



Université  
de Toulouse

# UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2020

THESES 2020 / TOU3 / 2040

## THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**RASTEGARI Maryam**

**LES DYSMENORHEES**

Date de soutenance : 28 septembre 2020

Directeur de thèse : SAINTE-MARIE Yannis

### JURY

Président : CHATELUT Etienne  
1er assesseur : SAINTE-MARIE Yannis  
2ème assesseur : BARKOUKI Fatima

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 2 mars 2020**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. GESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAEEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysiqu

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
--------------	--------------------

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maitres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

Je tiens premièrement à remercier toutes les personnes ayant participé à la rédaction de cette thèse, en particulier les cent femmes volontaires qui ont pris le temps de répondre à mon questionnaire que ce soit en ligne ou par format papier et qui l'ont partagé autour d'elles.

Je remercie également mon directeur de thèse, Mr Yannis SAINTE-MARIE qui m'a soutenu dès le commencement de l'écriture de ce projet jusqu'à sa présentation finale.

Je remercie toutes les personnes ayant lu ce travail, et spécialement les membres du jury.

J'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes professeurs de la faculté de Pharmacie de Toulouse, pour les enseignements qu'ils ont pu m'apporter tout au long de ma scolarité, et plus spécialement Mr Pierre VERHAEGHE et Mr Etienne CHATELUT pour l'opportunité qu'ils m'ont offerte de faire un stage de découverte dans leurs services respectifs ainsi que pour l'aide qu'ils ont pu m'apporter au cours de mon cursus.

Je tiens également à remercier chaudement Mme Isabelle ALGANS pour son sourire, son temps et son aide précieuse durant toutes ces années à la Faculté.

Je ne pourrais jamais suffisamment remercier mes parents chéris, qui ont tout fait pour ma réussite et mon bien-être jusqu'à sacrifier leur propre bonheur, je n'en serais pas là sans vous et je vous dois tous mes succès. Je vous aime.

Je remercie mon petit frère pour tout son soutien, et son amour indéfectible depuis ces 20 dernières années.

Je suis fier de pouvoir remercier au début de ce travail, Michel mon amoureux, mon fiancé, qui a calmé toutes mes angoisses de la PACES à la 6<sup>ème</sup> année en passant par toutes mes réorientations. Tu m'as aidé à grandir et à devenir une presqu'adulte alors que je ne m'en pensais pas capable. Je te dédie ce travail.

A tous mes amis :

A Cyrielle, Sylvana et Laura, mes amis d'enfance, vous avez été les premières à rire avec moi, et je sais que je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui si vous n'aviez pas été là à ces différents moments de mon enfance et de mon adolescence.

A Adrien et Alexandra, je ne remerciais jamais assez la magie de l'ordre alphabétique qui nous a fait nous retrouver dans le même groupe de TD en PACES, et celle du placement aléatoire en amphithéâtre à Rangueil, sans lesquels je n'aurais pas deux amis chers à mon cœur, à qui je peux tout dire et qui m'ont eux aussi soutenu dans les bons comme les mauvais moments.

A Marion Lacassagne, pour cette amitié tardive dans notre scolarité, qui m'a aidé à tenir ces trois dernières années, et qui m'a permis d'augmenter autant mon taux d'alcoolémie que mon temps de révision à la BU.

A Maud Maillard pour ce temps passé à bitcher, à se soutenir, et pour ces supers moments au Hellfest.

A Thi Mai Nguyen pour ces longs moments de discussion, de soutien et de conseils depuis la série F jusqu'à aujourd'hui et après je l'espère.

A Aurélie, Laura B, Marion A, Marie-Lou, et Damien pour tous ces bons moments, ces soirées Top chef, ces soirées au Black Lion, et les autres à venir.

A Alice et Charlotte, à nos discussions téléphoniques qui n'en finissent pas, nos rendez-vous trimestriels au restaurant, nos discussions peu orthodoxes et nos concerts passés et à venir ensemble.

A Julie T. et Clémence, mes deux « supportive-girls » toujours à me pousser à mieux faire, à me soutenir, à notre conversation messenger interminable, j'ai hâte de voir ce que vous deviendrez dans quelques années.

A Julie S, Alix C, Manon F, Pierre R, Morgane R, Vincent L pour ces dernières années ensemble à se soutenir et supporter les quelques derniers cours qu'ils nous restaient.

A Claire pour m'avoir fait rire et fait relativiser quand je n'en voyais plus le bout, et pour avoir été mon soutien de révisions de toutes heures.

Et à toutes ces personnes qui ont croisé ma route à un moment ou un autre que ce soit à la Faculté ou en dehors, et qui ont eu des actes, ou des mots qui m'ont aidé au moment où j'en avais le plus besoin, je ne vous remercierais jamais assez et je vous souhaite le meilleur.

# SOMMAIRE

<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>4</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>5</b>
<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES IMAGES .....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>11</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE 1.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Physiologie du cycle menstruel .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1. Anatomie de l'appareil génital féminin.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2. Cycle ovarien .....</b>	<b>16</b>
1.2.1. Phase folliculaire .....	17
1.2.2. Ovulation.....	18
1.2.3. Phase lutéale .....	18
<b>1.3. Cycle endométrial.....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE 2.....</b>	<b>20</b>
<b>2. Les dysménorrhées .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1. Définitions .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2. Dysménorrhées primaires .....</b>	<b>21</b>
2.2.1. Physiopathologie.....	21
2.2.1.1. Causes des symptômes.....	21
2.2.1.1.1. Contraction du myomètre.....	21
2.2.1.1.2. Ischémie utérine et flux sanguin .....	22
2.2.1.2. Origines des symptômes : trois messagers impliqués .....	24
2.2.1.2.1. Prostaglandines .....	24
2.2.1.2.2. Hormones sexuelles .....	27
2.2.1.2.3. Cytokines .....	29
2.2.1.3. Autres hypothèses.....	29
2.2.1.3.1. Vasopressine et Ocytocine .....	29
2.2.1.3.2. Nerfs et sensibilisation centrale .....	30
2.2.2. Symptômes de la dysménorrhée primaire.....	31
2.2.2.1. Les douleurs.....	31

2.2.2.1.1.	Localisation.....	31
2.2.2.1.2.	Mécanisme de la douleur dans la dysménorrhée .....	32
2.2.2.2.	Troubles digestifs.....	33
2.2.2.3.	Dépression et anxiété.....	34
2.2.2.4.	Sommeil et fatigue .....	35
2.2.3.	Facteurs de risque.....	36
2.2.4.	Diagnostic de la dysménorrhée primaire .....	38
2.2.5.	Traitement de la dysménorrhée primaire.....	40
2.2.5.1.	Traitements de première intention .....	41
2.2.5.1.1.	Paracétamol .....	41
2.2.5.1.2.	Antiprostaglandines. ....	43
2.2.5.1.3.	Antispasmodiques .....	44
2.2.5.2.	Traitements de seconde intention .....	45
2.2.5.2.1.	Les contraceptifs hormonaux.....	45
2.2.5.2.1.1.	Pilules oestroprogestatives .....	46
2.2.5.2.1.2.	Pilules progestatives.....	47
2.2.5.3.	Traitements alternatifs .....	48
2.2.5.3.1.	Phytothérapie.....	48
2.2.5.3.1.1.	Bourse à pasteur (Capsella Bursa Pastoris) .....	48
2.2.5.3.1.2.	Gattilier (Vitex Agnus Castus) .....	48
2.2.5.3.1.3.	Achillée millefeuille (Achillea millefolium L).....	49
2.2.5.3.1.4.	Saule (Salix Alba L) .....	49
2.2.5.3.1.5.	Fenouil (Foeniculum vulgare) .....	50
2.2.5.3.1.6.	Valériane (Valeriana officinalis).....	50
2.2.5.3.2.	Aromathérapie .....	50
2.2.5.3.3.	Homéopathie.....	51
<b>2.3.</b>	<b>Dysménorrhées secondaires.....</b>	<b>52</b>
2.3.1.	Endométriose.....	52
2.3.1.1.	Symptômes.....	53
2.3.1.2.	Diagnostic .....	54
2.3.1.3.	Physiopathologie .....	55
2.3.1.3.1.	Théories pathogéniques.....	55
2.3.1.3.1.1.	Théorie du reflux menstruel.....	55
2.3.1.3.1.2.	Théorie des métastases bénignes.....	56
2.3.1.3.1.3.	Théorie de la métaplasie cœlomique .....	56
2.3.1.3.1.4.	Théorie des cellules souches de la moelle osseuse .....	56
2.3.1.3.1.5.	Théorie des résidus embryonnaires .....	56
2.3.1.4.	Facteurs de risques.....	57
2.3.1.5.	Evolution.....	58
2.3.1.6.	Traitements .....	58
2.3.2.	Adénomyose .....	62
2.3.2.1.	Définition .....	62
2.3.2.2.	Symptômes.....	62
2.3.2.3.	Prévalence .....	62
2.3.2.4.	Diagnostic .....	63
2.3.2.5.	Physiopathologie .....	63
2.3.2.5.1.	Première théorie .....	64
2.3.2.5.2.	Deuxième théorie.....	64
2.3.2.5.3.	Troisième théorie .....	65
2.3.2.5.4.	Quatrième théorie.....	65
2.3.2.6.	Facteurs de risques.....	65
2.3.2.7.	Traitements .....	66
<b>2.4.</b>	<b>Thérapies alternatives des dysménorrhées.....</b>	<b>67</b>
2.4.1.	Thérapie par la chaleur .....	68
2.4.2.	Yoga et sophrologie.....	68

2.4.3.	Acupuncture .....	69
2.4.4.	Alimentation.....	70
2.4.5.	Electrostimulation .....	70
<b>PARTIE 3.....</b>		<b>72</b>
<b>3.</b>	<b>Aspects sociologiques : la stigmatisation par les menstruations .....</b>	<b>72</b>
<b>3.1.</b>	<b>Mécanisme de la stigmatisation des menstruations.....</b>	<b>72</b>
<b>3.2.</b>	<b>Différence culturelle et menstruations .....</b>	<b>73</b>
3.2.1.	Histoire des menstruations .....	73
3.2.2.	Facteur discriminatoire .....	74
<b>3.3.</b>	<b>Symptômes menstruels et différences genrées .....</b>	<b>75</b>
3.3.1.	Causes biologiques de la différence homme/femme dans le ressenti de la douleur .....	76
3.3.2.	Causes psychosociales de la différence homme/femme .....	77
<b>3.4.</b>	<b>Impact sur la qualité de vie des femmes.....</b>	<b>77</b>
<b>3.5.</b>	<b>La précarité menstruelle.....</b>	<b>78</b>
<b>3.6.</b>	<b>Questionnaire.....</b>	<b>79</b>
3.6.1.	Résultats.....	80
3.6.2.	Discussion .....	83
<b>3.7.</b>	<b>Création d'une fiche conseil pharmacien .....</b>	<b>87</b>
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>89</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>102</b>

## LISTE DES IMAGES

Figure 1 - Coupe frontale de l'appareil génital féminin (162).....	15
Figure 2- Regulation hormonale du cycle menstruel (163).....	16
Figure 3 – Folliculogénèse (164) .....	17
Figure 4 - Cyle ovarien (165).....	18
Figure 5- Evolution de la vascularisation de l'utérus en fonction de la pression utérine (19) .	23
Figure 6- Evolution de la pression utérine et de la vascularisation après l'injection de Terbutaline au premier jour des règles (19) .....	24
Figure 7- Schéma de synthèse des prostaglandines (inspiré de (20)) .....	25
Figure 8- Corrélation entre la sévérité de la dysménorrhée et les quantités de prostaglandines relarguées (14).....	26
Figure 9 - synthèse de prostaglandine en fonction du profil de synthèse hormonale (25).....	28
Figure 10 - Schéma récapitulatif des signes cliniques orientant dans le cas de la dysménorrhée (inspiré de (10,76)).....	38
Figure 11- Causes hypothétiques d'une dysménorrhée dans le cas d'un utérus mobile (inspiré de (10,76)) .....	39
Figure 12 - Protocole thérapeutique de prise en charge d'une dysménorrhée primaire en 2020 (78) .....	40
Figure 13 - Inflorescence de Bourse à Pasteur (167) .....	48
Figure 14 - Inflorescence de Gatillier (168).....	49
Figure 15 - Inflorescence de l'Achillée millefeuille (169) .....	49
Figure 16 - Photo de l'inflorescence de Valériane (171).....	50
Figure 17- Facteurs de risque de l'endométriose (inspiré de (110)).....	57
Figure 18 - Protocole thérapeutique de prise en charge d'une dysménorrhée secondaire en 2020 (76) .....	59
Figure 19 - Feuillet embryonnaires (171).....	65
Figure 20 - Images des points d'acupuncture utilisés dans le traitement des douleurs pelviennes (172) .....	70
Figure 21 - Dispositif Livia (r) commercialisé en France utilisant l'électrothérapie (130).....	71
Figure 22 - Graphique des symptômes les plus représentés dans les réponses du questionnaire .....	81
Figure 23 - Graphique des proportions d'âge d'apparition des dysménorrhées.....	81
Figure 24 – Graphique des pourcentages d'intensité des douleurs.....	82
Figure 25 – Graphique du pourcentage de femmes ayant affirmé avoir consulté internet pour trouver des remèdes à leur symptômes .....	83

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1- comparaison des contractions myométriales entre femmes euménorrhéiques et dysménorrhéiques (16).....	21
Tableau 2- Comparaison des pressions intra-utérines moyennes (+/- déviation standard) entre femmes dysménorrhéiques et femmes non dysménorrhéiques (17) .....	22
Tableau 3- AINS recommandés dans la prise en charge des dysménorrhées (173) .....	44

## ABREVIATIONS

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**BHCG** : Béta gonadotrophine chorionique humaine

**CH** : Centésimale hahnemannienne

**CIU** : Cathéter intra-utérin

**COX** : Cyclo-oxygénase

**CYP450** : Cytochrome P450

**DIU** : Dispositif intra-utérin

**FSH** : Hormone foliculostimulante

**GnRH** : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

**HAS** : Haute autorité de la santé

**INVS** : Institut national de veille sanitaire

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**ISRS** : Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine

**LH** : Luteinizing hormone

**LOX** : Lipo-oxygénase

**MmHg** : millimètre de mercure

**OTC** : Over the counter (médicament libre-service)

**SDF** : Sans domicile fixe

**SNC** : Système nerveux central

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor (facteur de croissance vasculaire)

## INTRODUCTION

Les règles ou menstruations (du latin « menstruum » qui signifie mensuellement), sont entourées d'une stigmatisation persistante. Ce tabou concerne malheureusement aussi bien la perte de sang mensuelle que les symptômes qui accompagnent ce phénomène tel que les douleurs.

Les dysménorrhées (du grec « dus » difficulté », mense « mois » et rhéo « écoulement ») désignent la difficulté que représente l'écoulement mensuel des règles. Elles peuvent être essentielle ou être secondaire à une pathologie telle que l'endométriose ou l'adénomyose, et touchent une très grande partie des femmes qui ont leur règle.

Ces femmes, souvent jeunes, voient mensuellement leur vie et activités quotidiennes perturbées. S'y ajoutent bien souvent l'anxiété et la dépression, que l'on retrouve typiquement dans les maladies douloureuses récurrentes.

Le tabou est la cause d'une pédagogie limitée sur les menstruations. Celle-ci est pourtant essentielle pour mieux comprendre un aspect physiologique du corps humain qui concerne plus de la moitié de la population mondiale. Cependant les paroles se libèrent progressivement, en grande partie grâce aux réseaux sociaux. On voit ainsi l'émergence de termes tel que « justice menstruelle » ou « taxe tampon » et la publication de contenu libérant la parole sur les règles. Mais il subsiste encore une stigmatisation en occident comme ailleurs dans le monde sur ce phénomène.

La première partie de cette thèse abordera l'anatomie et la physiologie du système reproductif féminin. Nous aborderons ensuite dans la deuxième partie, les dysménorrhées. Cette partie traitera à la suite les dysménorrhées primaires puis secondaires. Enfin la troisième et dernière partie s'intéressera au tabou lui-même, aux causes et conséquences de la stigmatisation, et se terminera par l'exploitation des résultats d'un questionnaire réalisé entre le mois d'août et le mois de décembre 2019, en région Toulousaine, auquel ont répondu volontairement et bénévolement 100 patientes via un formulaire écrit ou électronique. Ce questionnaire avait pour objectif d'étudier le parcours médical de patientes souffrant de dysménorrhées et de le comparer aux recommandations existantes. Il a également permis de recenser les symptômes les plus

fréquemment rencontrés, d'évaluer la place des thérapies alternatives, et de synthétiser une fiche conseil à destination du pharmacien d'officine.

Celle-ci a pour objectif d'aider au repérage en pharmacie de ville des femmes ayant besoin d'une prise en charge médicale, et résume les possibilités thérapeutiques qui peuvent leur être proposées par le pharmacien.

# PARTIE 1

## 1. Physiologie du cycle menstruel

### 1.1. Anatomie de l'appareil génital féminin

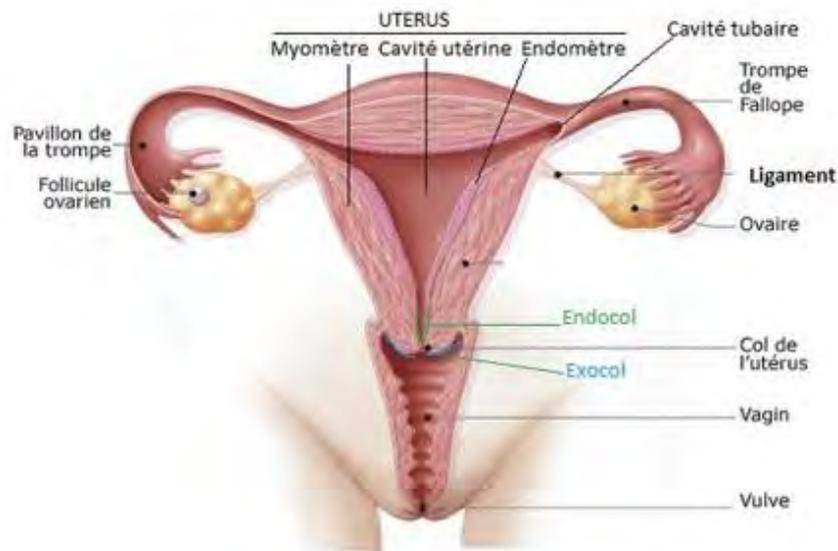


Figure 1 - Coupe frontale de l'appareil génital féminin (162)

Le système reproducteur féminin a différents rôles, dont les plus importants sont de pouvoir produire des gamètes une grande partie de la vie de la femme et d'assurer le développement d'un embryon. Les voies génitales débutent par la cavité vaginale qui débouche sur l'utérus, un organe creux, impair situé dans le bassin (figure 1), composé de différentes tuniques. Celles-ci sont de l'extérieur vers l'intérieur : le périmétrium (séreuse), le myomètre (muscle) et l'endomètre (constitué lui-même de deux couches) qui en se renouvelant chaque mois sont à l'origine des menstruations (1).

En continuant, de chaque côté de l'utérus se trouvent les trompes de fallope (figure 1), organes pairs de 10 à 14 cm constituées elles-aussi de différentes parties. La première est l'isthme qui s'abouche dans la cavité utérine. La seconde est l'ampoule, où a lieu la fécondation. La troisième est l'infundibulum se poursuivant par les franges tubaires (1). Viennent ensuite les gonades, chez la femme il s'agit des ovaires. Ceux-ci ont plusieurs fonctions. Une fonction exocrine qui consiste à produire des ovocytes (gamètes féminins) et une fonction endocrine avec la production d'oestrogènes, de progésterone, d'inhibine, ou de relaxine. Cette production hormonale va permettre de réguler la croissance des

organes reproducteurs ainsi que de développer les caractères sexuels secondaires qui apparaissent majoritairement à la puberté (1). L'ovaire est constitué de deux zones sans délimitations franches : La médulla, qui est un tissu conjonctif vascularisé et innervé au centre, et le cortex en périphérie où se trouvent tous les stades de développement des follicules (qui donneront ensuite les gamètes).

## 1.2. Cycle ovarien

Ce cycle de 28 jours est composé de plusieurs phases et permet mensuellement la maturation d'un ovocyte. La première étape de ce cycle est la phase folliculaire, qui correspond à la période de croissance du follicule dans l'ovaire. La seconde est la phase ovulatoire durant laquelle l'ovocyte devenu mature (appelé ovocyte II à ce stade) est éjecté de l'ovaire. Enfin la troisième phase du cycle est la phase lutéale qui est la période de croissance du corps jaune. La durée de la phase lutéale étant fixe (liée à la durée de vie du corps jaune), c'est la variabilité de la durée de la phase folliculaire qui peut engendrer des cycles plus ou moins longs chez certaines femmes (2).

Le cycle ovarien est sous la dépendance d'hormones appelées gonadotrophines, sécrétées par le système hypothalamo-hypophysaire (figure 2). Elles sont au nombre de deux : la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing hormone) et vont être synthétisées au niveau de l'antéhypophyse. Cette libération est elle-même sous la dépendance de la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone), une hormone dont la production est induite par des neurohormones (comme l'adrénaline, la sérotonine, ou encore la dopamine) sécrétées par le cerveau (2). LH et FSH vont également être régulés par des stéroïdes

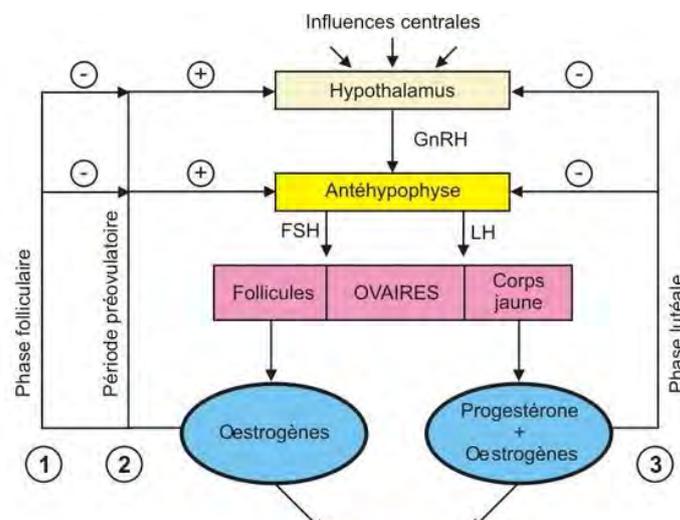


Figure 2- Régulation hormonale du cycle menstruel (163)

ovariens : les œstrogènes et la progestérone (figure 2). Elles exercent une action de rétrocontrôle à la fois sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Au début du cycle, ce rétrocontrôle sera négatif par les œstrogènes produits par les follicules ovariens. Le taux d'œstrogènes augmente ensuite lentement au cours du cycle. Vers le 13<sup>e</sup> jour, lorsque le taux d'œstrogènes atteint une valeur suffisante dite valeur seuil, le rétrocontrôle devient positif : la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire aux hormones sexuelles s'inverse. La sécrétion de FSH et surtout de LH augmente alors considérablement et un pic de LH, ou décharge ovulante, provoque l'ovulation (figure 3).

### 1.2.1. Phase folliculaire

L'ovocyte est une cellule ovarienne précurseur de l'ovule (3). La maturation de l'ovocyte dans le follicule, lui-même dans l'ovaire, comporte différentes étapes. Ces cellules sont sous le contrôle direct de la FSH, qui est l'hormone permettant la croissance folliculaire (aussi appelée la folliculogénèse).

