. Il existe en effet des alternatives, des méthodes à utiliser en concomitance avec eux.

Malgré des preuves limitées et discutées selon les études, il semble que l'alimentation joue un rôle important. Que ce soit dans les dysménorrhées ou dans le syndrome



préménstruel, les aliments à privilégier sont ceux contenant des fibres ; des acides gras polyinsaturés ; ou encore les produits laitiers. De même pour la pratique d'une activité physique qui semble essentielle, bien que les modalités soient discutables. Enfin, le stress, le sommeil et le tabac peuvent avoir leur rôle à jouer.

En dehors des médicaments, de l'alimentation et du mode de vie, la prise en charge non médicamenteuse trouve toute sa place dans le traitement de la dysménorrhée et du syndrome préménstruel.

On retrouve notamment des suppléments en éléments que l'on pourrait favoriser également dans l'alimentation, mais en quantité bien plus importante : calcium / vitamine D, magnésium, acides gras polyinsaturés par exemple. Des études restent néanmoins nécessaires pour affirmer avec certitude leur efficacité et leur posologie respective conseillée.

Les médecines alternatives comme l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie peuvent être des options intéressantes et efficaces. De très nombreuses plantes et huiles essentielles ont été évoquées dans les articles ; cependant, peu de preuves formelles pour certifier leur efficacité.

Enfin d'autres thérapies alternatives peuvent être envisagées. En premier lieu, l'utilisation de chaleur topique a démontré son efficacité. A côté d'elle, on retrouve principalement l'acupuncture, ou la neurostimulation électrique transcutanée, pour lesquelles beaucoup d'études ont été menées. Néanmoins, cette liste de thérapies alternatives n'est pas exhaustive.

Les différentes options de traitement sont une opportunité dans la prise en charge des troubles menstruels tels que la dysménorrhée et le syndrome préménstruel. Néanmoins, encore aujourd'hui, beaucoup de femmes souffrent de ces maux, sans parvenir à les soulager. C'est pourquoi il serait intéressant d'avoir de nouvelles recherches pour approfondir certaines de nos hypothèses de traitement notamment.

# Bibliographie

1. La vulve [Internet]. IMAGYN. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.imagyn.org/cancers/vagin-vulve/vulve/la-vulve/>
2. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Organes génitaux féminins externes - Problèmes de santé de la femme. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/organes-g%C3%A9nitaux-f%C3%A9minins-externes>
3. Hoare BS, Khan YS. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Female Internal Genitals. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554601/>
4. Uterus | Definition, Function, & Anatomy | Britannica [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/uterus>
5. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Organes génitaux féminins internes - Problèmes de santé de la femme. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/organes-g%C3%A9nitaux-f%C3%A9minins-internes>
6. Le vagin [Internet]. IMAGYN. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.imagyn.org/cancers/vagin-vulve/vagin/le-vagin/>
7. Le col de l'utérus [Internet]. IMAGYN. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.imagyn.org/cancers/col-de-luterus/maladie/le-col-de-luterus/>
8. Trompe de Fallope | Anatomie et fonction | Britannique [Internet]. 2023 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/fallopian-tube>
9. Les ovaires [Internet]. IMAGYN. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.imagyn.org/cancers/ovaire/maladie/les-ovaires/>
10. Gyn&co. Gyn&co. 2016 [cité 19 mars 2023]. Le cycle menstruel féminin : de l'enfance à la ménopause. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/comment-evolue-cycle-menstruel/>
11. Masson E. EM-Consulte. [cité 4 août 2022]. Âge à la ménarche : résultats français de l'étude *Health Behaviour in School-aged Children*. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/256456/age-a-la-menarche-resultats-francais-de-letude-hea>
12. Reis M, Ramiro L, Godeau E, Matos M. Age at menarche in Portuguese adolescent sectional study with HBSC Portuguese survey. *Global Advanced Research Journal of Educational Research and Review*. 17 avr 2016;5:55-62.
13. Jacot M. Troubles du cycle à l'adolescence : une banalité ? *Revue Médicale Suisse*. 2010;5.

14. Gyn&co. Gyn&co. 2016 [cité 19 mars 2023]. Les hormones du cycle menstruel. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/les-hormones-du-cycle-menstruel/>
15. Notions de Base du Cycle Menstruel – Tes Règles [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.yourperiod.ca/fr/normal-periods/menstrual-cycle-basics/>
16. Ménopause – Tes Règles [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.yourperiod.ca/fr/normal-periods/menopause/>
17. Ménopause : à quel âge et quels symptômes ? [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/menopause/symptomes-diagnostic>
18. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 4 août 2022]. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine>
19. Les hormones sexuelles [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.gfmer.ch/Presentations\\_Fr/Hormones\\_sexuelles.htm](https://www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Hormones_sexuelles.htm)
20. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 4 août 2022]. Le cycle menstruel - Problèmes de santé de la femme. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/le-cycle-menstruel>
21. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
22. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2005;34(5):513.
23. Douleurs lors des règles [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/regles-douloureuses/douleurs-regles>
24. Itani R, Soubra L, Karout S, Rahme D, Karout L, Khojah HMJ. Primary Dysmenorrhea: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Updates. Korean J Fam Med. mars 2022;43(2):101-8.
25. Sciences de la vie et de la Terre - première & terminale S - Tâches complexes et évaluation [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.reseau-canope.fr/svt-taches-complexes/chapitre.html?page=tt3st1c1ub>
26. Association EndoFrance [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Qu'est ce que l'Endométriose. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/>
27. comprendre l'Endométriose. :2.

28. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Prise en charge de l'endométriose. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose)
29. Association EndoFrance [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Qu'est que l'Adénomyose ? Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/adenomyose-endometriose/>
30. Types de fibrome et symptômes [Internet]. Fibrome Info France. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://fibrome-info-france.org/fibrome-uterin/types-de-fibrome-symptomes/>
31. Douleurs menstruelles et autres symptômes – Tes Règles [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.yourperiod.ca/fr/abnormal-pain-and-menstrual-bleeding/menstrual-pain-and-other-symptoms/>
32. Facteurs de vigilance [Internet]. Fibrome Info France. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://fibrome-info-france.org/fibrome-uterin/les-causes-du-fibrome/>
33. CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C [Internet]. 2023 [cité 9 avr 2023]. La Chlamydie. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/la-chlamydie>
34. CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C [Internet]. 2023 [cité 9 avr 2023]. La gonorrhée. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/la-gonorrhée>
35. CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C [Internet]. 2020 [cité 9 avr 2023]. Mycoplasma genitalium — introduction à une ITS émergente. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/catie-news/mycoplasma-genitalium-introduction-a-une-its-emergente>
36. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Maladie pelvienne inflammatoire - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%3%A9cologie-et-obst%3%A9trique/vaginite-cervicite-et-maladie-pelvienne-inflammatoire/maladie-pelvienne-inflammatoire>
37. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Syndrome de congestion pelvienne - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%3%A9cologie-et-obst%3%A9trique/troubles-menstruels/syndrome-de-congestion-pelvienne>
38. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Grossesse extra-utérine - Problèmes de santé de la femme. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%3%A8mes-de-sant%3%A9-de-la-femme/complications-de-la-grossesse/grossesse-extra-ut%3%A9rine>
39. Mitsuhashi R, Sawai A, Kiyohara K, Shiraki H, Nakata Y. Factors Associated with the Prevalence and Severity of Menstrual-Related Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 29 déc 2022;20(1):569.

40. Wu L, Zhang J, Tang J, Fang H. The relation between body mass index and primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 20 sept 2022;101(12):1364-73.
41. Faramarzi M, Salmalian H. Association of Psychologic and Nonpsychologic Factors With Primary Dysmenorrhea. *Iran Red Crescent Med J*. août 2014;16(8):e16307.
42. Hoppenbrouwers K, Roelants M, Meuleman C, Rijkers A, Van Leeuwen K, Desoete A, et al. Characteristics of the menstrual cycle in 13-year-old Flemish girls and the impact of menstrual symptoms on social life. *Eur J Pediatr*. 1 mai 2016;175(5):623-30.
43. Association EndoFrance [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Endofrance : Association Française de lutte contre l'Endométriose. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/>
44. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Crampes menstruelles - Problèmes de santé de la femme. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/troubles-menstruels-et-anomalies-du-saignement-vaginal/crampes-menstruelles>
45. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Dysménorrhée - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/dysm%C3%A9norrh%C3%A9>
46. Inserm [Internet]. [cité 23 juin 2022]. #PayeTonCycle : C'est quoi le syndrome prémenstruel? 🧑‍⚕️ · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/payetoncycle-cest-quoi-le-syndrome-premenstruel/>
47. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 21 juin 2022]. Syndrome prémenstruel - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/syndrome-pr%C3%A9menstruel>
48. Gudipally PR, Sharma GK. Premenstrual Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560698/>
49. Negative Mood Is Associated with Diet and Dietary Antioxidants in University Students During the Menstrual Cycle: A Cross-Sectional Study from Guangzhou, China - PMC [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023165/>
50. Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual Syndrome Prevalence and Fluctuation over Time: Results from a French Population-Based Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. janv 2009;18(1):31-9.

51. Graziella. TDPM : la dysphorie prémenstruelle, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. CCD Laboratoire de la Femme®. 2022 [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://laboratoire-ccd.fr/trouble-dysphorique-premenstruel-tdpm/>
52. Questionnaire sur État sans maladie - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04452227>
53. Menstrual Distress Questionnaire - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/menstrual-distress-questionnaire>
54. Hantsoo L, Epperson CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* nov 2015;17(11):87.
55. Puberté : informations et conseils sur les règles [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/puberte/informations-conseils-regles>
56. VIDAL [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Comment réagir en cas de dysménorrhées ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/regles-douloureuses-dysmenorrhées/que-faire.html>
57. Kartal YA, Akyuz EY. The effect of diet on primary dysmenorrhea in university students: A randomized controlled clinical trial. *Pak J Med Sci.* 2018;34(6):1478-82.
58. Barcikowska Z, Wójcik-Bilkiewicz K, Sobierajska-Rek A, Grzybowska ME, Wąż P, Zorena K. Dysmenorrhea and Associated Factors among Polish Women: A Cross-Sectional Study. *Pain Res Manag.* 11 juill 2020;2020:6161536.
59. Shah RS, Christian DS. Association of socio-demographic, dietary and lifestyle factors with Premenstrual Syndrome (PMS) among undergraduate medical students of a tertiary care institute in Ahmedabad, Gujarat. *J Family Med Prim Care.* 30 nov 2020;9(11):5719-24.
60. Fujiwara T. Skipping breakfast is associated with dysmenorrhea in young women in Japan. *Int J Food Sci Nutr.* nov 2003;54(6):505-9.
61. Fujiwara T, Sato N, Awaji H, Sakamoto H, Nakata R. Skipping breakfast adversely affects menstrual disorders in young college students. *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 1 janv 2009;60(sup6):23-31.
62. Fujiwara T, Nakata R. Skipping breakfast is associated with reproductive dysfunction in post-adolescent female college students. *Appetite.* déc 2010;55(3):714-7.
63. Fujiwara T, Ono M, Iizuka T, Sekizuka-Kagami N, Maida Y, Adachi Y, et al. Breakfast Skipping in Female College Students Is a Potential and Preventable Predictor of Gynecologic Disorders at Health Service Centers. *Diagnostics (Basel).* 13 juill 2020;10(7):476.

64. Bajalan Z, Alimoradi Z, Moafi F. Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(3):209-24.
65. Ciebiera M, Esfandyari S, Sibli H, Prince L, Elkafas H, Wojtyła C, et al. Nutrition in Gynecological Diseases: Current Perspectives. *Nutrients.* 2 avr 2021;13(4):1178.
66. Vani K. R, K.S. V, L. S, Kumar V.R. H, A. B. Menstrual Abnormalities in School Going Girls – Are They Related to Dietary and Exercise Pattern? *J Clin Diagn Res.* nov 2013;7(11):2537-40.
67. Abu Alwafa R, Badrasawi M, Haj Hamad R. Prevalence of premenstrual syndrome and its association with psychosocial and lifestyle variables: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Womens Health.* 5 juin 2021;21:233.
68. Onieva-Zafra MD, Fernández-Martínez E, Abreu-Sánchez A, Iglesias-López MT, García-Padilla FM, Pedregal-González M, et al. Relationship between Diet, Menstrual Pain and other Menstrual Characteristics among Spanish Students. *Nutrients.* 12 juin 2020;12(6):1759.
69. Bhuvaneswari K, Rabindran P, Bharadwaj B. Prevalence of premenstrual syndrome and its impact on quality of life among selected college students in Puducherry. *Natl Med J India.* 2019;32(1):17-9.
70. Hashim MS, Obaideen AA, Jahrami HA, Radwan H, Hamad HJ, Owais AA, et al. Premenstrual Syndrome Is Associated with Dietary and Lifestyle Behaviors among University Students: A Cross-Sectional Study from Sharjah, UAE. *Nutrients.* 17 août 2019;11(8):1939.
71. Acikgoz A, Dayi A, Binbay T. Prevalence of premenstrual syndrome and its relationship to depressive symptoms in first-year university students. *Saudi Med J.* nov 2017;38(11):1125-31.
72. Mohebbi M, Akbari SAA, Mahmodi Z, Nasiri M. Comparison between the lifestyles of university students with and without premenstrual syndromes. *Electron Physician.* 25 juin 2017;9(6):4489-96.
73. Nagata C, Hirokawa K, Shimizu N, Shimizu H. Associations of menstrual pain with intakes of soy, fat and dietary fiber in Japanese women. *Eur J Clin Nutr.* janv 2005;59(1):88-92.
74. Fernández-Martínez E, Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML. Lifestyle and prevalence of dysmenorrhea among Spanish female university students. *PLoS One.* 10 août 2018;13(8):e0201894.
75. Monday I, Anthony P, Olunu E, Otohinoyi D, Abiodun S, Owolabi A, et al. Prevalence and Correlation between Diet and Dysmenorrhea among High School and College Students in Saint Vincent and Grenadines. *Open Access Maced J Med Sci.* 30 mars 2019;7(6):920-4.
76. Helbig M, Vesper AS, Beyer I, Fehm T. Does Nutrition Affect Endometriosis? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* févr 2021;81(2):191-9.