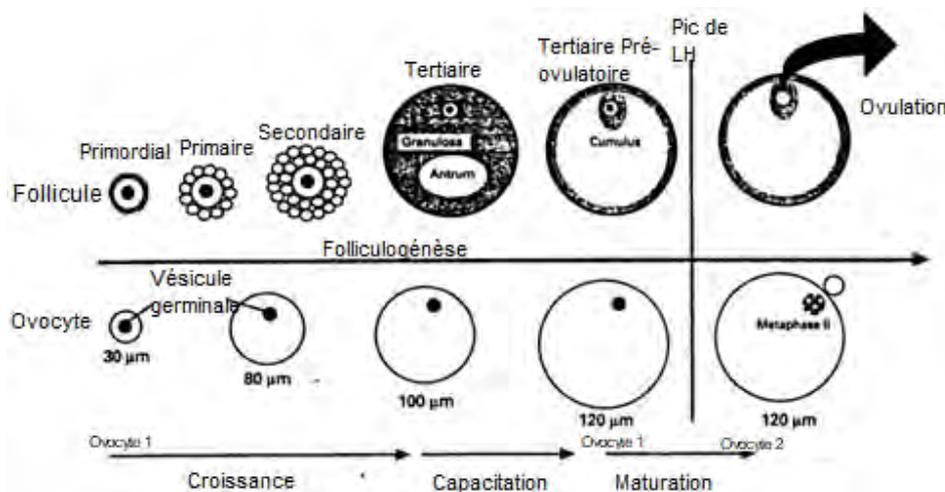


Figure 3 – Folliculogénèse (164)

Le premier stade est celui du follicule primordial (figure 3). Le follicule est alors à la périphérie de l'ovaire. Les stades suivants, le secondaire et le pré-antral (pré-ovulatoire sur la figure 3), consistent en une maturation du follicule durant laquelle va se créer l'antra. L'antra est une cavité dans laquelle baignera l'ovocyte présent dans le follicule mûr à la fin de sa maturation. Après la phase secondaire, vient la phase antral, durant laquelle la cavité centrale se remplit notamment d'hormones comme des œstrogènes. La phase terminale, est dépendante des gonadotrophines évoquées précédemment (FSH et LH), elle dure 14 jours en moyenne et correspond à la période d'ovulation du cycle,

parallèlement à la diminution du corps jaune du cycle précédent. L'ovocyte quant à lui est présent dès le début dans le follicule. Une femme possède un stock d'ovocyte primaire, bloqués en phase prophase I dès la naissance. Ils resteront bloqués à ce stade, et c'est à partir du début de la puberté jusqu'à la ménopause, qu'un ovocyte par cycle terminera sa première division de méiose pour passer au stade ovocyte II (2).

### 1.2.2. Ovulation

L'ovulation désigne la libération de l'ovocyte par l'ovaire, et intervient généralement 14 jours avant la fin du cycle. Une femme vivra en moyenne 400 ovulations au total (4). L'expulsion d'un ovocyte II (en métaphase II) se fait 36 heures après le pic de LH (figure 4). L'ovocyte restera alors de nouveau bloqué, cette étape d'ovocyte II en métaphase II, constitue le gamète féminin, il ne deviendra un ovule qu'après fécondation par le spermatozoïde (4).

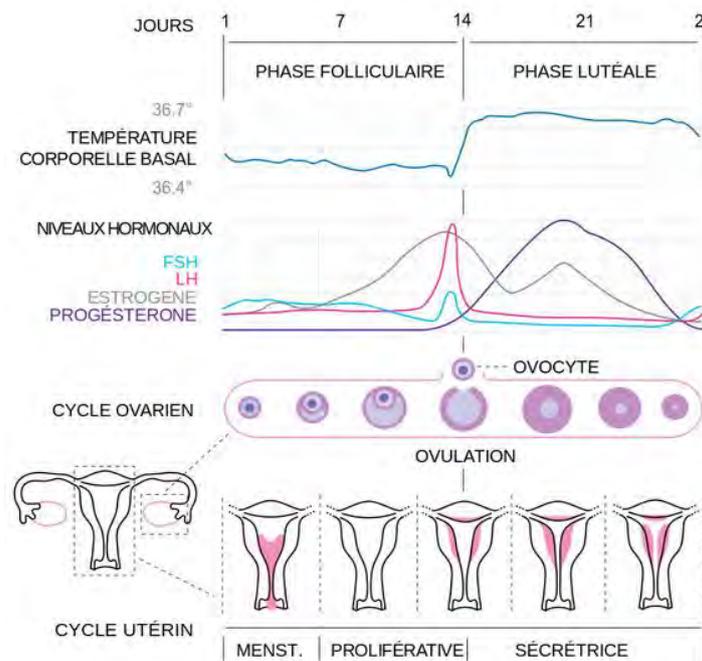


Figure 4 - Cycle ovarien (165)

### 1.2.3. Phase lutéale

Le corps jaune (corpus luteum) résulte des fragments folliculaires restants après l'expulsion de l'ovocyte. Il est temporaire et est responsable d'une production d'hormones dont notamment la progestérone et l'œstradiol (figure 4). Sa durée de vie est cependant

limitée à environ 14 jours. Ainsi l'arrêt de son activité sécrétoire induit la chute d'hormones responsables de l'apparition des règles (2).

En cas de fécondation, l'embryon sécrète une autre hormone, la Béta HCG (Human Chorionic Gonadotrophine). Celle-ci permet au corps jaune de maintenir sa sécrétion de progestérone et d'estradiol (qui permettent d'inhiber la sécrétion de la LH et de la FSH par l'antéhypophyse durant la dernière partie du cycle, via un rétrocontrôle négatif, figure 3) les trois premiers mois. Il régressera ensuite au profit du placenta, qui prendra sa suite dans la sécrétion hormonale. Tandis qu'en l'absence de fécondation, le corps jaune involuera pour devenir le corps blanc (corpus albicans) parfois visible à la surface de l'ovaire. Son involution impliquant une diminution de la synthèse des hormones ce qui a pour effet de voir la FSH et LH réaugmenter progressivement en préparation du cycle suivant (figure 4).

### 1.3. Cycle endométrial

La muqueuse utérine aussi appelée endomètre est un tissu richement vascularisé qui recouvre la paroi interne de l'utérus. Durant le cycle menstruel, ce tissu soumis aux variations hormonales, passe par trois phases majeures. Durant la première partie, qu'on appelle phase proliférative et qui dure les premiers jours du cycle, grâce à la production d'œstrogène, il s'épaissit et se vascularise (5). De nombreuses artères spiralées et glandes endométriales apparaissent dans l'éventualité où il y aurait une fécondation. On parle alors de phase proliférative (6).

Dans la deuxième partie du cycle, après l'ovulation, le corps jaune produit de la progestérone qui provoque l'épaississement de l'endomètre. La taille des glandes endométriales augmente. Elles commencent à sécréter du mucus et du glycogène (6). On appelle cette étape la phase sécrétrice en raison de ces différentes productions.

La dernière phase correspond à une desquamation de l'endomètre, les artères spiralées se dilatent et leur paroi se rompent à cause de la chute du taux d'œstrogènes et de progestérone. La muqueuse se détache et est évacuée par un flux sanguin : c'est l'étape des menstruations. Elles marquent le premier jour d'un nouveau cycle. Il y a donc une relation forte et interdépendante entre l'état de la muqueuse et la sécrétion hormonale (2).

## PARTIE 2

### 2. Les dysménorrhées

#### 2.1. Définitions

Le terme « Dysménorrhée » provient étymologiquement de l'ajout des termes « dys », signifiant difficile, anormal, « mên » qui désigne la répétition mensuelle, et enfin de « rhein » qui signifie écoulement (7). Les règles douloureuses ou dysménorrhées correspondent à l'ensemble des douleurs pelviennes précédant ou accompagnant les règles. Bien que minimisées car considérées comme inhérentes à la femme, les dysménorrhées sont un problème de société car celles-ci touchent en fonction des études de 30 à 60% des femmes. De plus 5 à 10% de ces femmes déclarent présenter des symptômes graves interférant avec la vie quotidienne (8). Les chiffres représentant la part de femmes souffrant de symptômes très désagréables durant leur menstruations sont variables selon l'âge moyen de l'échantillon dans lequel ont été recueilli les données, en effet ce ne sont plus 10% de femmes touchées qu'on décompte mais près de 92% chez les femmes âgées d'entre 15 et 25 ans (9). C'est un facteur dont nous tiendrons compte dans nos analyses en troisième partie de cette thèse, en fonction des âges des individus ayant répondu à l'enquête. Globalement ces manifestations douloureuses qui peuvent être causées par des pathologies gynécologiques semblent être sous-estimées car la plupart des jeunes-filles ne consultent pas considérant la douleur menstruelle comme une fatalité.

On distinguera deux types de dysménorrhée, abordées toutes deux dans cette thèse. La dysménorrhée primaire, qui débute en général l'année qui suit les premières règles et dont la prévalence aura tendance à diminuer avec l'âge, et qui disparaît fréquemment quasi-totalement après l'accouchement. Leur intensité est variable et oscille de douleur faible à intense d'un cycle à l'autre. Egaleme nt appelées « dysménorrhées essentielles », du fait qu'elles ne sont pas le symptôme d'une pathologie gynécologique sous-jacente contrairement à la dysménorrhée secondaire qui apparaît souvent à distance de la puberté (10). Le plus fréquemment, les pathologies responsables de dysménorrhées secondaires sont l'endométriose (une femme sur dix concernée (11)) caractérisée par la présence de tissu utérin en dehors de la cavité utérine et l'adénomyose utérine (12). Cependant les malformations utéroaginales ou le syndrome des ovaires polykistiques

bien que non abordés dans cette thèse peuvent aussi provoquer des douleurs menstruelles importantes.

## 2.2. Dysménorrhées primaires

### 2.2.1. Physiopathologie

#### 2.2.1.1. Causes des symptômes

##### 2.2.1.1.1. Contraction du myomètre

Chez les femmes euménorrhéiques, l'utérus présente des schémas de contraction bien définis qui sont influencés par les stéroïdes sexuels, les prostaglandines et d'autres substances utérotoniques tout au long du cycle menstruel (13). Lors de menstruations « normales », le tonus utérin de base (10 mmHg) est rythmé de 3 à 4 contractions au cours de chaque intervalle de 10 minutes, et les contractions sont synchrones.

Tableau 1- comparaison des contractions myométriales entre femmes euménorrhéiques et dysménorrhéiques (16)

DECOMPTE DU NOMBRE D'EVENEMENTS MYOMETRIAUX SELON LES CONDITIONS		
VARIABLES	Mesures lors des règles	Mesures en dehors des règles
<b>PARTICIPANTES AVEC DYSMENORRHEES : CRAMPES DURANT LE TEST</b>		
Nombre de participantes au total	14	1
Participantes avec contractions myométriales	11	1
<b>PARTICIPANTES AVEC DYSMENORRHEE SANS CRAMPES DURANT LE TEST</b>		
Nombre de participantes au total	1	11
Participantes avec contractions myométriales	0	0
<b>FEMMES SANS DYSMENORRHEES : CONTROL SAIN : PAS DE CONTRACTION DURANT LE TEST</b>		
Nombre de participantes au total	10	6
Participantes avec contractions myométriales	1	0

Tandis que chez les patientes atteintes de dysménorrhée primaire, trois anomalies de contraction (seules ou combinées) ont été rapportées (14) : un tonus basal myométrial élevé, un nombre de contractions par minute plus important et des contractions non rythmiques (15)(16).

Les contractions en plus d'être plus fréquentes (4 à 5 contractions toutes

les 10 minutes, contre 1 seule toutes les 10 minutes en moyenne normalement) sont également plus intenses (plus de 120 mmHg). Elles durent aussi plus longtemps (d'une durée supérieure à 20 secondes contre 10 secondes en moyenne). Comme évoqué, elles sont également non rythmiques, et ne semblent pas présenter un pattern précis contrairement à ce qui a pu être observé dans le cas des contractions utérines lors d'une phase menstruelle « normale » (14).

Aucun schéma bien précis caractéristique de la dysménorrhée primaire n'a donc pu être établi.

Ces anomalies sont cependant spécifiques à la période menstruelle (16) et ne se retrouvent pas lors du reste du cycle menstruel.

Lorsque l'on étudie en parallèle l'intensité des douleurs et l'intensité des contractions myométriales via résonance magnétique (16), on constate que les douleurs se manifestent le plus fréquemment immédiatement avant et jusqu'à 40 secondes après une contraction du myomètre, la douleur étant proportionnellement corrélée à l'intensité des crampes.

#### 2.2.1.1.2. Ischémie utérine et flux sanguin

L'utérus étant un organe creux, les contractions de la partie myométriale de la tunique qui l'entoure conduisent à une augmentation de la pression dans la cavité (tableau 2). Cette augmentation est proportionnelle à l'intensité de la contraction du muscle. Une différence de pression intra-utérine est par conséquent également retrouvé en période menstruelle entre des femmes non dysménorrhéiques et des femmes dysménorrhéiques (17). Comme on peut l'observer dans le tableau 2, ces différences d'intensité de contraction et de durée s'observent particulièrement les premiers jours de règles, et tendent à se normaliser au troisième jour.

Tableau 2- Comparaison des pressions intra-utérines moyennes (+/- déviation standard) entre femmes dysménorrhéiques et femmes non dysménorrhéiques (17)

Résultats obtenus de l'analyse des pressions intra-utérine : C pour le groupe contrôle, D pour le groupe avec dysménorrhées									
	Jours de menstruations								
	1		2		3		4-5		
	C	D	C	D	C	D	C	D	
Nombre de participants dans le groupe	8	10	9	9	7	11	4	9	
Amplitude en mmHg	78 ± 23	110 ± 14	63 ± 7	74 ± 14	31 ± 14	28 ± 9	39 ± 18	22 ± 5	
Durée de contraction en sec	37 ± 5	55 ± 6	31 ± 3	45 ± 10	14 ± 4	14 ± 6	18 ± 4	17 ± 2	
Fréquence pour 10 min	6 ± 1	6 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	12 ± 3	7 ± 1	14 ± 2	19 ± 3	
Air sous le pic	48 ± 13	98 ± 13	33 ± 5	54 ± 9	14 ± 7	14 ± 6	20 ± 7	16 ± 4	
Pression inter contraction en mmHg	14 ± 3	37 ± 6	18 ± 4	13 ± 4	11 ± 4	15 ± 3	19 ± 5	14 ± 2	

Cette pression s'exerce sur les vaisseaux et tissus utérins et mènent à une mauvaise perfusion et oxygénation des tissus utérins, conduisant à une situation hypoxique dans

laquelle ont lieu des phénomènes très localisés de nécrose des tissus. Ce qui a pour effet de relâcher des neuromédiateurs de la douleur (18).

Ces différences de contractilité auraient donc un rôle dans le phénomène douloureux et les dysménorrhées.

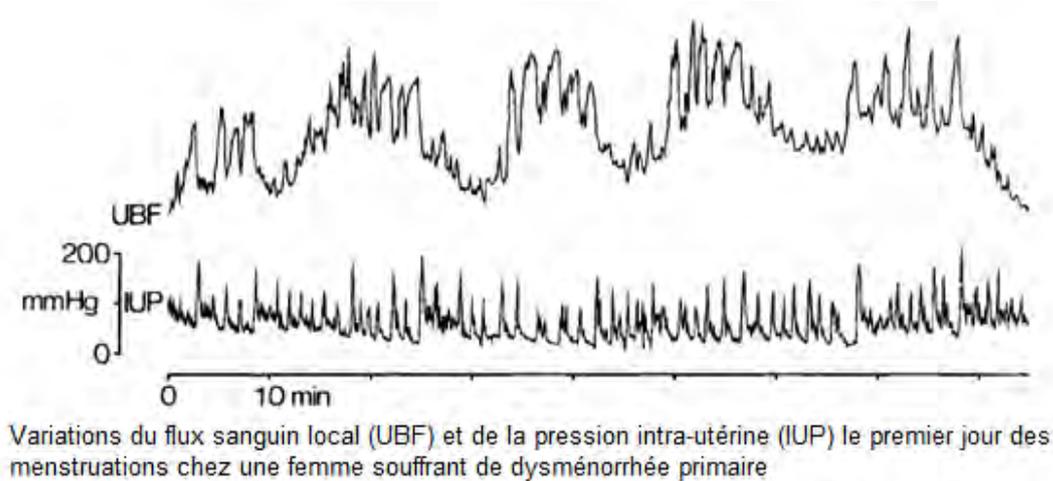
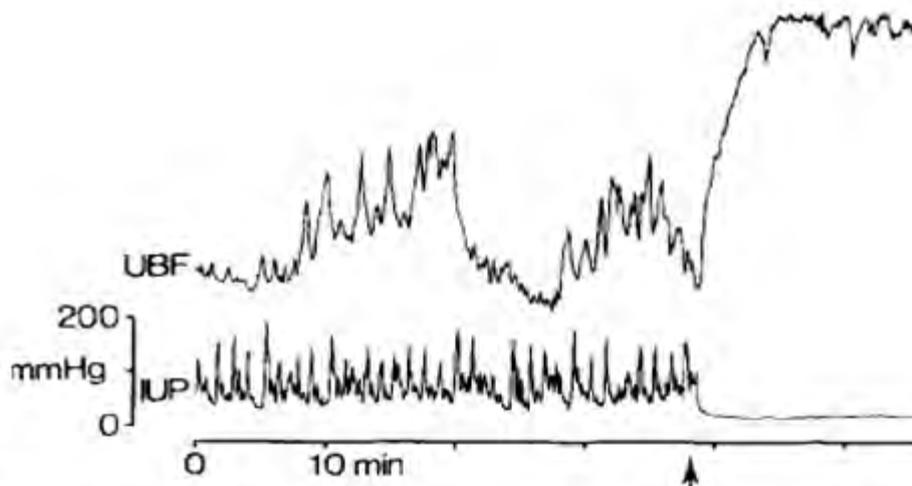


Figure 5- Evolution de la vascularisation de l'utérus en fonction de la pression utérine (19)

Lorsque la pression intra-utérine (via un cathéter inséré dans la cavité utérine), le flux sanguin (par thermistance) et la douleur ressentie sont mesurés en parallèle chez une femme dysménorrhéique lors du jour le plus douloureux de ses menstruations (premier jour), on observe que la pression utérine est intense tout le long du recueil de donnée (figure 5) avec des pics à plus de 200 mmHg (soit près du double des maximums de pression observés chez une personne non dysménorrhéique au même jour).

Au cours de chaque contraction, le débit sanguin endométrial local diminuait ce qui était corrélé à une douleur maximale ressentie. A cette douleur aigue s'ajoutait une douleur sourde, continue, d'intensité variable sur des périodes de 15 à 20 min sans lien avec une contraction, liée aux diminutions moins intense mais prolongée de débit sanguin utérin.

Lors de l'injection de 250 µg de Terbutaline (molécule agoniste sélectif des récepteurs beta2, vasodilatatrice et dilatatrice musculaire), on observe une dilatation rapide significative en quelques minutes du myomètre qui persiste (voir figure 6). La pression utérine se rapproche rapidement de la normale (19). L'utérus n'est alors plus contracté et le débit sanguin augmente parallèlement jusqu'à un niveau optimal de vascularisation (figure 6). La patiente éprouvait alors un soulagement complet de la douleur.



Flux sanguin utérin local (UBF), pression intrautérine (IUP) et effet de la terbutaline (0,5 mg injectés en intraveineuse, au moment indiqué par la flèche), le premier jour des menstruations chez une femme souffrant de dysménorrhée primaire.

Figure 6- Evolution de la pression utérine et de la vascularisation après l'injection de Terbutaline au premier jour des règles (19)

L'ischémie transitoire conduit donc à une hypoxie tissulaire. Les cellules détruites relâchent des substances nociceptives qui sont capables d'exciter les terminaisons nerveuses et de provoquer le signal de la douleur (15,19).

Ces résultats ont été obtenus après étude sur 11 patientes nullipares, âgées de 19 à 33 ans. Elles souffraient de douleurs menstruelles à chaque cycle depuis plusieurs années, les forçant régulièrement à s'absenter de leur travail les premiers jours de leur menstruation.

Ces anomalies de contraction qui conduisent à une ischémie transitoire et qui seraient responsables de la douleur proviendraient de 2 acteurs principaux : les prostaglandines et les hormones sexuelles, et d'acteurs hypothétiques tels que la vasopressine ou l'ocytocine.

#### 2.2.1.2. Origines des symptômes : trois messagers impliqués

##### 2.2.1.2.1. Prostaglandines

Les prostaglandines, médiateurs chimiques de répartition ubiquitaire, sont des acides gras polyinsaturés liposolubles destinés au milieu extracellulaire, ce sont des cytokines qui jouent des rôles physiologiques importants (signalisation paracrine ou autocrine par exemple). Elles sont impliquées dans la pathogénie de nombreuses pathologies

(hypertension, asthme, glaucome à angle ouvert). Leur précurseur commun, l'acide arachidonique peut être stocké dans les phospholipides membranaires d'où il est libéré par la phospholipase A2 (voir figure 7). Un groupe d'enzyme collectivement appelées cyclo oxygénase convertit l'acide arachidonique en endoperoxydes qui sont transformés à leur tour par des enzymes spécifiques en prostaglandines. L'acide arachidonique subit

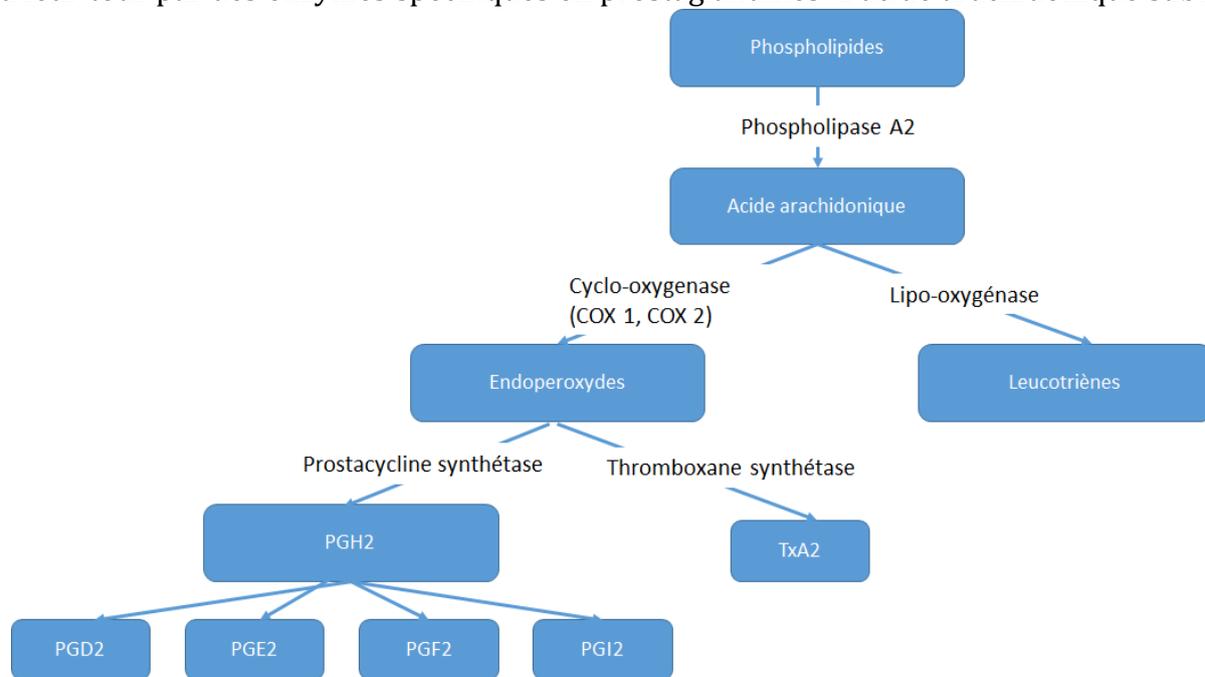


Figure 7- Schéma de synthèse des prostaglandines (inspiré de (20))

ensuite soit l'action de la cyclo-oxygénase, soit celle de la lipoxygénase. La cyclo-oxygénase conduira à la formation de thromboxane, de prostacycline (appelée aussi prostaglandine I2) et des prostaglandines D, E et F (figure 7). La lipoxygénase, elle, est active dans les leucocytes et les macrophages et forme les leucotriènes (20).

Les études réalisées au cours des trois dernières décennies suggèrent que, dans la dysménorrhée primaire, il existe une sécrétion anormale et accrue de prostaglandines, qui induisent des contractions utérines hors normes (18). Les 3 piliers qui soutiennent cette théorie sont les suivants :

- La similitude frappante entre les symptômes cliniques de la dysménorrhée primaire et les contractions utérines retrouvées lors d'avortements et d'accouchements provoqués par les prostaglandines (18).
- Les quantités de prostanoides menstruelles chez les femmes atteintes de dysménorrhée primitive par rapport aux femmes témoins qui sont augmentées.