77. Abdul-Razzak KK, Ayoub NM, Abu-Taleb AA, Obeidat BA. Influence of dietary intake of dairy products on dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res.* avr 2010;36(2):377-83.
78. Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H, Takeshita A, Shiina M. Fish Consumption and Premenstrual Syndrome and Dysphoric Disorder in Japanese Collegiate Athletes. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* août 2016;29(4):386-9.
79. AlQuaiz A, Albugami M, Kazi A, Alshobaili F, Habib F, Gold EB. Dietary, Psychological and Lifestyle Factors Associated with Premenstrual Symptoms. *Int J Womens Health.* 16 déc 2022;14:1709-22.
80. Gold EB, Bair Y, Block G, Greendale GA, Harlow SD, Johnson S, et al. Diet and lifestyle factors associated with premenstrual symptoms in a racially diverse community sample: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Womens Health (Larchmt).* juin 2007;16(5):641-56.
81. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 janv 2017;2017(1):CD011279.
82. Matthewman G, Lee A, Kaur JG, Daley AJ. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1 sept 2018;219(3):255.e1-255.e20.
83. Armour M, Ee CC, Naidoo D, Ayati Z, Chalmers KJ, Steel KA, et al. Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 sept 2019;2019(9):CD004142.
84. Dehnavi ZM, Jafarnejad F, Kamali Z. The Effect of aerobic exercise on primary dysmenorrhea: A clinical trial study. *Journal of Education and Health Promotion [Internet].* 2018 [cité 27 févr 2023];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791467/>
85. Heidarimoghadam R, Abdolmaleki E, Kazemi F, Masoumi SZ, Khodakarami B, Mohammadi Y. The Effect of Exercise Plan Based on FITT Protocol on Primary Dysmenorrhea in Medical Students: A Clinical Trial Study. *J Res Health Sci.* 24 août 2019;19(3):e00456.
86. Mizuta R, Maeda N, Komiya M, Suzuki Y, Tashiro T, Kaneda K, et al. The relationship between the severity of perimenstrual symptoms and a regular exercise habit in Japanese young women: a cross-sectional online survey. *BMC Womens Health.* 28 mai 2022;22:200.
87. Motahari-Tabari N, Shirvani MA, Alipour A. Comparison of the Effect of Stretching Exercises and Mefenamic Acid on the Reduction of Pain and Menstruation Characteristics in Primary Dysmenorrhea: A Randomized Clinical Trial. *Oman Med J.* janv 2017;32(1):47-53.
88. Armour M, Smith CA, Steel KA, Macmillan F. The effectiveness of self-care and lifestyle interventions in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 17 janv 2019;19:22.



89. Negi P, Mishra A, Lakhera P. Menstrual abnormalities and their association with lifestyle pattern in adolescent girls of Garhwal, India. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(4):804-8.
90. Pearce E, Jolly K, Jones LL, Matthewman G, Zanganeh M, Daley A. Exercise for premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJGP Open*. 4(3):bjgpopen20X101032.
91. Momma R, Nakata Y, Sawai A, Takeda M, Natsui H, Mukai N, et al. Comparisons of the Prevalence, Severity, and Risk Factors of Dysmenorrhea between Japanese Female Athletes and Non-Athletes in Universities. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2022;19(1):52.
92. Jules D. Les besoins en sommeil selon l'âge [Internet]. ISCA. 2015 [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.infosommeil.ca/les-besoins-en-sommeil/>
93. He H, Yu X, Chen T, Yang F, Zhang M, Ge H. Sleep Status and Menstrual Problems among Chinese Young Females. *Biomed Res Int*. 25 oct 2021;2021:1549712.
94. Al-Husban N, Odeh O, Dabit T, Masadeh A. The Influence of Lifestyle Variables on Primary Dysmenorrhea: A Cross-Sectional Study. *Int J Womens Health*. 13 avr 2022;14:545-53.
95. Jehan S, Auguste E, Hussain M, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A, Gupta R, et al. Sleep and Premenstrual Syndrome. *J Sleep Med Disord*. 2016;3(5):1061.
96. Nowakowski S, Meers J, Heimbach E. Sleep and Women's Health. *Sleep Med Res*. 2013;4(1):1-22.
97. Aşçı Ö, Gökdemir F, Kahyaoğlu Süt H, Payam F. The Relationship of Premenstrual Syndrome Symptoms with Menstrual Attitude and Sleep Quality in Turkish Nursing Student. *J Caring Sci*. 1 sept 2015;4(3):179-87.
98. Cheng SH, Shih CC, Yang YK, Chen KT, Chang YH, Yang YC. Factors associated with premenstrual syndrome — A survey of new female university students. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2013;29(2):100-5.
99. Rafique N, Al-Sheikh MH. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi Med J*. janv 2018;39(1):67-73.
100. Alshdaifat E, Absy N, Sindiani A, AlOsta N, Hijazi H, Amarin Z, et al. Premenstrual Syndrome and Its Association with Perceived Stress: The Experience of Medical Students in Jordan. *International Journal of Women's Health*. 2022;14:777.
101. Del Mar Fernández M, Regueira-Méndez C, Takkouche B. Psychological factors and premenstrual syndrome: A Spanish case-control study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212557.
102. Kordi M, Mohamadirizi S, Shakeri MT. The relationship between occupational stress and dysmenorrhea in midwives employed at public and private hospitals and

- health care centers in Iran (Mashhad) in the years 2010 and 2011. *Iran J Nurs Midwifery Res.* juill 2013;18(4):316-22.
103. Matsumoto T, Egawa M, Kimura T, Hayashi T. A potential relation between premenstrual symptoms and subjective perception of health and stress among college students: a cross-sectional study. *Biopsychosoc Med.* 2019;13:26.
104. Guimarães I, Póvoa AM. Primary Dysmenorrhea: Assessment and Treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet.* août 2020;42(8):501-7.
105. Maity S, Wray J, Coffin T, Nath R, Nauhria S, Sah R, et al. Academic and Social Impact of Menstrual Disturbances in Female Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 15 févr 2022;9:821908.
106. Chung FF, Yao CCC, Wan GH. The associations between menstrual function and life style/working conditions among nurses in Taiwan. *J Occup Health.* mars 2005;47(2):149-56.
107. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, Batra A, Batra A, Aggarwal A, et al. To Evaluate the Effect of Perceived Stress on Menstrual Function. *J Clin Diagn Res.* mars 2015;9(3):QC01-3.
108. Qin LL, Hu Z, Kaminga AC, Luo BA, Xu HL, Feng XL, et al. Association between cigarette smoking and the risk of dysmenorrhea: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 15 avr 2020;15(4):e0231201.
109. Choi SH, Hamidovic A. Association Between Smoking and Premenstrual Syndrome: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 26 nov 2020;11:575526.
110. Fernández M del M, Montes-Martínez A, Piñeiro-Lamas M, Regueira-Méndez C, Takkouche B. Tobacco consumption and premenstrual syndrome: A case-control study. *PLoS One.* 21 juin 2019;14(6):e0218794.
111. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Johnson SR, Manson JE. Cigarette Smoking and the Development of Premenstrual Syndrome. *Am J Epidemiol.* 15 oct 2008;168(8):938-45.
112. Chen C, Cho SI, Damokosh AI, Chen D, Li G, Wang X, et al. Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhea. *Environ Health Perspect.* nov 2000;108(11):1019-22.
113. VIDAL [Internet]. [cité 13 mars 2023]. DOLIPRANE 1000 mg cp. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/doliprane-1000-mg-cp-19649.html>
114. Résumé des caractéristiques du produit - DOLIPRANE 1000 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60234100&typedoc=R>
115. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018. (Prépa pharma).

116. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 mars 2023]. SPASFON (phloroglucinol/ triméthylphloroglucinol). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2797530/fr/spasfon-phloroglucinol/-trimethylphloroglucinol](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2797530/fr/spasfon-phloroglucinol/-trimethylphloroglucinol)
117. Yang W, Guo H, Niu J, Liu J, Su R, Bai Y, et al. Phloroglucinol inhibits oxytocin-induced contraction in rat gastric circular muscle and uterine smooth muscle. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 31 déc 2023;43(1):2130208.
118. VIDAL [Internet]. [cité 13 mars 2023]. SPASFON. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/spasfon-9635.html>
119. VIDAL [Internet]. [cité 13 mars 2023]. SPASFON sol inj en ampoule. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/spasfon-sol-inj-en-ampoule-15375.html>
120. VIDAL [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Recommandations AINS (traitement par). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ains-traitement-par-4022.html>
121. Brandstatter H, Samer CF, Ribi C, Pigué V. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? *Rev Med Suisse*. 30 juin 2010;255(25):1345-50.
122. VIDAL [Internet]. [cité 14 mai 2023]. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
123. VIDAL [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>
124. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
125. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea - Marjoribanks, J - 2015 | Cochrane Library [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001751.pub3/full>
126. Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Molecular Pain* [Internet]. 2018 [cité 15 mars 2023];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987898/>
127. OLADOSU FA, TU FF, HELLMAN KM. NSAID resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. avr 2018;218(4):390-400.
128. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les «pilules» de 1re ou 2e génération. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1439689/fr/contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-preferez-les-pilules-de-1re-ou-2e-generation](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439689/fr/contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-preferez-les-pilules-de-1re-ou-2e-generation)
129. La pilule [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/menu-la-contraception/301-la-pilule>

130. Comprendre la phlébite [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/phlebite/definition-facteurs-favorisants>
131. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf.* oct 2014;5(5):201-13.
132. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Contraception hormonale orale : dispensation en officine. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1720982/fr/contraception-hormonale-orale-dispensation-en-officine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1720982/fr/contraception-hormonale-orale-dispensation-en-officine)
133. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous Compared With Cyclic Oral Contraceptives for the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* juin 2012;119(6):1143-50.
134. VIDAL [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Le patch contraceptif. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/patch-contraceptif.html>
135. VIDAL [Internet]. [cité 15 mai 2023]. L'anneau intravaginal contraceptif. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/anneau-intravaginal-contraceptif.html>
136. Pilule oestro-progestative.
137. Latthe PM, Champaneria R. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid.* 21 oct 2014;2014:0813.
138. Barcikowska Z, Rajkowska-Labon E, Grzybowska ME, Hansdorfer-Korzon R, Zorena K. Inflammatory Markers in Dysmenorrhea and Therapeutic Options. *Int J Environ Res Public Health.* févr 2020;17(4):1191.
139. VIDAL [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Recommandations Dysménorrhées. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dysmenorrhees-1713.html>
140. ANSM [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Information de sécurité - Acétate de chlormadinone et acétate d. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/acetate-de-chlormadinone-et-acetate-de-nomegestrol-mesures-pour-reduire-le-risque-de-meningiome>
141. ANSM [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Actualité - Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-meningiome-et-progestatifs-recommandations-generales-pour-limiter-ce-risque>
142. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(3):333-55.
143. Inhibiteurs phosphodiesterase V [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-phosphodiesterase-v>