Toutes les femmes présentent un taux augmenté de prostaglandines durant leur phase lutéale comparé à la phase folliculaire, car elle fait suite à la perte de l'endomètre durant laquelle les cellules se détruisent et relarguent des prostaglandines en plus grande quantité (21). Les femmes souffrant de dysménorrhées présenteraient un taux augmenté de prostaglandines relarguées par rapport aux femmes non atteintes (14,18), et ce particulièrement durant les 48 premières heures de période menstruelle (22).

- Enfin de nombreux essais cliniques montrent l'efficacité des inhibiteurs de la cyclooxygénase (COX) dans le soulagement des douleurs de dysménorrhée primaire (18) ce qui soutient l'hypothèse du rôle des prostaglandines impliquées dans les contractions utérines et dans la douleur des dysménorrhées.

La sévérité des douleurs menstruelles et des symptômes associés (nausée, vomissements, diarrhée) sont directement proportionnelle à la quantité de Prostaglandines relarguées (18,23).

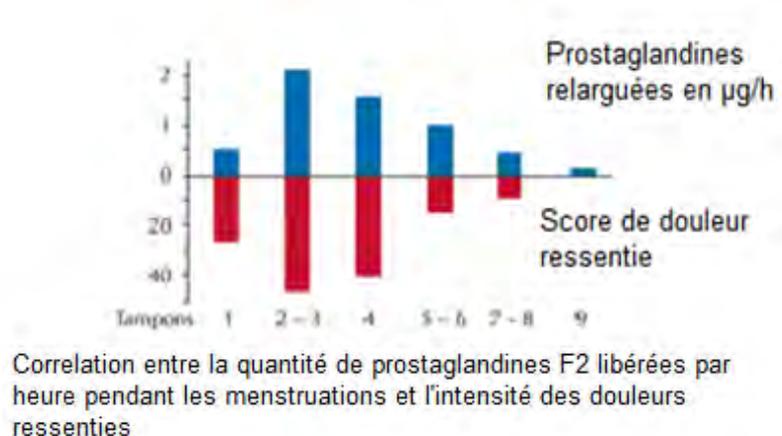


Figure 8- Corrélation entre la sévérité de la dysménorrhée et les quantités de prostaglandines relarguées (14)

Parmi les 9 classe de prostaglandines, les deux particulièrement impliqués dans la pathogénésie de la dysménorrhée primaire sont PGF2a and PGE2 (voir figure7)(10). Dans l'utérus PGE2 a un rôle utérorelaxant et vasodilatateur, alors que PGF2 sera utérotonique et vasoconstricteur (10)(23). PGF2 diminuerait également le seuil de perception de la douleur par les nerfs sensitifs, ce qui se conclut par une plus grande perception pour un moindre stimulus (18).

Cette surproduction de prostaglandines chez les femmes dysménorrhéiques aurait plusieurs origines. L'une d'elle serait la chute de progestérone circulante puisque la phospholipase A2 responsable de la synthèse des prostaglandines est retenue dans les lysosomes des cellules endométriales. Or de fort taux de progestérone stabilisent le lysosome tandis qu'une chute les déstabilise (18).

La baisse physiologique du taux de progestérone qui accompagne la régression du corps jaune durant le cycle menstruel résulte donc en une déstabilisation des lysosomes situés dans l'endomètre, conduisant à la synthèse des prostaglandines. Or les concentrations de progestérone sont plus importantes chez la femme dysménorrhéique (voir 2.2.1.2.2 Hormones sexuelles), ceci cumulé à la destruction cellulaire libérant plus de lysosome on observera une plus grande quantité de prostaglandines libérées.

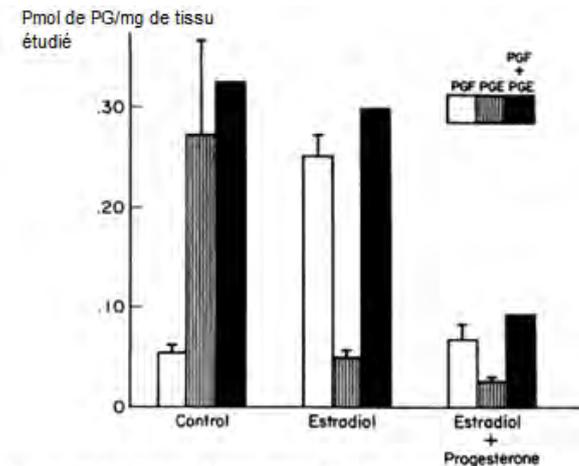
#### *2.2.1.2.2. Hormones sexuelles*

L'impact des hormones sexuelles sur les dysménorrhées s'explique entre autres par le fait que les stéroïdes ovariens influencent au cours du cycle mensuel la structure et la fonction de l'endomètre, ainsi que l'activité utérine (24) les dysménorrhées primaires apparaissent donc à la suite de la mise en place du cycle ovulatoire suite aux premières règles (18).

L'effet des hormones sexuelles serait dû à leur impact sur les prostaglandines comme vu précédemment. Il a été démontré une multiplication par trois des prostaglandines endométriales se produisant de la phase folliculaire à la phase lutéale du cycle menstruel, avec une augmentation supplémentaire pendant la menstruation. Leur synthèse est contrôlée par l'équilibre hormonal œstrogène/ progestérone.

Physiologiquement, juste avant la période des menstruations, les niveaux de progestérone diminuent (voir figure 4) suite à la perte du corps jaune, ce qui entraîne une augmentation de la production de prostaglandines (voir 2.2.1.2.2 Prostaglandines) par arrêt de stabilisation des lysosomes, et donc synthèse de prostaglandine, l'œstradiol fait, dans une moindre mesure, à l'inverse augmenter les taux de prostaglandines utérins (figure 9).

Il semble que les hormones sexuelles n'aient pas les mêmes conséquences sur toutes les prostaglandines. Avec l'œstradiol on observe une diminution des PGE2 et une augmentation en parallèle des PGF2 (voir figure 9). A l'inverse l'administration concomitante d'œstradiol et progestérone bloque l'augmentation des deux types de prostaglandines, par inhibition de leur synthèse par la progestérone (25). La progestérone ayant un rôle au niveau de la synthèse des prostaglandines, son impact est plus important que celui de l'œstradiol.



Effets de l'injection d'œstradiol-17 $\beta$  (1 $\mu$ g/j pendant 3 jours consécutifs) et de progestérone (4 mg/j pendant 3 jours consécutifs) sur la synthèse de prostaglandines utérines chez des rats ovariectomisés comparés aux taux de prostaglandines utérines chez des rats non ovariectomisés sans injections d'hormones.

Figure 9 - synthèse de prostaglandine en fonction du profil de synthèse hormonale (25)

Les différences entre formes dysménorrhéiques et euménorrhéiques se traduisent par un profil hormonal différent : la production d'œstrogènes et de progestérone durant le cycle est moins importante que chez les femmes euménorrhéiques, c'est encore plus marquant durant la phase ovulatoire et lutéale du cycle. De fait il y a moins de progestérone pour stabiliser les lysosomes, et donc plus de phospholipases A2 disponibles. Cette différence expliquerait un taux de prostaglandine plus élevé chez ces patientes, et donc un ressenti de la douleur plus important (21,26).

Ce profil hormonal différent entre femmes dysménorrhéiques et non dysménorrhéiques, se manifeste aussi par des hausses de températures nocturnes corporelles mesurables plus importantes chez la femme dysménorrhéique pendant la phase menstruelle comparée aux autres phases du cycle et aux autres femmes (27).

### 2.2.1.2.3. *Cytokines*

Les cytokines quant à elles présentent également un profil différent entre les femmes dysménorrhéiques et non dysménorrhéiques. Ce sont des substances peptidiques (28) qui permettent la communication des cellules entre elles au même titre que les hormones ou les neuromédiateurs (interférons, interleukines...). Les femmes avec une dysménorrhée primaire montrent durant leur cycle menstruel, une dérégulation de la balance d'expression entre les cytokines pro-inflammatoires (surexprimées) et anti-inflammatoire (sous-exprimées). Ainsi, chez la femme dysménorrhéique, le niveau de réponse inflammatoire sous-jacente diffère, et ce même hors période douloureuse du cycle (29).

### 2.2.1.3. *Autres hypothèses*

#### 2.2.1.3.1. *Vasopressine et Ocytocine*

La vasopressine et l'ocytocine sont des hormones synthétisées dans l'hypothalamus et libérées dans le sang par le lobe postérieur de l'hypophyse.

La vasopressine aura un rôle antidiurétique au niveau du rein : elle y provoque une réabsorption d'eau via une action sur le segment distal du néphron lors d'une déshydratation. Elle aura également une action stimulatrice sur la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices notamment. C'est la balance entre prostaglandines dilatatrices et vasopressine constrictrice qui permettent de maintenir la diurèse et la perfusion du rein.

La vasopressine augmente également l'activité musculaire lisse du myomètre et des artères utérines chez les femmes non enceintes (30). La mesure radio-immunologique de concentration de vasopressine circulante chez les femmes atteintes versus des femmes témoins au moment du premier, cinquième et septième jour du cycle ont permis de montrer qu'à situation physiologique « égale » : on a pu observer que chez les femmes atteintes de dysménorrhée, la concentration moyenne de vasopressine au premier jour était le double de celles des témoins (15,30). Son activité directe sur le myomètre et la baisse de vascularisation dont elle est responsable, se cumule également à son rôle sur la synthèse de prostaglandines.

L'ocytocine, également un neuropeptide possède une structure similaire à la Vasopressine. Il agit principalement au niveau des muscles lisses utérins et des glandes mammaires et y favorise les contractions ainsi que les phénomènes d'ischémie locale. Son rôle est bien connu dans le cas de l'accouchement, mais il aurait également un rôle (mineur par rapport à celui de la vasopressine) dans les dysménorrhées (30,31).

La sécrétion de ces deux peptides est dépendante des taux hormonaux : elle est stimulée par les œstrogènes comme elle est inhibée par la progestérone. Cette stimulation est proportionnelle à la quantité d'hormones : plus le taux d'œstrogènes est important plus les quantités de vasopressine et ocytocine circulantes sont conséquentes (33). Et à l'inverse les concentrations diminuent drastiquement après une prise de progestérone (32). Ce qui explique qu'en début de menstruations les taux circulants soient deux à cinq fois plus élevés chez les femmes dysménorrhéiques (10), et que la quantité d'ocytocine dans l'endomètre varie pendant le cycle menstruel, atteignant le plus haut niveau autour de l'ovulation (33). On observe d'ailleurs une très nette diminution des concentrations circulants après traitement par contraceptif oraux, ce qui se cumule à une diminution des pressions intra-utérines et des douleurs liées (34). La vasopressine et l'ocytocine en plus d'être synthétisées au niveau systémique, sont également synthétisées localement, dans l'utérus lui-même (33).

Ainsi elles sont toutes deux impliquées dans les douleurs menstruelles, sans que l'on puisse encore établir de manière totalement sûre dans quelle mesure. Si cette importance étiologique est finalement déterminée et se confirme, il y aurait un intérêt à continuer les recherches portant sur les antagonistes des récepteurs à la vasopressine V1A et à l'ocytocine comme l'atosiban, qui montrent déjà des résultats prometteurs en diminuant la production de prostaglandines, les contractions de l'utérus, et donc les douleurs ressenties (35).

#### *2.2.1.3.2. Nerfs et sensibilisation centrale*

Une sensibilisation aux stimuli nociceptifs, semble être retrouvée de manière assez systématique dans les dysménorrhées, cette sensibilisation des fibres nerveuses serait le fruit des prostaglandines qui diminueraient le seuil normal de ressenti de la douleur. La sensibilisation des nerfs utérins permettrait ainsi d'expliquer l'effet bénéfique de la

première grossesse sur la dysménorrhée. En effet une régression des symptômes est fréquente après le premier enfant, quel que soit le mode d'accouchement. L'innervation autonome de l'utérus est fortement et souvent définitivement altérée par la grossesse lorsqu'elle évolue jusqu'au troisième trimestre, cette dénervation utérine partielle physiologique est considérée comme un facteur de régression de la dysménorrhée par un mécanisme mal connu. La neurotomie pré-sacrée et la dénervation utérine au laser ont souvent un effet antalgique efficace dans les dysménorrhées rebelles au traitement médical (10).

## **2.2.2. Symptômes de la dysménorrhée primaire**

### 2.2.2.1. Les douleurs

#### 2.2.2.1.1. Localisation

Les douleurs quelles que soient leur localisation sont le symptôme le plus souvent rencontré (chez près de 87,5% des femmes interrogées, voir partie III). Elles apparaissent généralement dans les 8 à 72h après le début de la phase de menstruations. D'après une étude de cohorte, sur 473 femmes québécoises travaillant dans le milieu hospitalier (tous métiers confondus), ces douleurs se localisent majoritairement (57,7%) au niveau des zones pelviennes et abdominales(36), dans le bas du dos (43,3 % (37)), et dans les seins (40,8%). Cet ordre de proportion ayant été confirmé par notre questionnaire en partie III. Il est également fréquent de retrouver des migraines chez les patientes (38).

Lorsqu'on compare la sensibilité à la douleur dans et en dehors de ces zones on observe que les femmes souffrant de dysménorrhée ont une plus grande sensibilité à la douleur expérimentale, et des seuils de perception de la douleur inférieurs, dans les zones proches de l'abdomen (39-42). Plusieurs études montrent que les femmes atteintes de dysménorrhée souffrent d'hyperalgésie dans les tissus profonds, tels que les muscles et les tissus sous-cutanés, mais pas au niveau de la surface cutanée (39,43).

En ce qui concerne les migraines (44), des études ont montré qu'elles étaient intimement liées aux variations des taux d'hormones durant le cycle. On peut corréler la survenue de migraine à la chute d'œstrogène survenant juste avant le début des menstruations, comme pour les tensions mammaires.

#### *2.2.2.1.2. Mécanisme de la douleur dans la dysménorrhée*

On a mis en évidence des différences entre le cerveau des femmes souffrant de douleurs dysménorrhéiques modérées à sévères, et celui de femmes non dysménorrhéiques.

Tout d'abord le métabolisme cérébral des femmes atteintes de dysménorrhée est différent : on observe une augmentation du métabolisme du glucose dans les zones thalamiques, orbitofrontales préfrontale et une diminution du métabolisme régional dans les zones sensorimotrices somatiques latérales (45). Ces modifications sont cependant spécifiques à la période de douleur menstruelle et présentent un pattern caractéristique différent des autres états douloureux viscéraux aigus ou chronique connus (comme la maladie de crohn par exemple).

Des modifications sont aussi retrouvées dans la structure cérébrale (46), ainsi les femmes atteintes de dysménorrhée présentent un volume de substance grise plus faible dans les régions en charge de la transmission de la douleur mais plus importante dans celles qui modulent l'intensité du signal. Ces modifications sont plus importantes en fonction de l'intensité de la douleur ressentie (46). Les conséquences fonctionnelles de cette réorganisation centrale restent à établir. Des modifications cérébrales morphologiques similaires, notamment un volume de matière grise plus faible, ont été observées dans d'autres états douloureux récurrents ou chroniques, notamment les douleurs pelviennes comme celles de l'endométriose (47) ou du syndrome du côlon irritable (48,49).

Ces résultats corroborent la théorie selon laquelle un apport nociceptif prolongé dans le SNC entraîne des modifications fonctionnelles et structurelles et peut altérer le traitement de la douleur au sein du SNC.

Ainsi la dysménorrhée primaire a récemment été classée dans la catégorie du syndrome de douleurs chroniques pelviennes (41) et constitue également une comorbidité fréquente chez les femmes présentant un autre syndrome de douleurs chroniques pelviennes (50).

Une étude de suivi, étalée sur 10 ans, a conclu que les femmes atteintes du syndrome de côlon irritable étaient plus susceptibles de souffrir de dysménorrhée que les femmes sans ce syndrome (51). Ce phénomène est appelé « hyperalgésie viscéro-viscérale » ou « sensibilisation entre organes », et n'est pas entièrement compris. Cependant, la théorie la plus communément acceptée est que l'augmentation des entrées nociceptives dans le SNC d'un organe profond (par exemple, les organes de reproduction), sensibilise ou augmente

l'excitabilité des neurones convergents viscéraux (d'autres organes profonds) dans la moelle épinière.

Pris ensemble, les preuves de modifications structurelles et fonctionnelles dans le SNC suggèrent que les femmes atteintes de dysménorrhée primaire présentent des changements centraux qui perdurent dans le temps bien au-delà de la menstruation, probablement en raison de l'apport nociceptif récurrent dans le SNC. Récemment, des chercheurs ont même suggéré que la dysménorrhée pouvait prédisposer les femmes à un état de douleur chronique (47): la douleur antérieure prédirait la douleur future (67) et serait un facteur de risque de développer une douleur chronique (52,53). Ainsi l'activité centrale (celle du cortex entorhinal, zone impliquée dans l'anticipation de la douleur en lien avec le vécu) est également différente entre les deux types de patientes (42,54,55).

Les raisons qui font que certaines femmes atteintes de dysménorrhée subissent une transition vers un état de douleur chronique alors que d'autres ne le font pas restent flou, même s'il semblerait que le phénomène de sensibilisation centrale soit impliqué. La sensibilisation centrale est définie comme une augmentation anormale du ressenti de la douleur par des mécanismes du système nerveux central et représente un état dans lequel la réponse aux entrées douloureuses périphériques normales est surestimée (56): les femmes atteintes de dysménorrhée seraient donc prédisposées à ressentir la douleur. Le message nociceptif périphérique généré par les organes reproducteurs pendant la menstruation est amplifié, entraînant une excitabilité accrue des neurones convergents somato-viscéraux dans la moelle épinière (57).

#### 2.2.2.2. Troubles digestifs

Les symptômes gastro-intestinaux font parties des plus fréquents mentionnés en dehors de la douleur, dans le cas de notre questionnaire les troubles du transit (46%), nausées (27,5%) et vomissements (2,5%) constituent une proportion importante des symptômes rapportés par les 100 participantes. Ceci semblent en cohérence avec les résultats retrouvés lors d'une étude menée en 2017 sur 197 étudiantes souffrants également de dysménorrhées qui pour plus de la moitié ont signalé un changement d'appétit lors de cette phase de leur cycle accompagné de nausées (45,7%) et les ballonnements (43,1%)(58).

L'une des théories avancées à cette apparition cyclique des syndromes digestifs, serait l'augmentation des concentrations circulantes de prostaglandines au moment des menstruations (comme précédemment évoqué). PGF20 serait plus particulièrement concerné car bien connu pour avoir un puissant effet stimulant sur l'activité motrice et sécrétoire de l'intestin. Elle pourrait donc expliquer entre autre ces variations motrices gastro-intestinales (59).

#### 2.2.2.3. Dépression et anxiété

Un lien semble exister entre la dépression (état pathologique marqué par une tristesse avec douleur morale, une perte de l'estime de soi, et un ralentissement psychomoteur (60)) et les dysménorrhées.

En effet, la dysménorrhée peut affecter la santé mentale et la vie sociale d'un individu. On sait qu'il existe une relation étroite entre la douleur et la dépression. Ainsi la prévalence des maux de tête ou des douleurs au cou et aux épaules est élevée dans la dépression, tandis que la prévalence de la dépression est élevée chez les patients atteints de syndromes de douleur chronique (61). De même, les niveaux d'anxiété (trouble émotionnel se traduisant par un sentiment d'insécurité indéfinissable (62)) étaient plus élevés chez les patients souffrant de migraine ou d'autres types de maux de tête (63). Les niveaux d'anxiété et de dépression, qui se sont révélés être associés à de nombreux types de douleur, seraient également associés à la dysménorrhée.

Des études (64–66) évaluant les niveaux de dépression et d'anxiété ainsi que les perceptions de la qualité de vie chez les adolescents atteints de dysménorrhée, ont révélé que, par rapport aux témoins sains, les scores de dépression et d'anxiété étaient plus élevés et la qualité de vie était plus faible chez les adolescents atteints de dysménorrhée. De plus, il a été démontré que les niveaux de dépression et d'anxiété augmentaient proportionnellement à l'augmentation de la gravité de la dysménorrhée. Dans le sens inverse, la probabilité de dysménorrhée s'est avérée plus élevée parmi les cas présentant des niveaux plus élevés de dépression.

On pense que la dysménorrhée perturbe le développement physique et mental à l'adolescence en altérant la qualité de vie avec par exemple, une augmentation des jours d'absence de l'école (67). Les prostaglandines et la vasopressine évoqués plus haut, seraient également associés au phénomène (66). Cependant le mécanisme sous-jacent à

la relation entre la dysménorrhée et les problèmes psychologiques n'a pas encore été pleinement élucidé.

Dans la prise en charge de la dysménorrhée, il est important de sensibiliser les cliniciens et les gynécologues aux associations entre la dysménorrhée et les problèmes mentaux.

#### 2.2.2.4. Sommeil et fatigue

Lorsque la qualité du sommeil est comparée entre des femmes dysménorrhéiques et des femmes témoins, on observe que la douleur ressentie pendant les menstruations diminue de manière significative la qualité subjective du sommeil. En effet, l'estimation de la qualité de sommeil des patientes atteintes semble être moins bonne que celle des témoins pendant leur menstruation. Elle est aussi moins bonne que la qualité de leur propre sommeil pendant les autres phases de leur cycle (folliculaires et lutéales) (27).

Il semblerait que même en dehors des règles, les femmes atteintes de dysménorrhée présentent des habitudes de sommeil, des températures corporelles nocturnes et des taux d'hormones différents de ceux des témoins. On retrouve ainsi fréquemment, des concentrations plus élevées en œstrogènes le matin, une température moyenne qui est également plus élevée au moment de l'endormissement et une diminution du sommeil paradoxal chez les femmes concernées (27).

En effet la douleur chronique et aigue a un impact sur le sommeil (68).

Dans le cas des douleurs aiguës, les patients en situation post-opératoires présentent un sommeil fragmenté avec une augmentation du nombre de réveils nocturnes et une diminution du temps de sommeil profond et paradoxal. Pour les douleurs chroniques, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes ou de fibromyalgie par exemple mettent quant à eux plus de temps à s'endormir et présentent également une plus grande fréquence d'éveil nocturne (27).

La dysménorrhée primaire présente à la fois les caractéristiques des syndromes douloureux chroniques et aigus. Il s'agit d'une douleur récurrente d'apparition régulière et prévisible, mais de courte durée et d'une sévérité qui affaiblit temporairement la patiente. Les femmes atteintes de dysménorrhée déclarent généralement que la fatigue est un symptôme accompagnant les crampes utérines (69). La douleur dysménorrhéique perturbant le sommeil, elle aura des conséquences sur la vie diurne de la patiente (70).

Ce sommeil perturbé a sans aucun doute un impact sur la qualité de vie des patientes que nous aborderons dans la dernière partie et joue probablement un rôle dans la fatigue qui est rapportée dans 60% des cas (voir questionnaire partie III).

### **2.2.3. Facteurs de risque**

Un certain nombre d'étude ont déjà mis en avant quelques facteurs qui pourraient être impliqués dans la survenue de dysménorrhées primaires chez les patientes. L'âge en particulier est l'une des causes qui est la plus fréquemment citée. Celui-ci serait inversement proportionnel à l'intensité des douleurs. En effet les femmes de moins de moins de 25 ans présentent deux fois plus fréquemment de symptômes négatifs durant leur menstruation que les femmes ayant plus de 25 ans (71). Ce qui se confirme dans les résultats de notre questionnaire avec un âge clivant plutôt dirigé vers 26 ans (à pondérer avec l'effectif par catégorie d'âge différent ayant répondu au questionnaire). La théorie la plus fréquemment avancée pour expliquer ce facteur, serait que la majorité des femmes ayant moins de 25 ans et étant atteintes de dysménorrhées sont nullipares, (également un facteur de risque connu des dysménorrhées). En effet la raréfaction de la synthèse de prostaglandines par l'endomètre et la dégénérescence de certains nerfs périméaux après une grossesse expliquent quant à eux la diminution de la prévalence des dysménorrhées. L'âge de la ménarche semble jouer un rôle prépondérant dans la survenue de certains symptômes. Ainsi, les jeunes filles ayant leur première règle avant l'âge de 12 ans seraient non seulement plus susceptibles de développer des troubles psychiatriques de type anxiété ou dépression à posteriori mais seraient également plus à risque de présenter des douleurs durant leurs menstruations (72).