144. Buhimschi CS, Garfield RE, Weiner CP, Buhimschi IA. The presence and function of phosphodiesterase type 5 in the rat myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2004;190(1):268-74.
145. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Sildenafil citrate in the treatment of pain in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* nov 2013;28(11):2958-65.
146. Bejan-Angoulvant T, Crochet J, Jonville-Bera AP. Pharmacologie des inhibiteurs calciques et leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 1 avr 2015;44(4):305-11.
147. Earl RA, Grivell RM. Nifedipine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 déc 2021;2021(12):CD012912.
148. Le syndrome prémenstruel [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/maladies/340-le-syndrome-premenstruel>
149. Wit AE de, Vries YA de, Boer MK de, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH, et al. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1 déc 2021;225(6):624-33.
150. VIDAL [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Le syndrome prémenstruel. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/troubles-regles/syndrome-premenstruel.html>
151. Carlini SV, Lanza di Scalea T, McNally ST, Lester J, Deligiannidis KM. Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review. *Int J Womens Health.* 21 déc 2022;14:1783-801.
152. Yin W, Zhang J, Guo Y, Wu Z, Diao C, Sun J. Melatonin for premenstrual syndrome: A potential remedy but not ready. *Front Endocrinol (Lausanne).* 9 janv 2023;13:1084249.
153. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-selectifs-de-la-recapture-de-la-serotonine-isrs>
154. Bianchi-Demicheli F. Le trouble dysphorique prémenstruel: diagnostic et stratégie thérapeutique. *Rev Med Suisse.* 8 févr 2006;052:393-9.
155. Institut national de santé publique du Québec [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Prise en charge du syndrome sérotoninergique | INSPQ. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/prise-en-charge-du-syndrome-serotoninergique>
156. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PMS, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juin 2013;2013(6):CD001396.

157. Reilly TJ, Wallman P, Clark I, Knox CL, Craig MC, Taylor D. Intermittent selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndromes: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *J Psychopharmacol.* mars 2023;37(3):261-7.
158. Global Search [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.aafp.org/global-search.html>
159. Sani G, Kotzalidis GD, Panaccione I, Simonetti A, De Chiara L, Del Casale A, et al. Low-Dose Acetazolamide in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Case Series. *Psychiatry Investig.* janv 2014;11(1):95-101.
160. Homeo&Care [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.homeoandcare.com/>
161. L25 [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.lehning.com/produit/l25>
162. SEPIA COMPLEXE N°20 [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.lehning.com/produit/sepia-complexe-n20>
163. P. Depoërs, F. Ledoux, P. Meurin. *La phytothérapie entre science et tradition.* 2002. 360 p.
164. Achillée — acadpharm [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Achill%C3%A9>
165. L'ACHILLÉE MILLEFEUILLE [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.laromatheque.fr/blog/l-achillee-millefeuille-n12>
166. Grande camomille — acadpharm [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Grande\\_camomille](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Grande_camomille)
167. Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacogn Rev.* 2011;5(9):103-10.
168. Nutrimea [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Gattilier - Bienfaits, Vertus, Posologie, Effets Secondaires. Disponible sur: <https://www.nutrimea.com/fr/91-gattilier>
169. Gattilier — acadpharm [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gattilier>
170. VIDAL [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Gattilier - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>
171. Die MD van, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Planta Med.* mai 2013;79(7):562-75.
172. Nutrimea [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Onagre - Bienfaits, Vertus, Propriétés, Posologie. Disponible sur: <https://www.nutrimea.com/fr/84-onagre>

173. Mahboubi M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in Management of Female Ailments. *J Menopausal Med.* août 2019;25(2):74-82.
174. Ristiani, Arsyad A, Usman AN, Syamsuddin S, Ahmad M, Sinrang AW. The use of aromatherapy in primary dysmenorrhea. *Gac Sanit.* 1 janv 2021;35:S591-5.
175. Lee MS, Lee HW, Khalil M, Lim HS, Lim HJ. Aromatherapy for Managing Pain in Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Med.* 10 nov 2018;7(11):434.
176. Goëb P, Pesoni D. *Huiles essentielles: guide d'utilisation: 170 conseils pratiques, 50 huiles essentielles, 10 huiles végétales.* Issy-les-Moulineaux: Éditions Ravintsara; 2010.
177. Bakhtshirin F, Abedi S, YusefiZoj P, Razmjooee D. The effect of aromatherapy massage with lavender oil on severity of primary dysmenorrhea in Arsanjan students. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2015;20(1):156-60.
178. Lavande — acadpharm [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Lavande>
179. Sauge — acadpharm [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Sauge>
180. Wong J, Chiang YF, Shih YH, Chiu CH, Chen HY, Shieh TM, et al. Salvia sclarea L. Essential Oil Extract and Its Antioxidative Phytochemical Sclareol Inhibit Oxytocin-Induced Uterine Hypercontraction Dysmenorrhea Model by Inhibiting the Ca<sup>2+</sup>–MLCK–MLC20 Signaling Cascade: An Ex Vivo and In Vivo Study. *Antioxidants (Basel).* 14 oct 2020;9(10):991.
181. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 3 avr 2023]. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
182. Abdi F, Ozgoli G, Rahnemaie FS. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* mars 2019;62(2):73-86.
183. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 27 mars 2023]. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant? Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>
184. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 3 avr 2023]. Le calcium. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>
185. Abdi F, Amjadi MA, Zaheri F, Rahnemaie FA. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review. *Obstet Gynecol Sci.* janv 2021;64(1):13-26.

186. Gök S, Gök B. Investigation of Laboratory and Clinical Features of Primary Dysmenorrhea: Comparison of Magnesium and Oral Contraceptives in Treatment. *Cureus*. 14(11):e32028.
187. Fatemi M, Allahdadian M, Bahadorani M. Comparison of serum level of some trace elements and vitamin D between patients with premenstrual syndrome and normal controls: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 22 sept 2019;17(9):647-52.
188. Bahrami A, Bahrami-Taghanaki H, Afkhamizadeh M, Avan A, Mazloum Khorasani Z, Esmaeili H, et al. Menstrual disorders and premenstrual symptoms in adolescents: prevalence and relationship to serum calcium and vitamin D concentrations. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 3 oct 2018;38(7):989-95.
189. Rajaei S, Akbari Sene A, Norouzi S, Berangi Y, Arabian S, Lak P, et al. The relationship between serum vitamin D level and premenstrual syndrome in Iranian women. *Int J Reprod Biomed*. oct 2016;14(10):665-8.
190. Arab A, Rafie N, Askari G, Taghiabadi M. Beneficial Role of Calcium in Premenstrual Syndrome: A Systematic Review of Current Literature. *International Journal of Preventive Medicine [Internet]*. 2020 [cité 26 mars 2023];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716601/>
191. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaeili H, Tayefi M, Ghasemi F, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol*. août 2018;34(8):659-63.
192. Saei Ghare Naz M, Kiani Z, Rashidi Fakari F, Ghasemi V, Abed M, Ozgoli G. The Effect of Micronutrients on Pain Management of Primary Dysmenorrhea: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Caring Sci*. 1 mars 2020;9(1):47-56.
193. Guerrero MP, Volpe SL, Mao JJ. Therapeutic Uses of Magnesium. *afp*. 15 juill 2009;80(2):157-62.
194. Saeedian Kia A, Amani R, Cheraghian B. The Association between the Risk of Premenstrual Syndrome and Vitamin D, Calcium, and Magnesium Status among University Students: A Case Control Study. *Health Promot Perspect*. 25 oct 2015;5(3):225-30.
195. Parazzini F, Di Martino M, Pellegrino P. Magnesium in the gynecological practice: a literature review. *Magnes Res*. 1 févr 2017;30(1):1-7.
196. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients*. 26 avr 2017;9(5):429.
197. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients*. 23 juill 2020;12(8):2184.
198. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 1 mai 2023]. Les acides gras



oméga 3. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>

199. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 1 mai 2023]. Les lipides. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
200. Takkouche B. Polyunsaturated Fatty Acids and Chronic Pain:A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Phys*. 14 nov 2016;8;19(8;11):521-35.
201. Hosseinlou A, Alinejad V, Alinejad M, Aghakhani N. Effects of Fish Oil Capsules and Vitamin B1 Tablets on Duration and Severity of Dysmenorrhea in Students of High School in Urmia-Iran. *Glob J Health Sci*. déc 2014;6(7):124-9.
202. Deutch B, Jørgensen EB, Hansen JC. Menstrual discomfort in Danish women reduced by dietary supplements of omega-3 PUFA and B12 (fish oil or seal oil capsules). *Nutrition Research*. 1 mai 2000;20(5):621-31.
203. Sadeghi N, Paknezhad F, Rashidi Nooshabadi M, Kavianpour M, Jafari Rad S, Khadem Haghighian H. Vitamin E and fish oil, separately or in combination, on treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. sept 2018;34(9):804-8.
204. Behboudi-Gandevani S, Hariri FZ, Moghaddam-Banaem L. The effect of omega 3 fatty acid supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: a randomized clinical trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. déc 2018;39(4):266-72.
205. Sohrabi N, Kashanian M, Ghafoori SS, Malakouti SK. Evaluation of the effect of omega-3 fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome: « a pilot trial ». *Complement Ther Med*. juin 2013;21(3):141-6.
206. Mohammadi MM, Dehghan Nayeri N, Mashhadi M, Varaei S. Effect of omega-3 fatty acids on premenstrual syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. juin 2022;48(6):1293-305.
207. Alikamali M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Maghalian M, Mirghafourvand M. The effects of vitamin E on the intensity of primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*. 1 déc 2022;52:50-9.
208. Higuchi T, Ueno T, Uchiyama S, Matsuki S, Ogawa M, Takamatsu K. Effect of  $\gamma$ -tocopherol supplementation on premenstrual symptoms and natriuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Med Ther*. 28 avr 2023;23:136.
209. Dadkhah H, Ebrahimi E, Fathizadeh N. Evaluating the effects of vitamin D and vitamin E supplement on premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, controlled trial. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016;21(2):159-64.
210. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients*. 16 août 2020;12(8):2464.