Des antécédents de dysménorrhées sont également fréquemment notés dans l'entourage familial des patientes, les résultats de notre questionnaire montrent que 68% des femmes souffrant de règles douloureuses possèdent dans leur entourage familial une personne se plaignant ou s'étant déjà plainte de symptômes désagréables durant ses règles (voir partie III). Ceci laisse à penser qu'une susceptibilité génétique existerait et pourrait expliquer cette rémanence des douleurs intergénérationnelles (73).

D'autres hypothèses évoqueraient plutôt un phénomène de reproduction inconscient des symptômes observés chez la mère par la jeune fille depuis l'enfance ou encore la perpétuation des modes de vie enseignés familialement qui conditionnerait la survenue

des dysménorrhées : comme par exemple la consommation de fruits et de légumes (facteur protecteur des douleurs dysménorrhéiques) et qui est dépendant du milieu social et de l'éducation du patient (71).

Les facteurs psychologiques semblent avoir effectivement un impact non négligeable, en effet la plupart des études sur le sujet s'accordent à dire que le niveau de stress est intimement lié aux manifestations dysménorrhéiques (74).

D'autres facteurs sont suspectés d'être impliqués comme la consommation tabagique, le surpoids, ou encore la consommation d'alcool et nécessitent des études supplémentaires (71).

## 2.2.4. Diagnostic de la dysménorrhée primaire

Le diagnostic est généralement initié par la concordance de signes cliniques, et n'est pas obligatoirement approfondi par une palpation ou de l'imagerie. Ces signes cliniques sont résumés globalement ci-dessous :

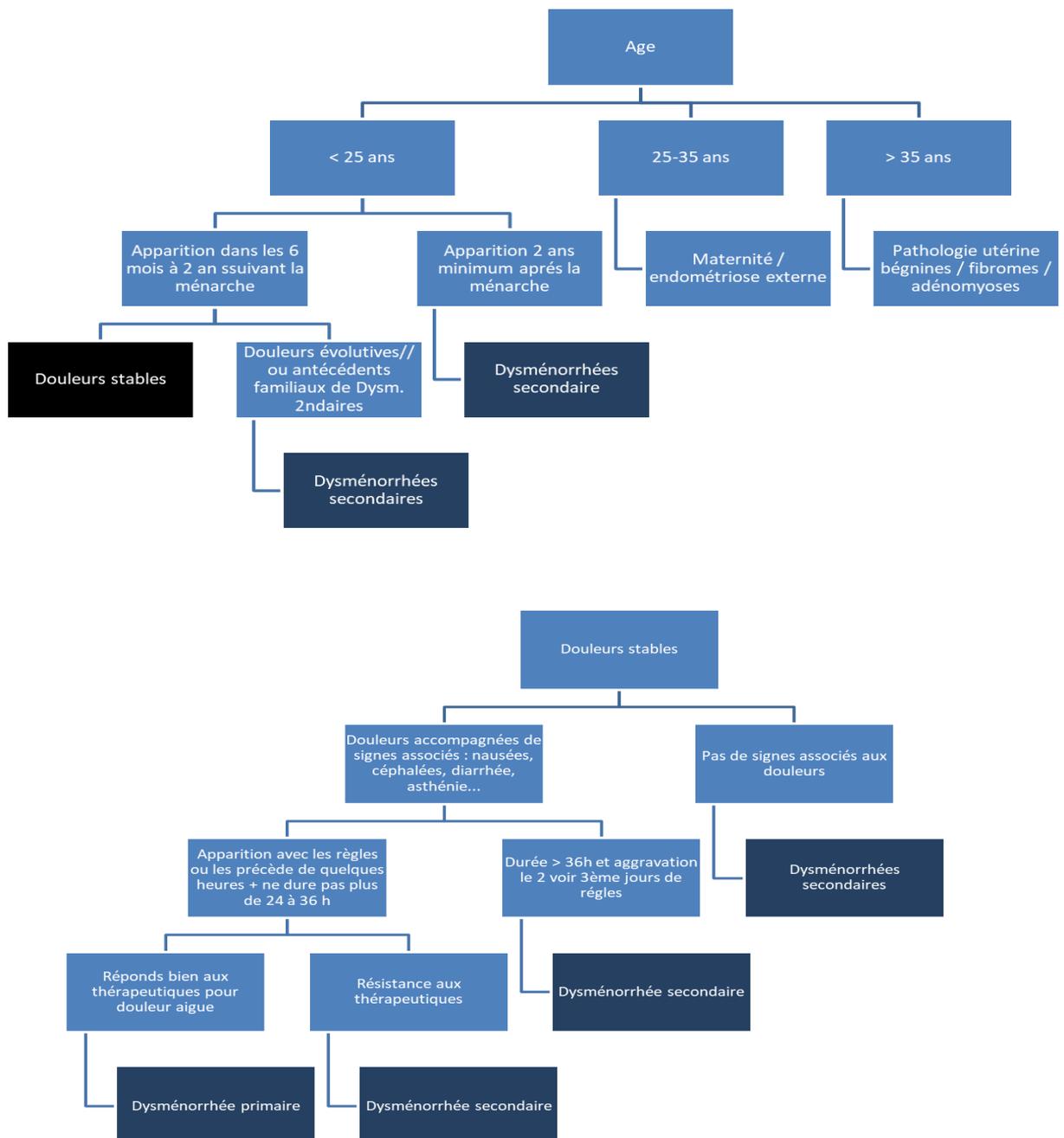


Figure 10 - Schéma récapitulatif des signes cliniques orientant dans le cas de la dysménorrhée (inspiré de (10,76))

Les dysménorrhées primaires sont à manifestation protoméniale (ou de précession) : elles précèdent les menstruations, tandis que les dysménorrhées secondaires sont

généralement teleméniales, elles ne commenceront que le 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> jour des règles et durent plus longtemps (10). Le diagnostic par examen gynécologique est considéré comme facultatif chez les adolescentes qui n'ont jamais eu de rapports ou qui présentent tous les signes de la dysménorrhée primaire (hors cas particuliers de douleurs rebelles à toutes les lignes thérapeutiques) mais il peut cependant s'avérer nécessaire si la patiente rapporte ne pas avoir eu de dysménorrhées avant ses premiers rapports sexuels et en présenter par la suite, (la chronologie des faits pouvant laisser penser à une infection sexuellement transmissible). A contrario la suspicion de dysménorrhée secondaire nécessite assez systématiquement l'emploi d'imagerie intra et extra vaginale, afin de ne pas rater un possible diagnostic différentiel. La cœlioscopie (aussi appelée laparoscopie, technique chirurgicale qui permet, via une petite ouverture de la paroi de l'abdomen d'observer l'intérieur de la cavité abdominale ou pelvienne et d'intervenir sur les organes (75)) évoquée dans l'organigramme ci-dessous est un acte invasif qui doit donc être justifié au vu des effets indésirables qu'il peut provoquer. Enfin une biopsie est souhaitable dans chaque cas de figure pour corroborer les diagnostics éventuels (10,21). On oriente les examens différemment selon la mobilité de l'utérus.

L'utérus est mobile dans la majorité des cas, la perte de mobilité sera moins fréquemment

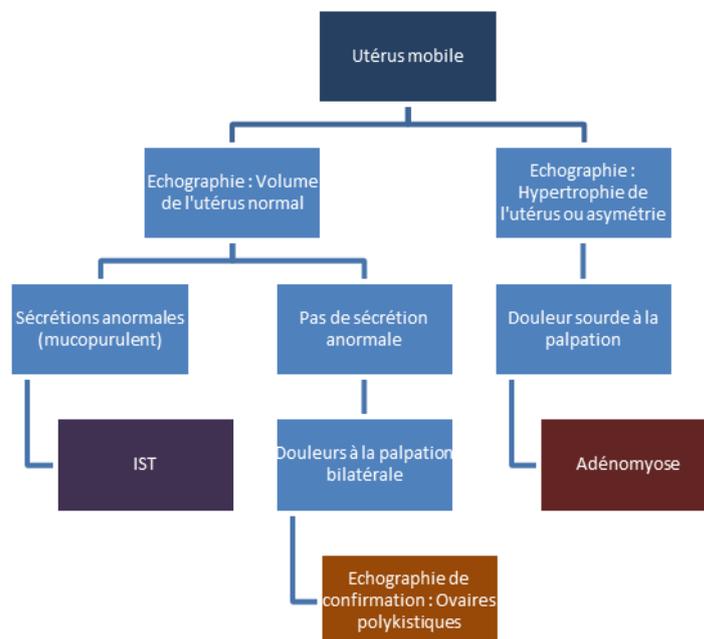


Figure 11- Causes hypothétiques d'une dysménorrhée dans le cas d'un utérus mobile (inspiré de (10,76))

trouvée et orientera de manière général toujours vers des investigations plus poussées. Sans douleurs à la palpation on aura tendance à s'orienter vers un fibrome, tandis qu'une douleur aura par contre tendance à orienter vers une endométriose.

## 2.2.5. Traitement de la dysménorrhée primaire

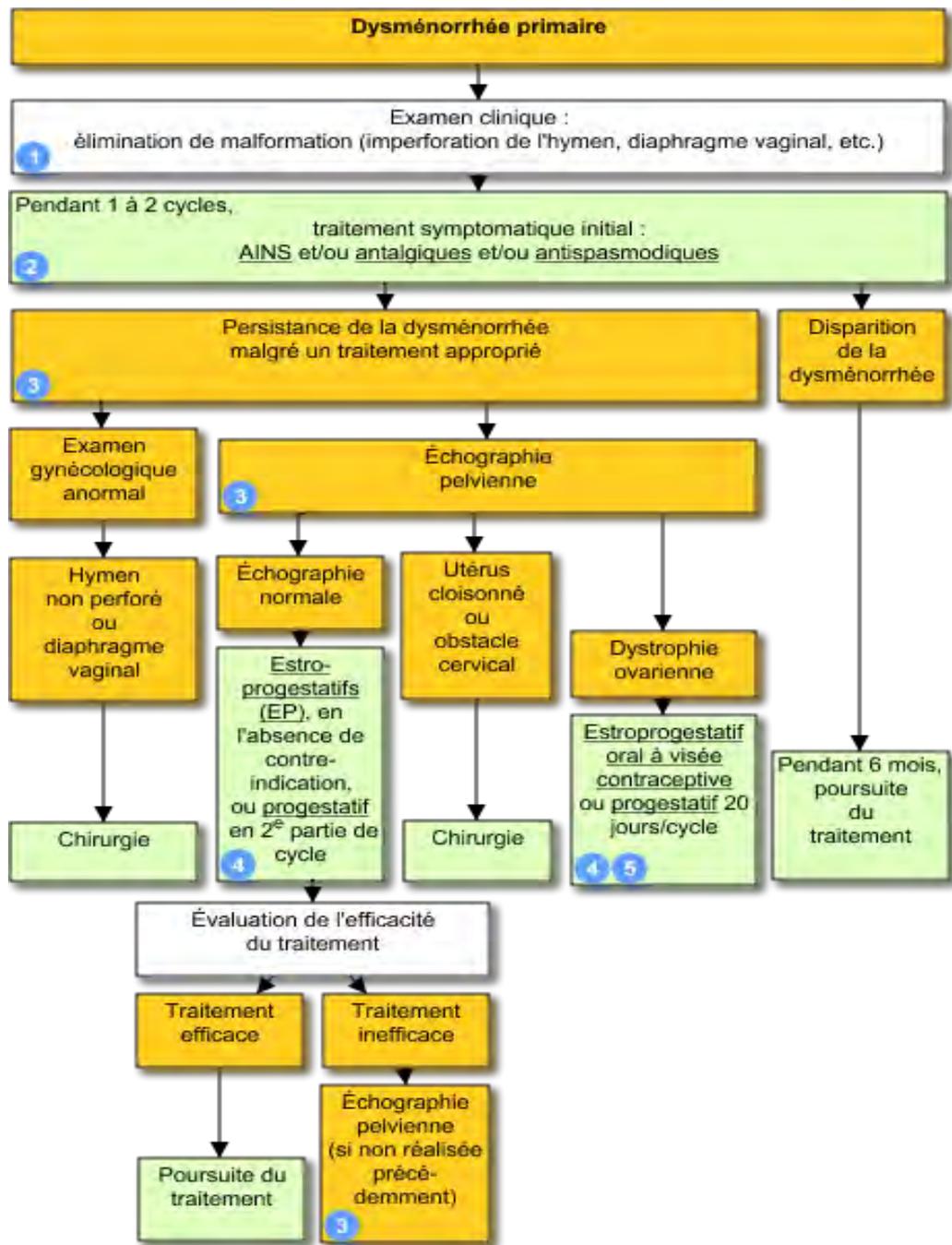


Figure 12 - Protocole thérapeutique de prise en charge d'une dysménorrhée primaire en 2020 (78)

La première étape de la prise en charge d'une dysménorrhée est de connaître son étiologie. Il faut donc vérifier qu'elle ne soit pas secondaire à une autre pathologie (voir la partie diagnostic précédente)(76). Une fois cette vérification effectuée on met en général en place un traitement symptomatique sur minimum deux cycles. Le

traitement sélectionné en première intention sur ces deux cycles sera fonction de la physiopathologie, de la femme et des caractéristiques de sa pathologie telles que :

- De l'intensité de la dysménorrhée ;
- Des résultats d'éventuels traitements antérieurs (automédication ou prescriptions) ;
- De l'existence ou non d'anomalies du cycle menstruel chez la jeune fille ;
- Du besoin de contraception ou non (77)

Ce premier traitement sera préférentiellement d'après les recommandations de 2018 (figure 12):

- Un antispasmodique (du Spasfon par exemple)
- Un antalgique simple (du paracétamol)
- Un antiinflammatoire (Ibuprofène)

Idéalement il faudrait établir la prise en charge dans cet ordre-là, c'est-à-dire réserver la prise d'antiinflammatoire à la suite d'un échec des 2 premières thérapeutiques.

Lorsque la dysménorrhée est calmée par ce traitement il est maintenu pendant 6 mois avant d'être réévalué. Si la dysménorrhée persiste après réévaluation thérapeutique, la deuxième option thérapeutique reste la mise sous une contraception oestroprogestative ou progestative. On favorisera plutôt les pilules de seconde génération minidosées (ce choix thérapeutique sera revu plus loin) (10). En parallèle si de l'imagerie n'a pas été réalisé avant, il faudra pousser les investigations cliniques et l'imagerie (figure 12).

#### 2.2.5.1. Traitements de première intention

Ces traitements symptomatiques sont ceux qui sont le plus utilisés en France mais également dans le monde par les femmes pour plusieurs raisons dont la principale est l'accès en libre-service. 73% des femmes interrogées souffrant de douleurs de règles, ont déclaré lors du questionnaire de cette thèse qu'elles prenaient des médicaments antalgiques OTC seuls ou en compléments d'un autre traitement.

##### 2.2.5.1.1. Paracétamol

Le paracétamol peut être utilisé seul en cas de dysménorrhée légère ou en association avec un traitement hormonal (78). Il s'agit d'un analgésique-antipyrétiques indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Il ne présente cependant pas les inconvénients des anti-inflammatoires en particulier sur la muqueuse digestive ce qui autorise son emploi en première intention en particulier chez l'adolescente et la jeune fille. Cependant un surdosage aigu peut provoquer une nécrose hépatique. Ce qui en fait un antalgique efficace et maniable (posologies en fonction du poids voir en suivant) à condition de respecter ses contre-indications qui sont principalement hypersensibilité et insuffisance hépatocellulaire (79). Il s'agit de l'une des molécules pour laquelle on a le plus de recul d'utilisation. Cependant malgré cela, son mécanisme d'action complexe n'est pas encore complètement connu, il agirait à la fois au niveau central et périphérique (80).

Nous traiterons dans le cas présent uniquement des posologies chez les jeunes filles à partir de l'âge minimal de la ménarche : c'est-à-dire environ 10 ans. Mais il existe diverses formes que l'on peut donner chez l'enfant entre 30 mois et 10 ans à hauteur de 60mg/kg/24h en 4 prises espacées de 6heures. De 10 ans à 15 ans la posologie reste la même et peut être prise sous forme de suspension buvable, sachets, formes orodispersibles ou même suppositoires si le poids est inférieur à la limite de 50 kilos. Ces différentes formulations permettent d'adapter exactement la posologie de paracétamol au poids, tandis qu'une fois supérieur à 50 kilos les comprimés peuvent être pris en respectant la dose maximale de 4 comprimés par 24 heures, séparées de 6heures chacun. Lorsqu'il est pris par voie orale, le paracétamol est vite absorbé de manière complète, pour atteindre 30 à 60 min plus tard la concentration maximale (ce temps est diminué d'une dizaine de minute si le paracétamol est pris sous forme effervescente tandis qu'il est augmenté par voie rectale). Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible, ce qui explique qu'il se distribue de manières comparables dans le sang, la salive et le plasma. Il est ensuite métabolisé au niveau du foie, par 2 voies majeures : la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison (cette dernière sera saturée si les doses prises sont supérieures aux doses toxiques). Il existe également une voie mineure : celle du cytochrome P450. Quand il est métabolisé par cette voie le paracétamol donne formation à un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine). Celui-ci sera (si les doses prises sont normales) rapidement détoxifié par le glutathion réduit et ensuite éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications

massives la quantité de ce métabolite toxique est augmenté et les quantités de glutathion sont insuffisantes pour détoxifier la totalité. Ce métabolite va s'accumuler au niveau du foie et provoquer via un stress oxydatif une nécrose centro-lobulaire (79). Enfin il est éliminé à 90% par le rein en 24h, ce qui sous-entend qu'en cas d'insuffisance rénale, des adaptations de posologie sont recommandées puisque l'élimination du paracétamol et de ses métabolites sont retardés.

#### *2.2.5.1.2. Antiprostaglandines.*

Les plus utilisés sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ils entraînent une diminution de la concentration endométriale en prostaglandines. A ce jour, peu de conclusions ont été émises sur l'efficacité relative des AINS entre eux dans le traitement de la dysménorrhée. Au vu de leurs effets indésirables (cardio-vasculaire, rénaux ou digestif), il ne peut s'agir que d'un traitement ponctuel, de très courte durée. Afin d'éviter un maximum d'effets secondaires, on favorisera les AINS dont la demi-vie plasmatique est inférieure à 6 heures. D'après les recommandations (76) il est indiqué que les AINS soient pris à dose efficace dès le début des menstruations, même si la douleur n'est à ce stade pas encore forte, afin d'assurer une efficacité suffisante. La prise pourra alors être renouvelée 1 à 2 fois par 24h en séparant généralement les prises de 6heures, et pourra être poursuivie le 2<sup>e</sup> jour s'il y a besoin et ce jusqu'à disparition des symptômes (qui ne durent pas plus que 48 à 72h généralement dans le cas des dysménorrhées primaires). Des précautions d'emploi sont nécessaires chez les patientes présentant un asthme associé à une rhinite ou une sinusite chronique en raison de risque de manifestation allergique ou de bronchospasmes dû à l'inhibition des prostaglandines. De même chez des patientes présentant des anomalies de l'hémostase (ces médicaments ont une incidence sur les facteurs de coagulation et favorisent les saignements), ou bien chez des femmes présentant des néphropathies (malformation utéro-rénale, insuffisance rénale, maladie de Berger, etc) ainsi que chez les patientes ayant des antécédents digestifs (par leur diminution des prostaglandines protectrices de la muqueuse gastrique et leur augmentation des risques de saignements). Ici sont résumée les AINS ayant l'indication dans le traitement des dysménorrhées :

Tableau 3- AINS recommandés dans la prise en charge des dysménorrhées (173)

Non listés	Liste II
<b>Ibuprofène (+/- lysine)</b>	Acide méfénamique
<b>Acide acétylsalicylique</b>	Acide tiaprofénique
	Dexkétoprofène
	Diclofénac
	Flurbiprofène
	Ibuprofène
	Naproxene

L'ibuprofène reste l'AINS le plus consommé dans le cadre de la prise en charge des menstruations. Il est rapidement absorbé (pic plasmatique atteint en 90 minutes après l'ingestion en moyenne). Il fait preuve d'une forte fixation aux protéines plasmatiques (99%) et ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs. Son élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs glucuro-conjugués (92). Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique de sorte que cela ne justifient pas une modification de la posologie. Certaines contre-indications sont à surveiller en dehors de celles citées plus haut en rapport avec le patient et certaines pathologies chroniques telles que l'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale rares chez les patientes en âge d'avoir de la dysménorrhée primaire. Dans le cas de la prise de médicaments concomitant, la prise d'autre antiinflammatoire, d'anticoagulants, de l'aspirine, ou encore du lithium sont formellement contre-indiquées, tandis que la prise d'antihypertenseurs, de corticoïdes, de diurétiques, d'ISRS entre autres seront à surveiller (81).

#### 2.2.5.1.3. Antispasmodiques

Le Phloroglucinol possède une activité spasmolytique sur les muscles lisses et un effet anti-nociceptif viscéral, en particulier au décours d'épisodes de douleur aiguë. Bien qu'il présente peu d'effets indésirables fréquents (rares réactions allergiques cutanées rapportées), le recours à cette molécule n'est pas indiqué lors de douleurs pelviennes

quelques soient leur origines (pelviennes ou autre) d'après la HAS qui considère le service rendu de ce médicament comme faible dans cette indication (82). Il demeure cependant qu'il apparaît dans les recommandations officielles (78) et que le recours à cette molécule est fréquent avant le recours aux AINS ou en compléments de ceux-ci (voir résultats questionnaire partie III). Après administration orale, le pic plasmatique est atteint entre 15 et 20 minutes, il se répartit de manière rapide et importante dans les tissus, pour être ensuite métabolisé au niveau du foie et éliminé par voie urinaire et par voie biliaire sous forme libre et conjuguée. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 2 heures. Relativement sans contre-indication notoire si ce n'est l'hypersensibilité, il reste un médicament assez simple d'utilisation, la seule interaction connue à son sujet étant celle qu'il présente avec les médicaments tels que la morphine et ses dérivées en raison de leur effet spasmogène.

Ainsi chez l'adulte (à partir de 15 ans) la posologie est de 2 comprimés de 80 mg 2 à 3 fois par jour, en respectant un minimum de 2h entre chaque prise et sans dépasser 6 comprimés par jour (83).

#### 2.2.5.2. Traitements de seconde intention

##### 2.2.5.2.1. *Les contraceptifs hormonaux*

La plupart des études sur le sujet appuient l'efficacité de la pilule contraceptive dans le traitement des dysménorrhées, cependant elles ne tombent pas totalement d'accord sur le grade d'intensité de la dysménorrhée sur lesquels ces traitements sont actifs. Quand certains démontrent que ces traitements ne sont efficaces que sur le stade sévère de la dysménorrhée (84), d'autres montrent qu'ils peuvent être efficace sur les grades légers en diminuant progressivement la prévalence des douleurs de manière significative après 6 mois de traitement (85).

Il existe 2 types de pilules à ce jour : les pilules oestroprogestatives (appelées plus communément pilule minidosée) composées d'un progestatif de synthèse associé à l'éthinylestradiol qui est un œstrogène de synthèse, et les pilules progestatives (aussi appelée microdosée), à la différence de la minidosée elles ne sont composées que d'un progestatif de synthèse.

### **2.2.5.2.1.1. Pilules oestroprogestatives**

Le mode d'action de ces pilules est double : le progestatif inhibe l'ovulation, rend la glaire imperméable aux spermatozoïdes et l'endomètre non réceptif à la nidation. L'estrogène se substitue à la sécrétion endogène, qui est ainsi freinée (86). La contraception oestroprogestative permet ainsi d'inhiber l'ovulation, et donc la formation du corps jaune responsable de la sécrétion de progestérone. Dans le cadre de la dysménorrhée, la progestérone est un des facteurs nécessaires à l'augmentation de la synthèse des prostaglandines endométriales. De plus cette inhibition de synthèse hormonale permet d'éviter la formation d'endomètre sécrétoire en fin de cycle « normal ». Une diminution des concentrations circulantes de vasopressine a également été observée. Ce serait donc ces mécanismes qui seraient responsables de la diminution de douleur dans la dysménorrhée (87).