211. Abdollahifard S, Koshkaki AR, Moazamiyanfar R. The Effects of Vitamin B1 on Ameliorating the Premenstrual Syndrome Symptoms. *Glob J Health Sci.* nov 2014;6(6):144-53.
212. Wade C, Wang L, Zhao WJ, Cardini F, Kronenberg F, Gui SQ, et al. Acupuncture point injection treatment of primary dysmenorrhoea: a randomised, double blind, controlled study. *BMJ Open.* 5 janv 2016;6(1):e008166.
213. Nikkhah S, Dolatian M, Naghii MR, Zaeri F, Taheri SM. Effects of boron supplementation on the severity and duration of pain in primary dysmenorrhea. *Complement Ther Clin Pract.* mai 2015;21(2):79-83.
214. Règles douloureuses BIO | Naturactive [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/produits/complements-nutritionnels/regles-douloureuses/regles-douloureuses-bio>
215. ERGYONAGRE – Equilibre féminin - Oméga-6 – Huile d’Onagre - Nutergia [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/bien-etre-feminin/ergyonagre>
216. Arkopharma France [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Arkogélules® BIO Gattilier. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-bio-gattilier>
217. Arkopharma France [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Arkogélules® BIO Grande Camomille. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-bio-grande-camomille>
218. Arkopharma France [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Arkogélules® Huile d’Onagre. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-huile-onagre>
219. Jo J, Lee SH. Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life. *Sci Rep.* 2 nov 2018;8:16252.
220. Rigi SN, Kermansaravi F, Navidian A, Safabakhsh L, Safarzadeh A, Khazaian S, et al. Comparing the analgesic effect of heat patch containing iron chip and ibuprofen for primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *BMC Women’s Health.* 2012;12:25.
221. Akin M, Price W, Rodriguez G, Erasala G, Hurley G, Smith RP. Continuous, low-level, topical heat wrap therapy as compared to acetaminophen for primary dysmenorrhea. *J Reprod Med.* sept 2004;49(9):739-45.
222. DGS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 8 mai 2023]. Les pratiques de soins non conventionnelles. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>
223. Smith CA, Armour M, Zhu X, Li X, Lu ZY, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [cité 15 mars 2023];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007854.pub3/full>

224. Neurostimulation électrique transcutanée (TENS) vs. stimulation musculaire électrique (EMS) [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.omron-healthcare.fr/fr/sante-et-style-de-vie/gestion-de-la-douleur/gestion-de-la-douleur/neurostimulation-electrique-transcutanee-tens-vs-stimulation-musculaire-electrique-ems.html>
225. Proctor M, Farquhar C, Stones W, He L, Zhu X, Brown J. Transcutaneous electrical nerve stimulation for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 janv 2002;2002(1):CD002123.

## Serment de Galien

# SERMENT DE GALIEN



**E**n présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

**Q**ue les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom** : Desmullier

**Prénom** : Amandine

**Titre de la thèse** :

Dysménorrhée et syndrome prémenstruel : prise en charge à l'officine

**Mots-clés** : Cycle menstruel, dysménorrhée, syndrome prémenstruel, règles hygiéno-diététiques, AINS, traitement hormonal, thérapies naturelles.

---

**Résumé** :

La dysménorrhée et le syndrome prémenstruel s'avèrent être deux pathologies qui touchent un nombre important de femmes. C'est pourquoi il paraît important de chercher des solutions afin d'améliorer la qualité de vie de ces femmes.

Les traitements généralement proposés sont surtout les antidouleurs, essentiellement les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et les traitements hormonaux pour la dysménorrhée. On retrouve également les antidépresseurs pour traiter le syndrome prémenstruel. Ces médicaments s'avèrent efficaces dans la plupart des cas, mais sont susceptibles d'engendrer de nombreux effets indésirables. D'autres médicaments potentiels nécessitent des études supplémentaires.

Le rôle du pharmacien est également d'aiguiller sur les autres méthodes de prise en charge de ces pathologies : les règles hygiéno-diététiques (alimentation et mode de vie), l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie, les suppléments, et les thérapies alternatives.

---

**Membres du jury** :

**Président** : M. Thierry DINE, Professeur des Universités en pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique au sein de l'Université de Lille. Praticien hospitalier (PU-PH) au Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin (GHLH).

**Maître de thèse** : M. Daniel MASCAUT, Maître de Conférences Associé des universités en pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique au sein de la Faculté de pharmacie de Lille. Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la place à Leforest.

**Membre extérieur** : Mme Christelle LECLERCQ, Docteur en pharmacie. Pharmacien adjointe au sein de la Pharmacie Emmanuel Leclercq à Flines-lez-Râches.