Les mini-dosées se classent en différentes générations en fonction du type de progestatif se trouvant dans la pilule, ainsi on aura les pilules : de 1<sup>ère</sup> génération (noréthistérone), 2<sup>e</sup> génération (lévonorgestrel), de 3<sup>e</sup> génération (désogestrel, gestodène, norgestimate) ou d'autres (drospirénone, acétate de chlormadinone, diénogest) parfois dits « de 4<sup>e</sup> génération ». Enfin, une mini-dosée quelle que soit sa génération pourra être monophasique si la concentration d'hormones qu'elle contient reste constante toute la durée du traitement. Biphasique si on a 2 paliers de dose ou triphasique lorsqu'on a 3 paliers de dose. Des multiphasiques existent également (lorsque l'on dépasse les 3 paliers de doses différentes) (86).

L'utilisation de la contraception oestroprogestative est associée à un risque vasculaire accru, en particulier de thrombose veineuse. L'interrogatoire est ainsi essentiel à la recherche d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse à l'initiation. Tout doute devrait conduire à un avis spécialisé avec bilan d'hémostase (76).

On préférera les pilules mini-dosées contenant un progestatif de 2<sup>ème</sup> génération (association de levonorgestrel/éthinyloestradiol à différent dosage), qui est moins à risque sur le plan thromboembolique. Et dans le cas de douleurs particulièrement rebelles aux antalgiques, elle pourra être administrée en continu, sans l'interruption habituelle des 7 jours, et cumulé à la prise d'antalgiques lors des pics de douleurs de la période menstruelle.

### **2.2.5.2.1.2. Pilules progestatives**

Les progestatifs oraux (microprogestatifs ou progestatifs microdosés) ne contiennent pas d'estrogène et sont composés de doses faibles de progestatif de 2<sup>e</sup> génération (lévonorgestrel) ou de 3<sup>e</sup> génération (désogestrel). Ils ont une efficacité contraceptive en théorie moindre que celle des estroprogestatifs et largement dépendante de l'observance. Ils doivent donc être pris en continu et à heure fixe (86). Leur mode d'action contraceptive est essentiellement périphérique via la coagulation de la glaire cervicale qui devient impropre au passage des spermatozoïdes et l'action anti-nidatoire sur l'endomètre. Il possède également une faible action inhibitrice gonadotrope et anti-ovulatoire.

Dans le cas de la dysménorrhée, ils agissent également en diminuant la motricité utérine, et réduisent significativement la PGF2 $\alpha$  (77). Le choix de la molécule et la durée du traitement dépendent de l'intensité de la dysménorrhée et du souhait ou non de bloquer l'ovulation (besoin de contraception).

La première prescription de contraceptif dans le cadre du traitement des douleurs de dysménorrhées, se portera préférentiellement vers les oestroprogestatifs plutôt que vers les progestatifs qui seront réservés chez la jeune fille (de 10 à 17 ans) à certains cas particuliers comme (77) une dysménorrhée primaire chez une jeune fille hirsute chez qui l'acétate de cyprotérone associé à du 17 $\beta$ -œstradiol permettra l'épilation au laser, l'endométriose de la jeune adolescente ou la découverte d'un hémocolpos (accumulation progressive du sang menstruel dans la cavité vaginale à la puberté. Il est souvent la conséquence d'une imperforation de l'hymen. Il se traduit sur le plan clinique par des douleurs pelviennes cycliques et une aménorrhée primaire traitée.

Chez la jeune femme (de 18 ans à 30 ans) on s'orientera vers la prise d'une pilule progestative dans le cas où on soupçonne par examen clinique et à l'aide des examens complémentaires une endométriose ou une adénomyose à l'origine de dysménorrhée organique. On pourra bien entendu prescrire des AINS en première intention mais il semble primordial d'essayer un traitement progestatif antigonadotrope (dérivés de 17OH-progesterone-ou des 19-norpregnanes) bien conduit, à dose suffisante et en choisissant la molécule adaptée à l'importance de l'affection endométriosique ou adénomyosique (77).

A la différence des progestatifs telles que Cerazette ® (Desogestrel 0.075 mg) et Microval ® (Levonorgestrel 0.3 mg) qui sont des progestatifs contraceptifs, d'autres molécules telles que le Lutéran®, le Duphaston ® etc n'ont pas un but contraceptif pur et possèdent une AMM dans le traitement des dysménorrhées. Elles présentent d'autres indications thérapeutiques tel que les troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone comme en période pré-ménopausique, ou l'endométriose (dans ces cadres thérapeutiques elles sont généralement associées à des œstrogènes au moins 10 jours par mois pour éviter une hyperplasie de l'endomètre)(78).

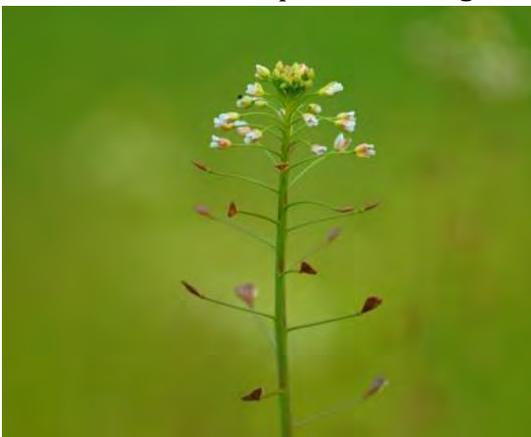
### 2.2.5.3. Traitements alternatifs

#### 2.2.5.3.1. Phytothérapie

##### 2.2.5.3.1.1. **Bourse à pasteur (*Capsella Bursa Pastoris*)**

On utilise la plante entière, elle provient d'Europe et est assez cosmopolite. Ses principes actifs sont les flavonoïdes qu'elle contient (action hémostatique), et les amines (histamine, tyramine à action vasoconstrictrice). Elle sera ainsi particulièrement utilisée pour ses propriétés hémostatiques, dans le cadre de règles douloureuses (88).

Dans le cadre de la prise en charge officinale, on peut conseiller la prise de 50 g pour un



litre d'eau porté à ébullition pendant 10 min, la patiente pourra en boire toutes les 2 heures une tasse, pendant la durée de ses menstruations. Cependant elle contient une grande quantité de sels de potassium qui nécessite la prudence dans le cas d'une utilisation prolongée à fortes doses (89).

Figure 13 - Inflorescence de Bourse à Pasteur (167)

##### 2.2.5.3.1.2. **Gattilier (*Vitex Agnus Castus*)**



Figure 14 - Inflorescence de Gatillier (168)

Il s'agit d'un arbuste méditerranéen poussant dans toutes les zones à climat subtropical. On utilise les fleurs et les fruits, originaires majoritairement d'Europe du sud. Elles possèdent des propriétés antispasmodiques, et antioestrogénique au niveau de l'hypophyse, qui justifie son utilisation dans les spasmes intestinaux, le syndrome prémenstruel, et les aménorrhées. On pourra conseiller la prise de 2 gélules par jour de nébulisât (dosées à 100 mg), sur 10 à 20 jours par cycle pour augmenter la sécrétion de progestérone (par effet

antioestrogénique central) (89).

#### **2.2.5.3.1.3. Achillée millefeuille (*Achillea millefolium* L)**



Figure 15 - Inflorescence de l'Achillée millefeuille (169)

Elle pousse majoritairement dans le sud de l'europe ; On utilise les parties aériennes (fleurs et feuilles) qui contiennent des flavonoïdes donnant sa propriété antispasmodique à la plante, elles contiennent aussi du lutéolol qui apaise les douleurs de règles (90). On peut conseiller d'utiliser les sommités fleuries en infusion à boire régulièrement durant les premiers jours des menstruations (89).

#### **2.2.5.3.1.4. Saule (*Salix Alba* L)**

Les saules sont des arbres d'une hauteur de 10 à 25 m, communs en Europe le long des cours d'eau, ce sont les chatons que l'on pourra utiliser pour leur action bénéfique dans les spasmes utérins. En effet ils sont composés de flavonoïdes et de dérivés salicylés qui procurent l'effet anti-inflammatoire et antalgique (91). On pourra ainsi conseiller une infusion de 5g de chatons dans une tasse d'eau bouillante avant chaque repas. Mais on le déconseille lors de règles abondantes car le saule a un effet hémorragique (89).

#### **2.2.5.3.1.5. Fenouil (*Foeniculum vulgare*)**

Plante bisannuelle qui pousse autour du bassin méditerranéen, le fenouil est riche en phytoestrogènes, et possède en plus de ses propriétés galactogènes, des propriétés antispasmodiques reconnues (92). En tisane, on utilisera 1.5 à 2.5 g de fruits écrasés en infusion dans 150 ml d'eau à boire 3 fois par jour par exemple(89).



Figure 16 - Photo de l'inflorescence de Valériane (171)

#### **2.2.5.3.1.6. Valériane (*Valeriana officinalis*)**

Assez commune en Europe et en Asie, cette plante herbacée vivace, est très utilisée en occident pour ses effets calmants et anxiolytiques (surtout en ce qui concerne ses racines). Ce sont cependant ses effets antispasmodiques qui semblent être utiles dans le traitement de la dysménorrhée (93). On utilisera 250 mg d'extrait 2 à 3 fois par jour de plante séchée (89).

#### **2.2.5.3.2. Aromathérapie**

L'aromathérapie désigne une branche de la phytothérapie qui concerne l'utilisation des huiles essentielles à but thérapeutique dans le traitement de pathologies humaines (94). Les huiles essentielles étant assez concentrées, il faudra systématiquement rappeler lors de la dispensation en officine les précautions majeures d'utilisation, comme le fait de ne pas s'injecter d'huile essentielle ou de ne pas appliquer d'huile essentielle sur les muqueuses. De même leur utilisation est contre-indiquée formellement chez certaines populations de patients telles que les patientes épileptiques par principe de précaution. L'efficacité de l'aromathérapie dans le traitement des dysménorrhées a été testée dans le cas d'une étude qui a évalué l'intensité des douleurs de règles chez des femmes (184) réalisant un massage abdominal de dix minutes avec des huiles essentielles contre des femmes réalisant le même massage avec une huile neutre sans huiles essentielles (178 femmes). Il en résulte une amélioration du score de douleur dès les premiers jours des règles chez les femmes du groupe expérimental. Bien qu'une seule étude ne puisse faire acte de preuve unique et qu'un certain nombre de facteurs doit être pris en compte, elle

permet à certaines femmes en recherche d'alternative naturelle, ou en complément des médicaments de s'auto-traiter (95).

Certaines huiles essentielles présentent des propriétés plus à même de traiter les symptômes douloureux de la dysménorrhée telles que la Sauge Sclarée (*Salvia Sclarea* L), dont l'huile essentielle est extraite des poils situés sur toute la partie supérieure de la plante (feuilles et tiges). Les principaux composés de cette huile sont des monoterpénols et des diterpénols comme le sclaréol qui possède des propriétés Oestrogène-like. Pour cette raison elle est contre-indiquée dans les cancers hormono-dépendants, chez les patients ayant ce type d'antécédent et souffrant de dysménorrhées on pourra la remplacer par l'huile essentielle de petit grain bigaradier. En général diluée à de l'huile végétale (comme de l'huile d'amande douce) elle peut être associée à une deuxième huile essentielle fréquemment utilisée dans les douleurs de règle qui est l'huile essentielle de menthe poivrée (*Menta X piperita*) qui possède des vertus antispasmodiques. Ce mélange sera appliqué en massage sur le bas-ventre trois fois par jour (96).

Enfin le Basilic tropical (*Ocimum basilicum* L var *basilicum*) contient 90% d'estragole, un fort antispasmodique, ce qui explique son indication dans les règles douloureuses, associé à de l'Eucalyptus citronnée (antalgique) sur un comprimé neutre ou dans une cuillère d'huile végétale (là aussi 3 fois par jour).

#### *2.2.5.3.3. Homéopathie*

Les médicaments homéopathiques sont fabriqués à partir de matières premières, végétales, animales, minérales ou chimiques et se basent sur la loi de similitude, découverte par le médecin Samuel Hahnemann qui se résume ainsi : à forte dose, les substances qui provoquent des symptômes peuvent soigner lorsqu'elles sont administrées à très faible dose (doses dites infinitésimales). Les traitements homéopathiques sont complexes et adaptés au terrain propre du patient (hérédité, caractéristiques physiques etc). De manière générale on utilise de basses dilutions (4 CH ou 5CH) pour des symptômes locaux, de moyennes dilution (7 CH ou 9 CH) pour des symptômes généraux, et de hautes dilutions 15 CH ou 30 CH pour des symptômes psychiques ou des pathologies chroniques. Cette règle n'est pas immuable et peut-être modifiée selon la souche ou la pathologie (97).

Dans le traitement des dysménorrhées, on utilisera en chronique des souches organothérapeutiques (provenant d'organes). Le but de ce traitement au long cours est de réguler le cycle menstruel, le protocole type est celui-ci : Folliculinum 9 CH, 1 dose le 7eme jour du cycle, Folliculinum 15 CH, 1 dose le 14eme jour du cycle, puis Progesteronum 4 CH ou Luteinum 4 CH, 3 granules tous les soirs, du 15eme au 25eme jour du cycle (97). Puis lors des menstruations un protocole permettant de diminuer les douleurs de dysménorrhée est alors utilisé et est constitué de : colocynthis 9 CH + actea racemosa 9CH + magnesia phosphorica 9 CH à dose de 5 granules de chaque toutes les 1/2h jusqu'à amélioration (98).

Ces thérapeutiques font partie des premières lignes de traitements utilisés pour traiter les patientes souffrant de dysménorrhées primaires. Elles (notamment la pilule) sont aussi utilisées dans le traitement des symptômes des dysménorrhées secondaires que nous aborderons par la suite, pour lesquelles il faudra également traiter la ou les causes. Cependant ces traitements peuvent être insuffisants ou ne pas correspondre aux patientes, à leur mode de vie ou envies de ne pas se surmédiquer. Au vu du nombre important de femmes souffrant de symptômes désagréables durant leurs menstruations (voir questionnaire en partie III), de nombreuses thérapeutiques dites alternatives car non conventionnelles ont vu et continuent à voir le jour progressivement ou sont utilisées pour la première fois dans le traitement de ces pathologies comme l'acupuncture, l'ostéopathie, ou encore le yoga ciblé. Nous aborderons ces thérapeutiques alternatives dans les traitements des dysménorrhées secondaires même si elles peuvent être utilisées dans les deux cas.

## 2.3. Dysménorrhées secondaires

### 2.3.1. Endométriose

L'endométriose est une pathologie gynécologique qui touche environ 10 % des femmes dans le monde, avec des manifestations cliniques handicapantes dans près de 3% des cas. On estime ainsi le nombre de femmes atteintes à 2,1 ou 4,2 millions, ces chiffres étant comparables à ceux du diabète (3 millions de personnes en 2013 d'après l'INVS) (96,99). L'endométriose se définit comme « l'implantation de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine » (100). Le plus souvent, les lésions d'endométriose sont présentes dans la région

pelvienne, mais elles peuvent également se situer dans le colon, l'intestin grêle, et apparaître sur des organes à distance de l'utérus tel qu'au niveau abdominal ou sur le diaphragme (101).

On divise les endométrioses connues à ce jour en trois types selon la localisation des lésions : l'endométriose péritonéale superficielle (avec des lésions à la surface du péritoine), l'endométriose ovarienne (ou endométriome) qui se présente sous la forme d'un kyste sur l'ovaire, l'endométriose profonde (sous-péritonéale) correspond aux lésions qui s'infiltrant en profondeur sous la surface du péritoine (comme sur l'intestin, le vagin), enfin l'adénomyose, traitée plus loin est définie par la présence de fragments d'endomètre dans le muscle utérin et peut être classée comme une endométriose (102).

#### 2.3.1.1. Symptômes

Ils permettent à eux seuls d'orienter le diagnostic comme dans le cas des dysménorrhées essentielles évoquées précédemment. Il s'agit généralement de douleurs évocatrices durant les menstruations (dysménorrhées) évaluées à 8 et plus sur une échelle de 10 degrés de douleur. Celles-ci débutent le premier jour des règles et continuent généralement minimum jusqu'au 3<sup>ème</sup> jours des règles, avec une aggravation pendant l'évolution, et/ou une résistance aux antalgiques de palier 1 avec le temps. A ces symptômes sont associés d'autres signes typiques, comme la continuité voire l'augmentation des douleurs durant les rapports sexuels (dyspareunies) qui évoquent une endométriose profonde avec une atteinte des ligaments utéro-sacrés. Celles-ci peuvent également être parfois accompagnées de douleurs à la défécation (dyschésie) ou à l'urination (dysurie) à n'importe quel moment du cycle avec une recrudescence cataméniale. Ce qui est souvent évocateur de lésions profondes rectales ou vésicales.

En effet les patientes rapportent des douleurs augmentées en cas de lésion dans des zones richement innervées. Ces lésions peuvent se présenter sous la forme d'un envahissement glandulaire ou d'une fibrose. Ceci serait cumulé à la synthèse locale de médiateurs inflammatoires qui sont responsables de l'activation et de la sensibilisation des fibres sensibles de la zone péritonéale, résultant en une hyperexcitation neuronale et une sensibilisation périphérique. Ce qui prolongerait la douleur dans le temps après le stimulus (100). De manière atypique, une douleur mensuelle cyclique à l'épaule droite lors des menstruations peut également témoigner d'une atteinte diaphragmatique droite.

Cependant la maladie peut également être asymptomatique, et c'est malheureusement souvent l'infertilité qui peut conduire à la consultation, et être le point d'appel (103). La sévérité de ces symptômes n'est pas forcément corrélée à l'étendue des lésions induites par la maladie (11).

L'infertilité, n'est pas systématique, elle peut être causée par de multiples raisons, comme une inflammation chronique qui perturbe les interactions entre le sperme et l'ovocyte, une altération de la fonction ovarienne qui produit des difficultés de réponses aux stimulations ovariennes réalisées lors des fécondations in vitro, ou une atteinte utérine avec un endomètre qui présente des anomalies qui vont perturber la nidation de l'œuf (102).

#### 2.3.1.2. Diagnostic

Souvent effectué tardivement, les situations cliniques amenant à évoquer une endométriose sont le plus souvent des douleurs pelviennes chroniques, l'infertilité ou la découverte d'un kyste ovarien. Il sera réalisé à partir d'un interrogatoire clinique, un examen physique et de l'imagerie.

L'interrogatoire clinique permettra d'établir si la patiente souffre des symptômes précédemment cités et d'évaluer la douleur (intensité, retentissement).

L'examen gynécologique se découpe en plusieurs étapes. Dans un premier temps, le médecin procédera à la palpation abdominale cherchant la présence de douleurs puis il poursuit en général par un examen gynécologique avec l'inspection au spéculum. L'utérus sera souvent douloureux, il peut aussi être augmenté de volume. Durant cet examen, le médecin recherchera également des lésions bleutées au niveau du col. Il poursuivra ensuite avec un toucher vaginal, qui permettra de palper des nodules au niveau des ligaments utérosacrés ou du cul de sac de Douglas, de tester la position et la mobilité du col, de rechercher des douleurs à la mise en tension des ligaments utérosacrés, la présence de masses uni- ou bilatérales, et la recherche d'un utérus rétroversé.

Le toucher rectal, non obligatoire sera pratiqué uniquement s'il y a suspicion de lésions étendues. Le praticien cherchera alors des infiltrations entre le rectum et le vagin (103). Il est aussi important en première intention d'éliminer la possibilité d'une infection (par exemple par chlamydiae ou mycoplasme) et celle d'une grossesse extra utérine (selon les signes cliniques de la patiente) (76).

Enfin c'est l'imagerie qui permettra souvent de poser le diagnostic définitif de l'endométriose. L'analyse d'un fragment de nodules d'endomètre obtenu par biopsie via une coelioscopie (un geste chirurgical invasif) est le geste diagnostique considéré comme optimal en 2020 (11) cependant le geste étant particulièrement invasif, il n'est quasiment jamais réalisée uniquement dans un but diagnostique sauf cas rares ce qui explique que la biopsie ne soit jamais utilisée comme élément déterminant. Ce seront l'échographie pelvienne et l'IRM qui ont des performances jugées similaires dans le diagnostic de l'endométriose qui sont le plus souvent utilisées en routine (96).

### 2.3.1.3. Physiopathologie

#### 2.3.1.3.1. Théories pathogéniques

L'étiologie exacte de l'endométriose reste inconnue. Aucune théorie n'explique à elle seule toutes les présentations cliniques, ce qui a conduit à proposer qu'il n'existe pas une mais des endométrioses et que plus qu'une maladie il s'agit d'un syndrome (100). La théorie pathogénique admise de manière générale pour expliquer le mécanisme de l'endométriose est la théorie du reflux menstruel, décrite dans les années 1920, par John A Sampson (104). Cependant plusieurs théories alternatives existent et essaient d'expliquer les différentes manifestations de l'endométriose (104).

##### 2.3.1.3.1.1. Théorie du reflux menstruel

Théorie qui se base sur le phénomène physiologique de reflux des menstruations vers les trompes et le péritoine plutôt qu'en antérograde vers le vagin. Ce flux expliquerait ainsi que des lésions d'endométrioses se trouve dans la cavité abdominopelvienne. Entre autre, cette théorie s'appuie des expériences animales ayant montré que le blocage du flux antérograde favorisait l'apparition de lésions typiques de l'endométriose (105). Les cellules endométriales encore vivantes et ayant été amené par le flux vont alors adhérer à la surface du péritoine, et envahir par prolifération le mésothélium. Cependant il semblerait que seules 10% des femmes présentant un flux antérograde ne développent une endométriose. Ce qui laisse place aux autres théories évoquées (104).

#### **2.3.1.3.1.2. *Théorie des métastases bénignes***

Le phénomène de métaplasie est le processus de transformation d'un tissu vivant en un autre (106), il se retrouve alors dans une situation ectopique. Ici ces métastases sont dites bénignes car non liées à un processus de cancérisation. La dissémination de ces métastases bénignes serait expliquée par deux voies ou théories de dissémination des métastases. La première est celle de la voie lymphatique, elle s'appuie sur le fait que des fragments d'endométriose ont été retrouvés dans des ganglions lymphatiques, cela expliquerait les atteintes étendues à tout l'organisme puisque le circuit lymphatique draine la lymphe et les cellules de l'immunité au niveau systémique. La deuxième théorie, est la dissémination de ces cellules par voie sanguine expliquant également les localisations lointaines (104).

#### **2.3.1.3.1.3. *Théorie de la métaplasie cœlomique***

Le cœlome, est la cavité interne des animaux supérieurs (107). Il résulte du creusement du mésoderme (feuillet intermédiaire de l'embryon, qui donnera naissance ensuite à la plupart des organes internes à l'exception du tissu nerveux). Cette cavité interne donnant entre autre le péritoine. Ces tissus conserveraient la propriété de se transformer en tissu endométrial. Le péritoine possède encore des cellules indifférenciées ou différenciées avec une capacité de dédifférenciation. Ceci permettrait également d'expliquer les endométrioses masculines (rare cependant), et les cas d'endométriose chez les femmes non menstruées (104).

#### **2.3.1.3.1.4. *Théorie des cellules souches de la moelle osseuse***

La moelle osseuse est également une source de cellules souches progénitrices qui peuvent se différencier en tissu endométrial. Cette autre théorie expliquant par exemple que certaines femmes sans endomètre aient tout de même de l'endométriose (108).

#### **2.3.1.3.1.5. *Théorie des résidus embryonnaires***

Enfin cette dernière théorie datant de 1895 (109), suggère que ce sont les cellules embryonnaires mésonephrotique (rein embryonnaire) qui migrerait sous l'action d'un certain nombre de stimuli pour former des résidus endométriaux.

#### 2.3.1.4. Facteurs de risques

L'endométriose est une pathologie d'origine multifactorielle. De plus ces facteurs ne seraient impliqués dans la survenue de l'endométriose qu'en fonction de la période à laquelle ils toucheraient la patiente : on parle de « fenêtres critiques d'exposition ». Par exemple l'exposition au diethylstilbestrol durant la phase du développement fœtal serait un facteur favorisant la survenue de l'endométriose durant l'adolescence (110).

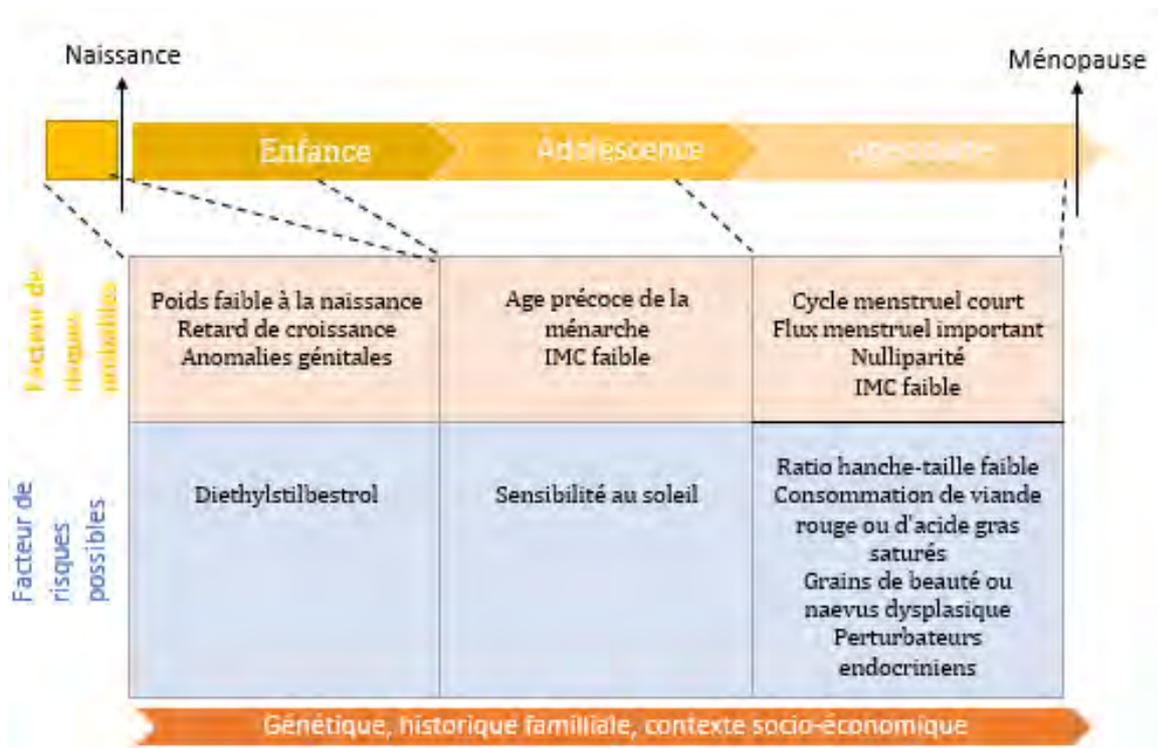


Figure 17- Facteurs de risque de l'endométriose (inspiré de (110))

Durant la partie la plus précoce de l'existence, des facteurs comme le faible poids de naissance ou des anomalies gynécologiques sont les critères de risque les plus fréquemment rencontrés chez les patientes (102,110).

Par la suite, un faible IMC reste un facteur de risque de la maladie (figure 17). Des facteurs dit menstruels ont également un impact sur la survenue des dysménorrhées secondaires comme par exemple, un âge de premières règles précoce, un cycle menstruel court, ou encore un flux menstruel important (111)

Enfin d'autres facteurs comme la génétique, l'histoire familiale (les femmes dont la mère ou la sœur présente de l'endométriose ont cinq fois plus de risques d'être touchées (102)), l'environnement et la classe socio-économique pourraient également avoir un impact (l'endométriose se retrouve plus facilement chez les femmes à haut statut socio-économiques) (111).

Pour certain de ces facteurs, on ne sait pas avec exactitudes si ces associations représentent les causes ou les conséquences de l'endométriose.

#### 2.3.1.5. Evolution

L'évolution naturelle de la maladie est mal connue en raison de multiples facteurs qui peuvent la modifier (traitements hormonaux, grossesses), les récives sont quasi-systématiques après arrêt des traitements médicamenteux ou après la chirurgie. Les patientes asymptomatiques ne seront pas systématiquement surveillées par imagerie, les complications restent assez rares. Les lésions profondes peuvent se compliquer d'occlusion digestive ou d'obstruction d'un uretère avec risque de perte d'un rein. Les douleurs ont des répercussions sur la qualité de vie (cette notion sera abordée plus tard dans cette thèse). Souvent les douleurs diminuent voire disparaissent pendant la grossesse, et cessent généralement à la ménopause (suite à la chute des concentrations en œstrogènes)(102).

#### 2.3.1.6. Traitements

Le traitement allopathique n'est généralement indiqué que dans le cas où la maladie affecte la vie quotidienne ou le fonctionnement d'un organe vital, le traitement des dysménorrhées secondaires est dépendant de facteurs propres à chaque patiente et à chaque pathologie (11).

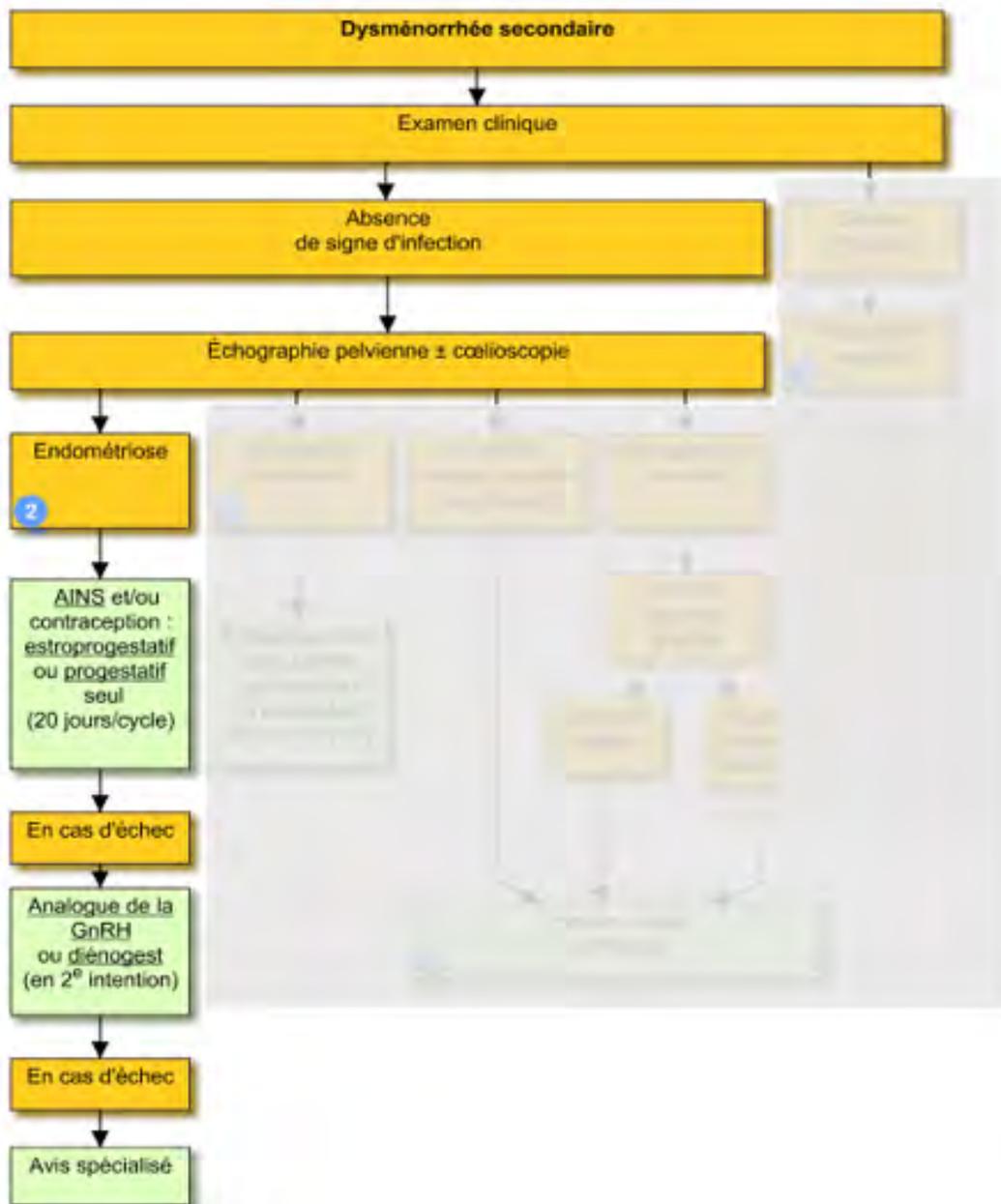


Figure 18 - Protocole thérapeutique de prise en charge d'une dysménorrhée secondaire en 2020 (76)

La prescription en première intention d'un antalgique de type paracétamol est possible, mais les « métastases » endométriales pouvant être disséminées jusque dans des zones très innervées, les traitements antalgiques classiquement utilisés dans la dysménorrhée primaire ne sont la plupart du temps pas suffisamment efficaces (76).

En première intention l'utilisation des AINS (pour les phases algiques aiguës) associé à un traitement hormonal sera préféré. Les traitements anti-inflammatoires ne peuvent être pris au long cours en raison des effets gastriques et rénaux qu'ils provoquent et ne serviront qu'à traiter la crise (78). Tandis que les traitements hormonaux seront utilisés

afin de réduire les lésions d'endométriose qui sont hormono-dépendantes et qui évoluent selon le cycle menstruel.

Celui-ci sera d'abord respecté avec un arrêt du traitement pour les menstruations pendant 7 à 10 jours. Cependant si les douleurs restent persistantes, la deuxième option consiste à supprimer les règles du cycle. Grâce à cela, on assiste à la disparition des saignements au niveau des lésions d'endométriose, les douleurs s'atténuent ou disparaissent et les atteintes régressent (78).

Cependant, certaines lésions comme les adhérences, les endométriomes (situés au niveau de l'ovaire), et les ulcérations fibreuses cicatricielles sont insensibles aux hormones et ne régressent pas grâce à ce traitement (112).

Le traitement hormonal cité plus haut, sera préférentiellement la pilule oestroprogestative. Comme pour les dysménorrhées primaires on se tournera généralement en priorité vers des pilules microdosées de 2ème génération car elles demeurent les mieux tolérées sur le point de vue métaboliques et sont à faible risque de trouble cardiovasculaire et thromboemboliques. Les oestroprogestatifs permettent de supprimer l'ovulation, ce qui entraîne une atrophie de l'endomètre en quelques mois. Ce n'est qu'en deuxième intention que la pilule microprogestative sera prescrite.

Dans le cas où la patiente ne désire pas prendre quotidiennement de comprimés, on lui conseillera en premier la pose d'un DIU (stérilet) au lévonorgestrel (progestatif), et en deuxième intention un implant à l'étonorgestrel (métabolite actif du désogestrel, un progestatif)(78).

Ces 4 méthodes permettent une contraception efficace en plus de traiter le problème de la dysménorrhée.

Enfin en cas d'échec une 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique peut être proposée contrairement aux dysménorrhées essentielles. En effet les analogues de la gonadolibérine (GnRH) ne sont pas recommandés dans le cas des dysménorrhées primaires. Ces médicaments empêchent la production d'hormones gonadotropes, qui stimulent les ovaires et provoquent par conséquent une baisse du taux d'œstrogènes (hypo-œstrogénie). Il s'en suit la suppression des règles et donc la disparition des saignements au niveau des lésions d'endométriose. La durée de prescription est restreinte à une durée de 3 à 6 mois, jusqu'à maximum 1 an. Ils présentent un ensemble d'effets secondaires à la baisse d'œstrogène qui évoque les symptômes d'une ménopause induite (bouffées de chaleur, sécheresse cutanée, ostéoporose). Ces symptômes seront corrigés par la prise concomitante

d'œstrogène en petite quantité sous control médicale avant le 3<sup>ème</sup> mois de traitement, c'est ce qu'on appelle l'add-back thérapie (112).

La chirurgie n'est pas systématique, elle est indiquée après concertation avec plusieurs spécialistes tel qu'un gynéco-obstétricien, urologue ou chirurgien digestif. Elle n'est recommandée qu'en cas de douleurs soutenues, résistantes aux traitements médicamenteux et selon les organes atteints. Ainsi les endométrioses profondes sont opérées plus systématiquement que les superficielles en raison des risques d'effets indésirables. L'endométriome (lésions endométriales au niveau des ovaires) est la deuxième indication de la chirurgie.

L'intervention permet dans un premier temps de mesurer l'étendue des lésions et leur nature (qualification en endométriose, ou parfois en adénomyose etc.), puis dans un second temps elle consiste à détruire ces lésions (par laser, vaporisation, ou coagulation) ou à les enlever (exérèse). On la réalise le plus souvent par cœlioscopie (technique chirurgicale qui permet d'opérer en ne faisant que des petites incisions au travers de la paroi de l'abdomen). Si l'endométriose est profonde ou étendue, une laparotomie (ouverture de la paroi abdominale) peut parfois être nécessaire. La difficulté chirurgicale sera amplifiée si les lésions sont petites et disséminées (112).

Avant la chirurgie il est recommandé de prescrire un traitement hormonal préopératoire à la patiente dans le but de diminuer les risques de saignements et d'hyperplasie pendant la chirurgie. Outre cette fonction de prévention des complications chirurgicales, la prise d'un traitement permet aussi de diminuer les risques de récives de l'endométriose à postériori (103).

Le choix thérapeutique est globalement orienté par le profil de tolérance des médicaments, les caractéristiques de la patiente, et son observance. Les recommandations thérapeutiques sont moins strictement respectées dans le cas des dysménorrhées secondaires que des dysménorrhées primaires afin de s'adapter plus finement aux patientes.

## **2.3.2. Adénomyose**

### 2.3.2.1. Définition

L'adénomyose est une pathologie utérine définie par la présence d'îlots de tissu endométrial dans l'épaisseur du myomètre. La présence de tissus ectopiques provoque une hypertrophie diffuse ou localisée du myomètre, les lésions sont en surface, en profondeur ou les deux. Ces signes étant plutôt fréquents, il est établi que la profondeur minimale de ces foyers glandulaires ectopiques doit atteindre le quart de l'épaisseur du myomètre soit environ 4 mm pour appartenir à la catégorie des lésions d'adénomyose (113).

### 2.3.2.2. Symptômes

Les symptômes les plus fréquents sont les ménorragies (50 %) d'installation souvent progressives, des dyspareunies dans 30% des cas, et des métrorragies dans 20% , bien qu'elle puisse être aussi asymptomatique dans d'autres cas (77,114). On distingue deux types d'adénomyose : une superficielle avec une symptomatologie qui se manifeste plutôt par des saignements utérins anormaux, et une profonde qui entraîne une symptomatologie douloureuse avec des dyspareunies parfois associées. Il peut également arriver que les patientes ressentent une pesanteur pelvienne par augmentation du volume utérin (113). Une fois sur deux l'adénomyose est associée à des leiomyomes (tumeur bénigne de tissu musculaire, qui sont oestrogénodépendantes). Bien que moins mise en cause, l'adénomyose peut aussi être responsable d'infertilité chez les patientes (114).

### 2.3.2.3. Prévalence

On ne connaît pas exactement la fréquence de l'adénomyose dans la population générale, du fait des différences dans les critères diagnostiques utilisés. En effet la détection de cette pathologie est biaisée parce qu'on ne l'étudie que sur des pièces d'hystérectomie de patientes (qui étaient symptomatiques ce qui explique qu'on les ait opérés). Il faudrait donc pouvoir établir des recommandations permettant de diagnostiquer de manière non chirurgicale l'adénomyose (via des méthodes d'imagerie par exemple), tout en mettant en première position un signe d'appel pathognomonique, ou au mieux significatif cliniquement

tel que les ménorragies ou les algies utérines (113). On peut cependant l'estimer à 20,9 % des patientes souffrant de douleurs menstruelles importantes (ces chiffres ayant été obtenus via une échographie endovaginale chez des femmes consultant dans un service de gynécologie générale)(77,114).

#### 2.3.2.4. Diagnostic

Il se découpe en deux temps, le premier consiste en un examen clinique, et le deuxième en un examen radiologique. L'examen clinique consiste à réaliser une palpation de l'abdomen, puis à un examen du col au spéculum et un toucher vaginal. Il permet de montrer un utérus augmenté de volume, dur, fibreux, qui aura en général un contour régulier. Cependant dans deux cas sur trois, l'examen clinique est normal. Le diagnostic n'est donc que rarement posé sur l'examen clinique seul (114).

Dans un deuxième temps, on procède en général à des échographies transabdominale et endovaginale, ainsi qu'à une IRM. Ces examens d'imagerie permettent en premier lieu d'estimer l'importance de l'adénomyose, et l'extension en profondeur des lésions.

L'hystérocopie, la visualisation de l'intérieur de l'utérus via un hystéroscope (tube muni d'un dispositif optique) permet d'observer soit des signes directs de l'adénomyose tels que des kystes bleutés (fréquemment trouvés sur la paroi utérine), soit des signes indirects comme une modification de la paroi ou de la muqueuse. Cependant ces signes ne sont visibles qu'immédiatement en post menstruelle lorsque la muqueuse est entièrement « tombée » pendant les règles (114).

Le diagnostic de l'adénomyose demeure cependant surtout histologique, mais le problème est que les techniques de prélèvements habituels tels que le curetage ne permettent de prélever que de l'endomètre. Il faudra donc faire appel à des techniques plus invasives tel que la biopsie sous coelioscopie pour arriver à voir les foyers ectopiques caractéristiques. La coelioscopie n'est cependant pas réalisée dans l'unique but de diagnostiquer l'adénomyose. Elle est faite à la recherche de lésions d'endométrioses qui peuvent être associées.

#### 2.3.2.5. Physiopathologie

Tout comme pour l'endométriose, plusieurs théories physiopathologiques sont avancées, dans tous les cas les cellules endométriales sont responsables de la présence de foyers

ectopiques dans le myomètre et ce sont ces cellules qui sont responsables de la douleur ressentie et du durcissement de l'utérus à la palpation entre autre. Ces théories divergent essentiellement sur la raison de la présence de ces cellules endométriales dans le myomètre.

Quels que soit la théorie retenue, ces modifications se font dans un climat hyperoestrogénique : caractéristique spécifique de la femme atteinte d'adénomyose. Ce climat est renforcé par la survenue de cette pathologie assez spécifiquement en péri-ménopausique (45 ans) où on le sait, il existe de manière physiologique une hyperoestrogénie. De ce fait on trouvera chez ces femmes un taux élevé d'expression d'enzymes, dont majoritairement les aromatasés qui sont responsables de la synthèse d'œstrogène.

Il est également intéressant de noter que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui est un facteur impliqué dans l'angiogenèse endométriale a une expression accrue dans les cellules myométriales entourant les foyers d'adénomyose.

Enfin il semble que dans cette pathologie, un dérèglement immunitaire soit communément retrouvé avec des taux d'anticorps plasmatiques et de facteurs C3 et C4 du complément nettement plus élevés (113).

#### *2.3.2.5.1. Première théorie*

Dans ce cas, la présence de l'endomètre dans le myomètre serait due à une rupture de la lame basale qui sépare les deux. Celle-ci serait détruite par des enzymes spécifiques dont la synthèse serait causée par différents éléments comme notamment des grossesses multiples. Les cellules endométriales présentes dans le tissu myométrial possèderaient toujours des récepteurs à l'œstradiol, ce qui conduirait à un gonflement et à une prolifération cellulaires hormono-dépendantes (115).

#### *2.3.2.5.2. Deuxième théorie*

Dans cette théorie, le passage du tissu endométrial dans le myomètre se ferait via le système lymphatique qui permettrait le passage d'une localisation à l'autre de cellules qui seraient encore sensibles par la suite aux variations hormonales via leur récepteurs ce qui expliquerait leur prolifération (115).

### 2.3.2.5.3. Troisième théorie

Cette fois, la présence de ces cellules serait dû à un problème de séparation tissulaire lors de la formation des trois feuillets embryonnaires : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Ce foyer endométrial serait donc un résidu de la période embryonnaire (115).

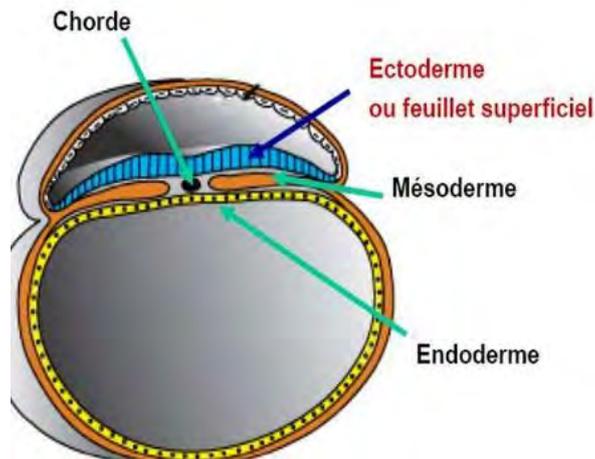


Figure 19 - Feuillet embryonnaires (171)

### 2.3.2.5.4. Quatrième théorie

Plus floue encore que les précédentes, elle s'appuie sur des facteurs de type mécanique, comme une augmentation de la pression locale via des grossesses multiples notamment, qui provoqueraient une stimulation de la synthèse de facteurs immunologiques, de facteurs de chimiotactisme comme la tenascine. Cette théorie s'appuie sur le fait que l'adénomyose survient très fréquemment après multiparité (113).

### 2.3.2.6. Facteurs de risques

La multiparité semble être le facteur principal de risque d'adénomyose ce qui explique qu'il soit si compliqué d'établir un lien logique entre la pathologie et l'infertilité qui en découle par la suite. Tout comme pour les autres dysménorrhées, le fait d'avoir un parent atteint est un facteur multiplicateur de risque (115). La contraception par stérilet ou par pilule estro-progestative ainsi que le tabac semble être des facteurs protecteurs de la pathologie puisqu'ils diminueraient les concentrations d'hormones féminines circulantes.

Or comme nous l'avons vu précédemment l'adénomyose est une pathologie où se rencontre très fréquemment des taux augmentés d'œstrogène (113).

#### 2.3.2.7. Traitements

Les traitements existant permettent aux patientes de les soulager de leurs symptômes. Les traitements ne sont cependant pas systématiques, ils ne sont menés que chez les femmes symptomatiques et handicapées par leurs symptômes.

La première intention thérapeutique est encore une fois symptomatique avec les antalgiques et antiinflammatoires. Les antalgiques de premier palier peuvent éventuellement être associés à des antalgiques de palier II (opioïdes faibles). Tout comme dans l'endométriose il est possible pour les patientes d'utiliser certains AINS sous forme de suppositoires pour limiter via la voie rectale les effets indésirables gastriques dus à leur utilisation au long cours.

A la suite de cette première ligne thérapeutique deux choix s'offrent à la patiente :

- Cette pathologie étant péri-ménopausique si la patiente ne désire plus avoir d'enfants par la suite, on peut proposer l'hystérectomie (retrait de l'utérus) (114)
- Sinon ce seront des traitements hormonaux qui seront initiés (115)

En première intention on favorisera les pilules progestatives (114). Utilisés pour leur effet anti-oestrogénique, elles vont entraîner une atrophie de l'endomètre. On en utilise habituellement 2 types dans le cas de l'adénomyose :

- les dérivés de la 19-norprogestérone (nomégestrol par exemple) sont des agonistes compétitifs du récepteur à la progestérone, 2.5 fois plus affins que la progestérone elle-même. La prescription est continue ou séquentielle du 5ème au 25ème jour du cycle, ils suppriment le pic ovulatoire des gonadotrophines (LH et FSH), diminuent les taux d'œstrogènes circulants et empêchent la sécrétion de progestérone. Ils sont intéressants du fait d'un effet puissant et peu androgénique.

- les dérivés de la nortestostérone (lynestrénol, noréthystérone) progestatifs de synthèse ont une action atrophiante intéressante mais ont des effets androgéniques marqués (virilisation, hirsutisme, désordres métaboliques) limitant leur usage au long cours.

Il semble cependant que l'efficacité des progestatifs soit limitée à moyen terme, cela constitue même un argument au diagnostic de l'adénomyose. Les signes fonctionnels (douleurs, ou ménorragies) réapparaissent dans 30 à 50% des cas 6 mois après le début du traitement.

Un traitement par du Danazol, dérivé de la nortestostérone, antigonadotrope puissant, possédant des effets androgéniques importants (virilisation et désordres glucido-lipidiques) est possible. Il est prescrit par voie orale dans le traitement de l'endométriose externe et de l'adénomyose. Il possède également un effet cellulaire qui a été étudié in vitro avec une action antiproliférative notable sur l'endomètre.

Il peut également être administré par voie vaginale, mais son utilisation doit être limitée dans le temps pour éviter l'hyperandrogénie (114).

Enfin en 3ème intention comme dans le cas de l'endométriose, les agonistes de la GnRH peuvent être prescrits à la patiente, ils ont cependant peu été étudiés dans l'indication de l'adénomyose. Leur mécanisme anti-œstrogénique est à la fois systémique par la mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire mais également local du fait de la présence de récepteurs à la GnRH sur les cellules endométriales ectopiques. Tout comme dans le cas de l'endométriose le plus compliqué reste la tolérance au long cours puisqu'ici des symptômes désagréables imitant ceux de la ménopause (syndrome climatérique, ostéoporose) apparaissent qui limitent la prescription des analogues à 1 an maximum dans l'endométriose et à 6 mois dans l'adénomyose.

Enfin comme dit précédemment la chirurgie ne sera évoquée qu'en dernière intention. Si la patiente ne désire plus de grossesse, une hystérectomie pourra être proposée (solution non conservatrice), tandis que certaines techniques de thermocoagulation ou de chirurgie hystéroscopique peuvent être proposées beaucoup plus rarement car présentant une mauvaise balance bénéfice-risque (solution conservatrice).

#### 2.4. Thérapies alternatives des dysménorrhées

Le diagnostic des dysménorrhées est souvent tardif, et même une fois réalisé les thérapies existantes en allopathie et chirurgicalement ne suffisent souvent pas à soulager les douleurs des patientes. C'est pourquoi un certain nombre de thérapies dites alternatives existent et permettent de diminuer la prise médicamenteuse voire parfois de l'éviter.

Certaines n'ont pas encore été étudiées objectivement et scientifiquement, tandis que d'autres dont celles traitées à la suite sont tellement répandues traditionnellement qu'elles ont déjà été étudiées et ont montré leurs efficacités relatives.

#### **2.4.1. Thérapie par la chaleur**

La thérapie par la chaleur que ce soit via des patchs chauffants ou une bouillotte est utilisée de manière traditionnelle par les femmes lors des premiers signes de dysménorrhée, permettant de diminuer la sensation de douleur et l'intensité des contractions sans présenter les effets indésirables des médicaments. Outre cet aspect traditionnel, cet usage a été évalué au travers d'études dans lesquelles il apparaissait que la thermothérapie (patch chauffant seul ou associé à un antalgique) était corrélée à une diminution significative des douleurs menstruelles ressenties chez les patientes et ce avec un délai de réponse plus court comparé au groupe sans patch (116). Si le patch chauffant n'a pas le même impact sur la réduction de la douleur que la prise d'AINS, il n'en demeure pas moins une alternative non médicamenteuse avantageuse et sans risque secondaire (117,118).

#### **2.4.2. Yoga et sophrologie**

Le yoga, est une discipline spirituelle et corporelle qui a pour objectif de « libérer » l'esprit des contraintes du corps par la maîtrise de son mouvement et de son rythme (119). Il est souvent lié à la pratique de la sophrologie dans la recherche de la maîtrise du souffle (120). Il repose sur de lents mouvements contrôlés, de profondes respirations, un travail de l'équilibre et des étirements. Lorsque l'on compare le niveau de douleur ressentie par des femmes souffrant de dysménorrhée et pratiquant du yoga au niveau de douleur de celles ne pratiquant pas de yoga on observe une réduction significative du ressenti algique et une amélioration de la qualité de vie des patientes (121). Différentes explications peuvent être apportés à ces bénéfices, la pratique du yoga de manière chronique pourrait avoir une action sur le système de la modulation de la douleur au niveau cérébral, activerait la relaxation du système neuroendocrinien et favoriserait la sécrétion de bêta-endorphine, un analgésique naturel, qui permettrait aussi une « relaxation » corporelle globale en abaissant notamment la fréquence respiratoire et cardiaque (122,123).

### 2.4.3. Acupuncture

L'acupuncture est pratiquée en Chine depuis 2000 ans, pour traiter une grande variété de pathologies basée sur la théorie des méridiens (124). Dans cette pratique on part du constat que la vie est régulée par le Qi ou souffle, désignant un flux d'énergie qui parcourt tout l'univers, et également le corps humain. Il se trouve en surface du corps, et pénètre en profondeur également. Il constitue les lignes de forces reliant entre elles chaque partie de notre anatomie et permet de faire le lien entre corps physique et mental. Le long de ces lignes de forces se trouve une multitude de points, dans lesquels on peut insérer des aiguilles. Celles-ci ont une action directe sur cette énergie soit en la fluidifiant si elle est bloquée soit en la canalisant plus harmonieusement. L'usage de l'aiguille agirait à la manière d'un potentiomètre permettant d'augmenter ou de diminuer le Qi dans un méridien, un organe ou un lieu du corps (124).

Lors du traitement d'acupuncture à proprement parler, le praticien peut utiliser jusqu'à une quinzaine d'aiguilles sur les points à traiter. Celles-ci seront laissées 15 à 40 minutes en fonction du problème.

Il existe 2 types d'acupuncture, l'électro-acupuncture qui consiste à insérer une aiguille et à y transmettre une stimulation électrique de quelques impulsions par secondes seulement, et l'acupuncture manuelle qui consiste à insérer une aiguille, de façon à ce que l'acupuncteur sente le Qi, le faible nombre d'études existantes sur le sujet ne permet pas de déterminer quelles techniques de celle n'utilisant aucunes stimulations électriques (manuelle) ou de celle en utilisant (électrique stimulation) est la plus efficace dans ce cas de figure (125). Il n'existe pas à ce jour d'études concordantes qui établissent un lien entre la dose (quantité) d'aiguilles et le soulagement de la douleur. Cependant il semble unanime que quel que soit la quantité d'aiguilles l'effet analgésique soit immédiat, avec un effet encore plus rapide dans le cas de l'acupuncture électrique. Dans ces points les 2 utilisés couramment dans le traitement des douleurs gynécologiques sont le SP6 (spleen 6) et le GB 39 situés juste au-dessus du mollet, le premier au niveau de la face intérieure du tibia tandis que le second est à l'extérieur du tibia.

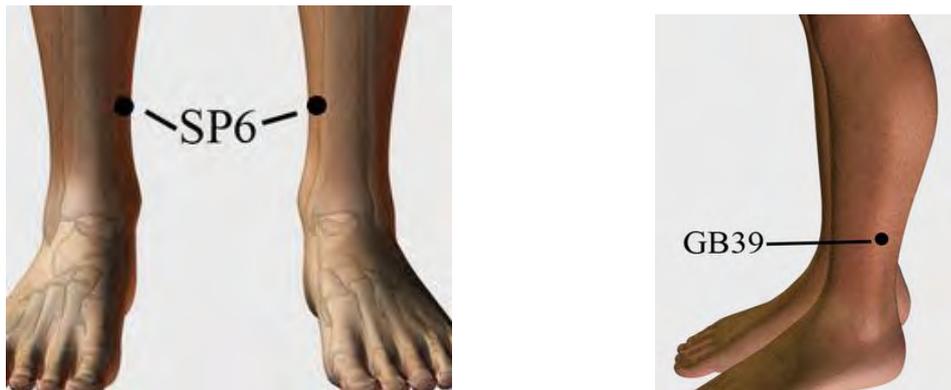


Figure 20 - Images des points d'acupuncture utilisés dans le traitement des douleurs pelviennes (172)

Il semblerait que le fait de procéder à de l'acupuncture 3 à 7 jours avant le début des règles ait un effet plus important que le fait de commencer uniquement le premier jour des règles. Il ne semble pas y avoir de lien clair entre le nombre d'aiguille et la réponse à la douleur (126).

#### 2.4.4. Alimentation

Plusieurs études ont démontré un impact de l'alimentation des patientes sur la prévalence des douleurs de dysménorrhées. Par exemple il a été observé que la sévérité de la dysménorrhée primaire diminuait de manière significative chez les femmes qui suivaient un régime pauvre en graisses et en protéines animales (127). Il a également été observé que des apports supplémentaires en vitamine B1, B6, et en oméga 3 étaient plus efficaces dans la réduction des douleurs menstruelles qu'un placebo. Un régime alimentaire « sain » serait donc une méthode de traitement non pharmacologique efficace chez les jeunes filles pour atténuer la gravité des symptômes de la dysménorrhée primaire. Il est donc intéressant de rappeler certaines règles alimentaires chez la patiente qui viendrait à l'officine (voir partie III, conseils à l'officine).

#### 2.4.5. Electrostimulation

L'utilisation de TENS (stimulation électrique nerveuse transcutanée) consiste comme son nom l'indique à envoyer de petites impulsions électriques à la surface de la peau, au niveau d'une zone douloureuse profonde. Plusieurs études ont à ce jour démontré l'effet antalgique qu'aurait ce système avec une diminution significative de la douleur ressentie

(13,128). Ce système ayant d'autant plus d'efficacité s'il est alterné par exemple avec de la thermothérapie évoquée plus tôt, qui ne présente pas elle aussi d'effets secondaires (129).

Il est intéressant de noter qu'il existe à ce jour un système portatif d'électrothérapie commercialisé en France. Des électrodes sont placées sur la peau, et envoient des signaux électriques de hautes fréquences en continu avec le but de stimuler les nerfs périphériques et de diminuer le signal efférent de la douleur.

De même peu d'effets secondaires ont été rapporté durant l'utilisation de ce dispositif, certaines patientes ont cependant pu observer des irritations sous les électrodes, et son utilisation reste contre-indiquée en cas de port d'un pace-maker, ou même à proximité du thorax car il augmenterait les risques de fibrillation cardiaque (130).



*Figure 21 - Dispositif Livia (r) commercialisé en France utilisant l'électrothérapie (130)*

Les dysménorrhées sont la première cause d'absentéisme scolaire et professionnelle chez l'adolescente et la jeune femme. Ce qui engendre une perte annuelle de nombreuses heures de travail, mais a aussi un impact comme vu précédemment sur le moral et la vie des patientes. Il s'agit donc bien d'un phénomène de société qui justifierait dans la mesure du possible d'une prise en charge de qualité (10). Outre la douleur engendrée, et la perte de qualité de vie, les dysménorrhées et le peu d'intérêt qu'on leur a porté jusqu'à ces dernières années sont le reflet d'une réalité plus complexe, dans laquelle stigmatisation des menstruations et place de la femme dans la société sont liées et dépendantes.

## PARTIE 3

### 3. Aspects sociologiques : la stigmatisation par les menstruations

Les dysménorrhées désignent donc une période de menstruation difficile. On aurait pu croire qu'au vu de la quantité de femmes souffrant de dysménorrhées (1 femme sur 10 on le rappelle pour l'endométriose par exemple) cette problématique de santé féminine aurait été plus largement abordée dans la littérature scientifique, ou au moins dans la société, via les médias. Mais il n'en est rien, et si les paroles se libèrent progressivement ce n'est que depuis l'arrivée des réseaux sociaux que la discussion est plus ouverte sur la difficulté mensuelle que peuvent représenter les menstruations pour les femmes que ce soit du point de vue physique, mental mais également financier.

#### 3.1. Mécanique de la stigmatisation des menstruations

La stigmatisation correspond au fait d'imprimer sur le corps de quelqu'un une marque indélébile à titre de châtiment ou de dénoncer, critiquer publiquement quelqu'un ou un acte que l'on juge moralement condamnable ou répréhensible (131). Les menstruations sont vues de manière plus négatives par la majorité des hommes et femmes interrogées, que le sperme ou le lait maternel alors qu'elles sont au même titre, un fluide corporel (132). Cette perception négative et honteuse des règles, est subie par les femmes et intrinsèquement intégrée chez les hommes, par exemple il a été montré dans une expérience sociale que 75% des femmes interrogées étaient stressées et effrayées à l'idée de devoir subir une situation de fuite en public lors de leur menstruation (133). Les publicités ont contribué à élargir cette notion de secret et d'embarras qui concerne les menstruations et ce qui les entoure (134), elles ont participé à construire une image stéréotypée de femmes violentes, irrationnelles, et émotionnellement instables pendant et avant leur menstruation. Enfin cette stigmatisation est poursuivie indirectement par la mécanique du silence, il s'agit d'un sujet plutôt peu abordé dans les conversations (135), lors d'une étude menée en 1981, la majorité des américains interrogés affirmaient que les menstruations n'étaient pas un sujet de conversation à avoir dans un groupe mixte, ou en famille (136). Cette stigmatisation est soutenue et à pour preuve la quantité d'euphémisme qui existe pour désigner les menstruations, à travers le monde.

Un certain nombre d'étude montre l'impact sociologique et psychologique que peut avoir cette stigmatisation, par exemple une expérience en 2002, faisait passer devant une assemblée d'hommes et femmes, des participantes volontaires qui laissaient tomber soit un tampon de manière visible, soit une pince à cheveux. Par la suite les « observants » devaient remplir un questionnaire où ils évaluaient les femmes qui étaient passées devant eux. Les femmes ayant laissées tomber le tampon furent toutes évaluées comme paraissant moins compétentes et sympathiques que les participantes qui n'avaient laissées tomber qu'une pince à cheveux. Lors de la deuxième partie de l'expérience, les « observants » et les femmes volontaires devaient se mélanger et s'asseoir ensemble dans une salle. Les « observants » s'asseyaient globalement à une distance plus importante des femmes ayant laissé tomber un tampon. Les résultats précédant suggèrent que lorsque les femmes ne dissimulent plus leur statut de femmes menstruées, la globalité des individus se mettent à observer une distanciation sociale et ressentent une perception négative des femmes en question (137).

### 3.2. Différence culturelle et menstruations

La « maladie » en Espagne, les « choses » en Italie, ou encore « l'Armée rouge » en Russie, les menstruations sont affublées de différentes appellations à travers le monde, la plupart du temps ces désignations ne sont pas flatteuses et évoquent une connotation honteuse. Les règles et par extension les dysménorrhées sont malheureusement depuis de nombreuses années et encore à ce jour un facteur discriminant pour les femmes, que ce soit via les symptômes évoqués précédemment mais également car elles servent sociologiquement à diminuer la considération et la place qu'occupait (et qu'occupe encore) la femme dans la société. Ainsi les menstruations sont pour les jeunes filles le deuxième facteur de déscolarisation dans le monde après le mariage forcé (138).

#### 3.2.1. Histoire des menstruations

L'histoire des menstruations, de comment elles ont été perçues et vécues est variable selon les époques de l'histoire mais aussi selon les différentes parties du monde. On ne peut aborder un sujet qui touche près de la moitié de la population mondiale sans faire d'impasses, nous parlerons donc ici uniquement des généralités et de certaines périodes et zones du monde.

Ainsi en Egypte ancienne, on considère la femme à l'égal des hommes. Elles occupent un rôle important puisqu'on leur reconnaît également leur complémentarité dans l'acte créateur, les règles sont déjà un écoulement impur mais néanmoins naturel contenu par une bandelette textile en ouate. A l'époque de la Grèce antique, ce serait Hippocrate qui le premier donne aux menstruations une connotation négative (139), elle est le témoin de la sexualité des femmes qui ne sont déjà plus l'égal des hommes. Elles sont également le symbole de leur infériorité : témoins de leur passage de la parthénos (vierge) à la gyné (la femme) on enroule alors du coton autour d'un morceau de bois (ancêtre du premier tampon).

Le moyen âge marque un tournant important dans l'évolution des mœurs, le sang est impur, fait peur et donne un versant maléfique aux femmes : elles sont un moyen de faire sortir l'impureté des femmes. Le tampon est alors oublié, il est interdit d'insérer du textile dans le vagin, il n'existe alors quasiment pas de moyens de protection ni de sous-vêtements qui sont réservés aux classes sociales aisées. Les paysannes laissent couler le sang le long de leur jambes chaque mois pour se laver les jambes chaque soir (140).

Ce tournant si important est majoritairement dû à l'arrivée des religions monothéistes, elles associent différentes croyances et interdits aux règles. Les femmes sont considérées en état d'impureté rituelle lorsqu'elles ont leurs règles. En Islam, pendant son cycle menstruel, la femme musulmane n'a pas le droit de faire sa prière, son jeûne ou d'avoir un rapport sexuel (avec pénétration) avec son mari (141). Tandis que dans le Lévitique (un livre de l'Ancien Testament, et de la Torah) il est décrit que « La femme qui aura un écoulement de sang restera 7 jours dans la souillure de ses règles. Si quelqu'un la touche, il sera impur jusqu'au soir » (142,143).

Jusqu'au 19ème siècle, la situation évolue peu, on pense que le sang renferme des toxines empoisonnées. L'avènement de la machine à filer le coton permet par contre une plus grande production de sous-vêtements (même si dans la majorité des régions les femmes ne portent rien du tout par peur de bloquer le sang). A partir de 1960 les femmes se libèrent en terme de parole en même temps qu'apparaissent des mouvements féministes mais des résidus des stéréotypes demeurent encore à notre jour, comme évoqué précédemment (140).

### **3.2.2. Facteur discriminatoire**

Au Malawi et au Nigeria il a été observé que l'âge de la ménarche était sensiblement le même que l'âge où l'on observait la grande majorité des déscolarisations des jeunes filles. En effet l'apparition des menstruations chez la jeune fille est associée à l'entrée dans la vie sexuelle active. Or dans ces pays, les femmes sont encouragées à se marier le plus tôt possible et donc à se déscolariser pour se concentrer sur leur nouveau foyer, ce qui renforce le clivage entre place de l'homme et de la femme, le niveau d'éducation des filles étant par conséquent moins important (144).

Sur le plan des ségrégations culturelles, on pourra citer la tradition chaupadi de l'Ouest du Népal qui interdit aux femmes hindoues la pratique de nombreuses activités quotidiennes durant leurs menstruations, pendant lesquelles elles sont considérées impures (145). Les femmes vivent alors dans des conditions précaires, isolées hors de la maison, avec une alimentation pauvre et l'interdiction de toucher hommes, enfants, bétail, arbres et points d'eau. Illégale depuis 2005 au Népal, la tradition du chaupadi continue à être pratiquée dans l'Ouest du pays (146).

Même lorsqu'on se rapproche de notre culture occidentale, la théorie selon laquelle le sang menstruel serait venimeux et néfaste est restée ancrée dans les mentalités pendant de nombreuses années puisque le docteur Béla Schick élaborait encore en 1920 la théorie des ménotoxines qui établit que les femmes indisposées produisaient selon lui des sécrétions nocives capables de « faire pourrir les végétaux autour d'elles » (147).

A l'inverse dans une ethnie matriarcale comme celle des « Moso », du sud-ouest de la Chine dans laquelle les rôles d'importance et de pouvoir sont donnés à des femmes, les règles ne sont pas un sujet tabou. Le tabou sur les menstruations serait donc plus lié à la place de la femme qu'aux règles elles-mêmes(140).

En dehors des différences historiques, culturelles et religieuses entre hommes et femmes qui expliquent la différence de traitements, et la moindre importance accordée aux menstruations, certains chercheurs ont émis l'hypothèse que la différence d'intérêts entre les pathologies typiquement « masculines » et celles « féminines » soit également due à une différence dans le ressenti et la gestion de la douleur.

### 3.3. Symptômes menstruels et différences genrées

Des études épidémiologiques à grande échelle ont révélé que la douleur n'était pas ressentie de la même manière chez les femmes que chez les hommes. Une prévalence plus

élevée chez les femmes de plusieurs maladies douloureuses chroniques est retrouvée : les femmes percevraient plus souvent la douleur que les hommes et avec une intensité différente, pour un même stimulus. De même la gestion de la douleur et la réponse thérapeutique aux antalgiques ne seraient pas non plus identiques (148).

### **3.3.1. Causes biologiques de la différence homme/femme dans le ressenti de la douleur**

Les différences hormonales seraient l'une des principales causes expliquant ces différences (148).

Les recherches sur les effets de la progestérone et de la testostérone sur la douleur sont encore très limitées. Cependant une exacerbation de la douleur clinique tout au long du cycle menstruel a déjà été prouvée et l'utilisation d'hormones exogènes augmente le risque de certains types de douleurs cliniques (149).

Il existe également des différences distinctes entre les hommes et les femmes dans l'activation liée à la douleur des récepteurs mu-opioïdes cérébraux. Par exemple les femmes auraient besoin d'une quantité moindre d'opioïde de même palier pour calmer la même douleur que chez un homme. Ce système opioïde semble également avoir un fonctionnement lié à celui du système hormonal précédemment cité (149).

Enfin le génotype peut être un facteur contribuant aux différences de douleur selon le sexe. Par exemple, il a été constaté que le gène du récepteur de la mélanocortine-1 (MC1R), associé aux cheveux roux et à la peau claire, modère l'analgésie en fonction du sexe. Ainsi, les femmes présentant deux allèles mutés du gène ont des réponses analgésiques plus importantes à la pentazocine (agoniste opioïde) par rapport aux hommes et aux femmes qui n'ont pas les allèles mutés. Dans une autre étude suggérant une association génétique dépendante du sexe, le polymorphisme mononucléotidique A118G du gène du récepteur mu-opioïde (OPRM1) s'est révélé être associé à une sensibilité différente pour la douleur entre hommes et femmes. De manière clinique on a pu observer que les femmes avec l'allèle A118G montrent une récupération plus faible après un épisode d'hernie discale lombaire par rapport aux femmes non mutées tandis que chez les hommes l'allèle rare prédit une récupération plus rapide (149).

### **3.3.2. Causes psychosociales de la différence homme/femme**

Divers mécanismes psychosociaux peuvent jouer un rôle fondamental dans les différences de douleur liées au sexe. Par exemple, les stratégies de gestion de la douleur diffèrent entre les hommes et les femmes. Alors que les hommes ont tendance à utiliser la distraction comportementale pour gérer la douleur, les femmes utilisent une gamme de techniques d'adaptation dont le soutien social, les déclarations de soi positives, les techniques axées sur les émotions, ou la réinterprétation cognitive (150).

Par exemple, la catastrophisation est un concept prouvé comme faisant partie intégrante de la sensibilité à la douleur. Il s'agit d'une gestion de la douleur se référant à l'agrandissement et à la rumination des informations liées à la douleur. Les études ont montré que les femmes se livrent à la catastrophisation plus souvent que les hommes, ce qui concourt au fait qu'elles subissent les douleurs plus intensément et longtemps (151). Un autre concept impliqué dans la sensibilité à la douleur est celui de l'auto-efficacité, il désigne le fait d'atteindre un objectif via la croyance que l'on peut y arriver. Un degré inférieur d'auto-efficacité s'est avéré être associé à des niveaux plus élevés de douleur et de symptomatologie physique. Les hommes auraient une plus grande capacité d'auto-efficacité, ce qui a été lié à une sensibilité moindre à la douleur (152).

Les croyances socioculturelles concernant la féminité et la masculinité semblent également être un déterminant important des réponses à la douleur chez les sexes, car l'expression de la douleur est généralement plus acceptable socialement chez les femmes, un effet qui peut conduire à une notification biaisée de la douleur, en effet il a été démontré que les hommes et les femmes pensaient que les hommes étaient moins disposés à signaler la douleur que la femme (153).

Une exposition précoce au stress environnemental, peut également contribuer à la variabilité du signalement de la douleur : ainsi des antécédents de maltraitance infantile sont associés à une diminution de la sensibilité à la douleur ; cependant, cet effet n'a été observé que chez les femmes. Il a également été signalé que des antécédents familiaux de douleur sont associés à des symptômes de douleur plus importants et à une sensibilité accrue à la douleur chez les femmes par rapport aux hommes (149,154),(149,155,156).

### **3.4. Impact sur la qualité de vie des femmes**

En plus de la douleur et des symptômes ressentis durant cette période, la considération honteuse qu'ont les femmes pour cet événement peut également avoir un impact sur leur moral, et les limiter dans leur évolution dans la société actuelle. Plusieurs études (157) soutiennent désormais que les menstruations sont une source d'oppression pour les femmes, une source de honte lorsqu'elles y sont confrontées dans les espaces publics (tels que le travail et l'école), et font valoir le fait que les menstruations rendent les femmes «étrangères» dans une société qui identifie l'homme non menstrué comme l'humain «normal».

Les femmes souffrant de dysménorrhées ont signalé une qualité de vie plus pauvre pendant la phase de menstruation comparée aux femmes sans dysménorrhées et comparée à leur propre phase folliculaire sans dysménorrhée. A l'exception du statut économique et de la situation de vie/logement, les femmes souffrant de douleurs menstruelles présentaient des scores de qualité de vie plus faibles dans tous les domaines indépendamment de l'intensité de leur douleur. L'apprentissage de la gestion de la douleur, qui passe par un soutien psychologique, et des techniques de respiration et de relaxation est cependant associé à une amélioration significative de la qualité de vie (158).

Enfin, le syndrome prémenstruel, un trouble cyclique courant des femmes jeunes et d'âge moyen, se caractérise par des symptômes émotionnels et physiques qui se manifestent constamment pendant la phase lutéale du cycle menstruel. Les femmes présentant des symptômes affectifs plus sévères sont classées comme ayant un trouble dysphorique prémenstruel. Bien que l'étiologie de ces troubles reste incertaine, la recherche suggère qu'une modification de la régulation des neurohormones et des neurotransmetteurs est impliquée. Ces symptômes sont aussi des facteurs handicapant fortement la qualité de vie des patientes une fois par mois (159).

### 3.5. La précarité menstruelle

Le prix des protections hygiéniques, même de basse qualité est un des éléments discriminants qu'on peut associer à la période des menstruations. Bien qu'aucun chiffre officiel n'existe, des estimations peuvent être faites en France, en prenant en compte un temps de menstruations et une quantité de sang écoulé moyens, ainsi qu'en se basant sur un prix moyen de protection hygiénique utilisé. Le montant des protections et

antidouleurs s'élèverait aux alentours de 7,50 euros par cycle en France soit près de 3 800 euros pour une vie (160). Ce qu'on désigne par le terme de « précarité menstruelle » est une réalité en France dans les populations les plus démunies, comme chez les femmes SDF (161), mais aussi dans les pays en voie de développement, contraignant les femmes à utiliser des alternatives tels que des torchons, des bouts de papiers journal etc. qui en plus d'être inconfortables sont également pourvoyeurs d'infections.

Au Malawi, le manque de moyens déployés à l'école, comme l'absence de toilettes individuelles ou d'eau courante, sont des freins non négligeables au fait que les jeunes filles restent scolarisées pendant la semaine de leur menstruation. Il a ainsi été observé que moins d'un tiers des jeunes filles vivant en milieu urbain au Nigeria utilisaient des protections hygiéniques commerciales (144), le prix du savon restant trop élevé également pour certaine famille, la prévalence des infections génitales est assez élevée dans les populations les plus pauvres.

Enfin, la notion de « Taxe rose », désigne la différence de prix qui existe entre les produits et services désignés comme étant pour les femmes et ceux étiquetés comme étant pour les hommes. Ainsi les protections hygiéniques en plus de constituer un surcoût pour la femme de plusieurs centaines d'euros par an par rapport à un homme, ont été affublées jusqu'en 2015 en France (et encore ailleurs dans le monde) d'une TVA de 20% (taxe à la valeur ajoutée) bien plus élevée que la TVA dont elle est affublée maintenant de 5,5% (ce qui correspond à la TVA des biens de première nécessité)(142).

### 3.6. Questionnaire

Afin d'étudier le parcours médical des patientes souffrant de dysménorrhées, de recenser les symptômes les plus fréquemment rencontrés et d'évaluer la place des thérapies alternatives, un questionnaire a été soumis à des patientes de différents âges et différentes origines socio-professionnelles. Il a été proposé à la fois de manière virtuelle (via un questionnaire Google en ligne, réalisable une seule fois par chaque participante) et physique sous format papier, dans une pharmacie du centre-ville Toulousain. Les 12 réponses papiers et les 88 virtuelles ont été traitées ensemble. Le recueil de réponses s'est fait durant une période s'étendant du 1<sup>er</sup> août 2019 au 31 décembre 2019, soit 6 mois. Il est intéressant de prendre en compte le fait que le questionnaire (disponible dans la

partie annexe de cette thèse) était plus facilement proposé aux patientes qui se plaignaient de douleurs pelviennes-abdominales, ou venaient voir leur pharmacien pour demander des antalgiques ou anti-inflammatoires ce qui crée un biais dans la population interrogée. Ceci doit être pris en compte dans l'interprétation des réponses.

### **3.6.1. Résultats**

Sur les 100 patientes ayant participé, près de 60% avaient entre 20 et 25 ans, seulement 2 patientes avaient plus de 30 ans, et 2 autres patientes avaient plus de 40 ans. Enfin 8% des patientes avaient moins de 20 ans. Seul 5% des répondantes ont des enfants, ce qui peut s'expliquer par l'âge plutôt jeune des participantes. Près de 75% des participantes s'estiment comme stressées.

Plusieurs moyens de contraception étaient représentés dans la population ayant répondu, les deux moyens les plus utilisés étaient pour 43% la pilule contraceptive et pour 15% le préservatif. Il est intéressant de noter que près de 25% des femmes n'avaient pas de contraception au moment de la réponse au test.

71% des répondantes n'avaient pas d'endométriose, contre 4% ayant une endométriose, et 25% n'étant pas sur mais soupçonnant une endométriose ou une pathologie gynécologique (60% de ces patientes incertaines, ont déjà consulté un professionnel de santé à ce sujet).

80% des femmes ayant répondues souffrent de symptômes qu'elles jugent désagréables pendant la période de leur menstruation, ces femmes étaient ensuite invitées à cocher les symptômes ressentis dans une liste. Il faut noter qu'une case « autre » laissant la possibilité aux répondantes d'écrire quelques mots pour décrire leurs symptômes, était proposée afin d'avoir un panel le plus objectif et large possible de symptômes, pour celles qui n'auraient pas eu l'un des symptômes présents initialement dans le questionnaire.

Les symptômes les plus rapportés étaient comme attendus, les douleurs au ventre (87,5% des répondantes), la fatigue (60%), ainsi que les troubles du transit (46%).

Les participantes rapportaient dans la partie autre les symptômes indésirables suivants :

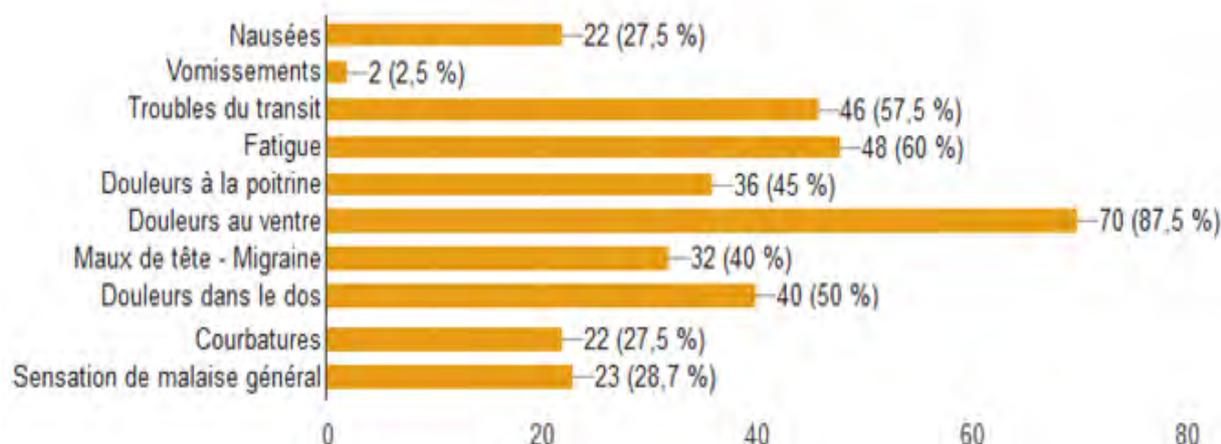


Figure 22 - Graphique des symptômes les plus représentés dans les réponses du questionnaire

Fièvre et hausse de température gênante pour 4% d'entre elles, prise de poids et gonflements pour 3,4%, mais également des symptômes plus atypiques telle qu'une cruralgie récurrente (1,3%), des douleurs vésicales (1,3%) ou des mycoses vaginales (1,3%).

Les réponses à partir de là sont assez équitablement partagées, puisque lorsqu'on demande aux participantes à quel âge sont apparus ces symptômes, les résultats se divisent en partie presque égales, avec 40% (la majorité) ayant ressentis ces symptômes désagréables pour la première fois au cours de leur adolescence, contre 38,8% dès la ménarche, et 21,1% à partir de l'âge adulte seulement.

Quand les symptômes désagréables sont-ils apparus ?

80 réponses

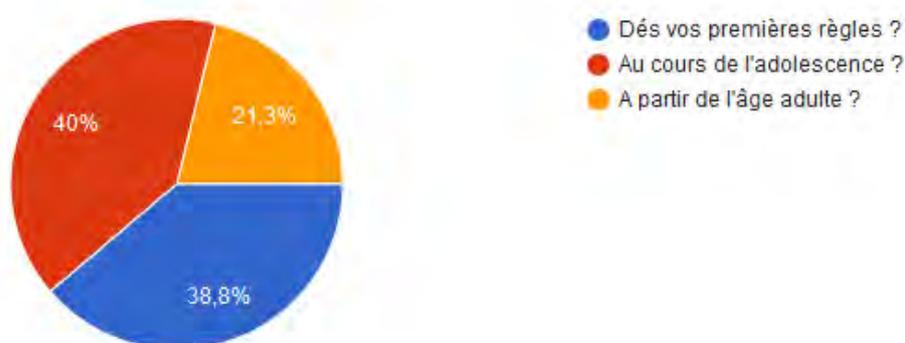


Figure 23 - Graphique des proportions d'âge d'apparition des dysménorrhées

En ce qui concerne la douleur qui est le symptôme le plus souvent rapporté, elle est d'intensité différente selon les participantes. Un pourcentage assez élevé des

participantes ressentant une douleur moyenne à intense, les empêchant de réaliser des activités normales de leur vie habituelle.

#### Si vous ressentez des douleurs, quelles sont leurs intensités ?

80 réponses



Figure 24 – Graphique des pourcentages d'intensité des douleurs

Ce qui a conduit 40% d'entre elles à devoir annuler ou reporter leur présence à l'école/collège/lycée ou au travail. Dans les répondantes, près de 62% possèdent dans leur entourage familial, une personne se plaignant de symptômes désagréables durant leur menstruation.

Cependant sur toutes ces patientes ressentant des douleurs ou symptômes gênants, la majorité (58%) n'a jamais consulté un professionnel de santé à ce sujet et 22% a préféré consulté internet pour trouver un remède à ses douleurs. Les raisons sont multiples pour expliquer ceci. Celle revenant le plus souvent étant qu'elles ne considéraient pas leurs symptômes comme suffisamment handicapants ou gênant pour aller consulter (pour près de 60,3% des participantes), quand 3,4% considère que ces symptômes sont normaux et font partie intégrante des menstruations.

Cependant, chez ces patientes dysménorrhéiques n'ayant jamais consulté près de la moitié (49%) ne sont pas sous pilules contraceptives, et pourraient bénéficier du traitement de deuxième intention des douleurs et auraient donc tout intérêt à consulter un professionnel de santé.

Pour celles ayant consulté, elles l'ont pour la plupart fait assez rapidement après l'arrivée des signes indésirables (pour 69%) dans les 4 premières années. Lors de cette/ces consultations elles se sont généralement sentie comprises par les professionnels de santé (43% moyennement comprises et 24% très bien comprises). La réponse des professionnels de santé est généralement unanime, puisque dans près de 72% des cas ils

conseillent une réponse médicamenteuse, 26% des professionnels de santé choisissent d'investiguer plus attentivement les symptômes et de prescrire des examens complémentaires (IRM, échographie etc.).

Lorsqu'elles ne répondent pas à leur douleur via un moyen médicamenteux, 9% des répondantes essaient la voie de la phytothérapie, 17% celle de l'aromathérapie, et 9% celle de l'homéopathie, des techniques telle que les massages ou des exercices de respiration sont aussi revenu pour 1% dans les résultats, pour cela ce sont près de 32% des répondantes qui ont déjà tenté de chercher des réponses thérapeutiques sur internet :

Vous est-il déjà arrivé de consulter des sites internet afin de trouver des remèdes à vos symptômes de règles ?

100 réponses

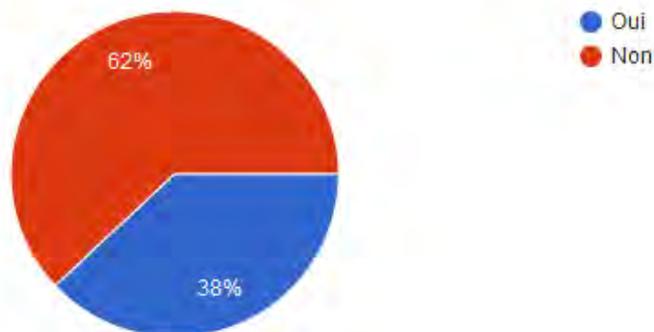


Figure 25 – Graphique du pourcentage de femmes ayant affirmé avoir consulté internet pour trouver des remèdes à leur symptômes

### 3.6.2. Discussion

Ce questionnaire permet de revenir sur certains points abordés lors de cette thèse à une échelle moindre, mais en situation réelle en France dans une population féminine non sélectionnée. Il a été d'abord évoqué que plus les femmes avançaient en âge moins on observait les symptômes de dysménorrhées, dans le cas présent il est difficile d'avoir une conclusion objective puisqu'une majorité des répondantes ont moins de 30 ans, cependant les quelques participantes ayant plus de 30 ans présentaient également des douleurs.

Chez les patientes avec enfant, la prévalence des douleurs était beaucoup moins importante comparé aux patientes sans enfants puisque dans cette catégorie seules 50% des répondantes avaient des symptômes désagréables durant leur menstruation, ce qui

peut ici donner raison aux études expliquant que la distension des fibres utérines, et les autres modifications physiopathologiques post-partum soient un facteur de diminution voir de disparition des dysménorrhées. Les symptômes restant chez les patientes avec enfants n'étaient pas en lien avec des douleurs pelviennes mais étaient plutôt du ressort des modifications hormonales et conduisent à des troubles du transit, de la fatigue, des migraines.

La notion de « transmission » des douleurs de mère en fille soit par « copiage » inconscient d'un comportement, soit via un autre type de transmission a été abordé plus tôt dans cette thèse, il semblerait que dans le cas de notre questionnaire 55% des jeunes filles ayant eu des dysménorrhées très tôt aient un parent subissant également des dysménorrhées. Cette pré-existence d'un parent subissant les mêmes douleurs peut donc probablement expliquer la rapidité avec laquelle ces jeunes patientes ont été consulter, en effet dans 64% des cas, les jeunes filles ont consulté dans les 4 ans suivant l'apparition de leurs symptômes et elles avaient dans 76% un parent concerné par des douleurs menstruelles. Cette rapidité de prise en charge est probablement dû au fait que le proche connaisse déjà les douleurs, pour les avoir expérimenté et/ou que la discussion sur le sujet soit plus facile.

Pour les autres patientes, une question demeure, malgré leur douleur pourquoi ne vont-elles pas consulter ? l'une des raisons avancées est que les patientes qui ne consultent pas sont celles qui disent ne ressentir qu'une douleur faible à moyenne, en effet pour les 39 femmes ayant consultés seules 2 ressentaient des douleurs intenses. Dans celles ayant le plus de douleur on pourrait s'attendre à avoir un pourcentage important de femmes atteinte d'endométriose, or dans les 22 incertaines sur leur statut d'endométriose et qui se questionnent, 5 seulement ressentent des douleurs intenses, tandis que le reste ressent des douleurs moyennes ou faibles.

Il est intéressant de voir si les patientes étant endométriose positive ont effectivement bénéficié du parcours diagnostique de l'endométriose cité ci-dessus dans lequel figure par exemple l'imagerie : sur les 4 diagnostiquées positives, 3 ont bénéficié d'imagerie. Sur les 11 patientes de l'étude souffrant de douleurs intenses, 5 soit 45% ont bénéficié d'imagerie supplémentaire. On peut au vu de ces chiffres estimer que les protocoles de diagnostic sont bien suivis par les médecins et personnel soignants.

Sur les 39% de femmes dont la qualité de vie est diminuée par leur dysménorrhée (absentéisme), 41% ont décidé de ne pas consulter un médecin. Sur cette proportion de

femmes n'ayant pas consulté, elles ont essayé à 43% cependant de trouver une solution via internet à leurs problèmes. De même sur les 46% de femmes souffrant de douleurs moyennes à intenses, 32% n'ont pas consulté de professionnel de santé et ont préféré pour 20% d'entre elles consulter internet à la place. Ce qui montre une proportion non négligeable de femmes ne voulant ou ne pouvant pas rentrer dans le système de soin malgré la nécessité d'une assistance au moins durant cette période.

On peut noter que pour près d'un tiers des patientes, la réponse aux douleurs menstruelles n'est pas seulement allopathique, puisqu'elles utilisent pour 35% en complément une bouillote, des plantes, des huiles essentielles, ou de l'homéopathie.

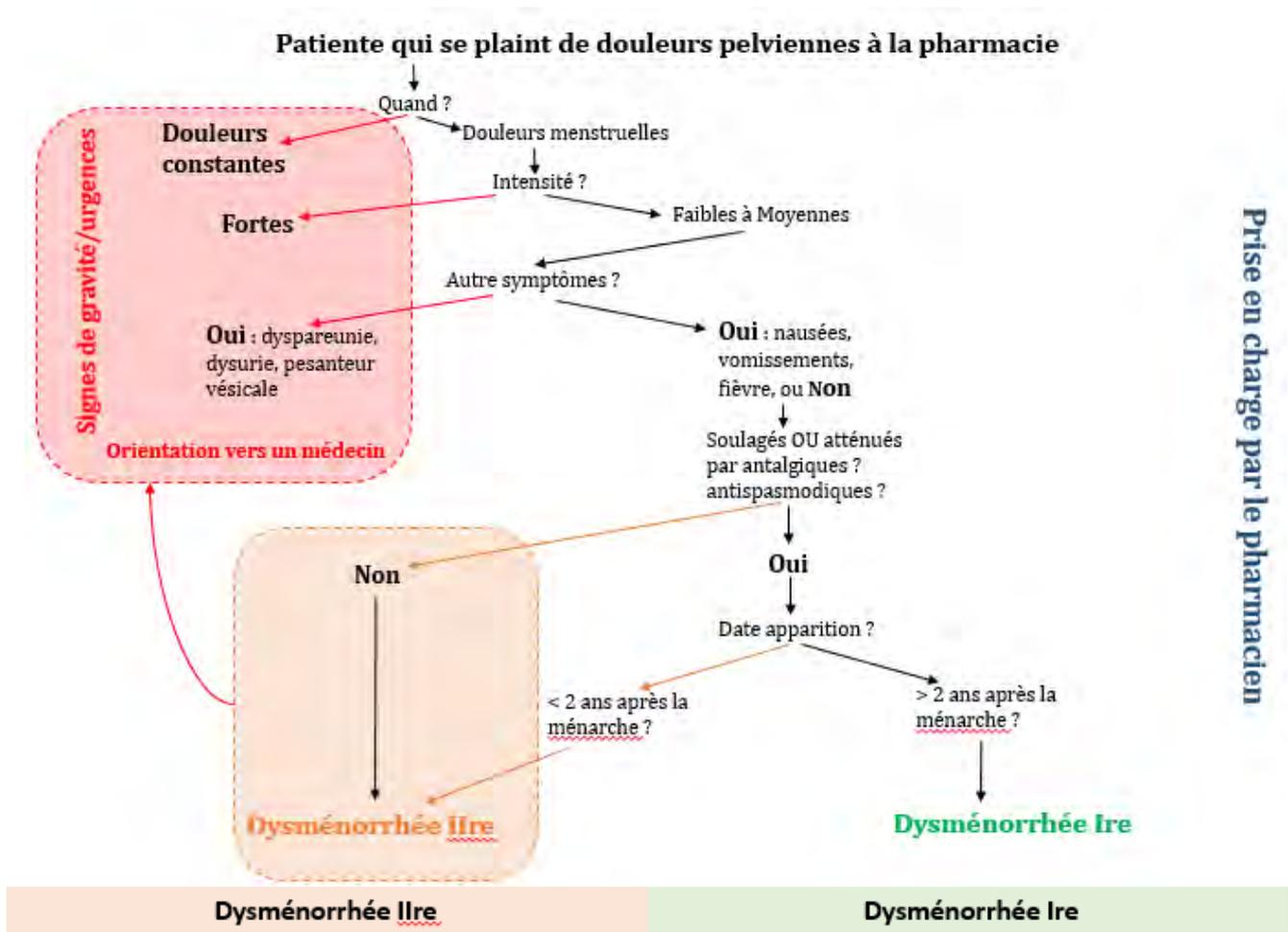
Les patientes ayant eu recours à internet pour leur dysménorrhée n'étaient pas uniquement les plus jeunes du questionnaire mais toutes les catégories d'âge étaient concernées. Sur les 25 patientes ayant fait ses recherches toutes prennent régulièrement une alternative non pharmacologique (bouillote, phytothérapie, aromathérapie).

Il est à noter que la totalité des alternatives citées dans le cadre du questionnaire rentrait dans les possibilités conventionnelles de traitements alternatifs, il existe cependant un risque à l'absence de consultation médicale et à la recherche d'alternatives sur internet. En effet certain traitement par des huiles essentielles en trop forte quantité et/ou non diluées dans de l'huile végétale font courir des risques de brûlures si appliqués sur les muqueuses, d'hépatotoxicité ou de crises épileptiques si ingérées comme le conseille certains sites et forums internet. Certaines plantes dont l'usage est conseillé en tisanes pendant les menstruations comme le gingembre ont des effets indésirables non négligeables (anticoagulants) selon les patients concernés. De plus des techniques encore plus inappropriées peuvent être trouvés sur le web et présente une dangerosité d'autant plus important qu'elles peuvent être pratiquées par des jeunes filles et adolescentes, par exemple on peut trouver des exhortions à la maigreur et à l'anorexie se basant sur la croyance qu'un IMC faible est moins souvent concerné par les douleurs abdominales.

Le questionnaire ci-dessus révèle qu'un certain nombre de femmes souffrant d'une diminution de qualité de vie et/ou de douleurs importantes mensuellement n'ont jamais consulté de professionnel de santé, et n'ont pu bénéficier ni d'un diagnostic précis, ni de conseils thérapeutiques appropriés. La fiche de conseil ci-dessous s'adresse aux

pharmaciens et a pour objectif de favoriser le repérage des patientes au comptoir et de les aiguiller vers une prise en charge thérapeutique adéquate selon les situations.

### 3.7. Création d'une fiche conseil pharmacien



#### Traitement chronique

##### Alimentation

Baisser l'inflammation chronique intestinale = Eviter le gluten, les produits transformés, les produits laitiers, ainsi que le sucre rapide → assimilés que l'on peut prendre à la place mais attention au soja, à la sauge, et aux aliments qui sont sources de phytoestrogènes à éviter.  
Il faut favoriser les Oméga 3 anti-inflammatoires, huile de colza, huile de noix, poissons gras

Hydratation convenable journalière : minimum 1,5 L/j

##### Activité physique

Modérée, avec augmentation de l'activité cardio-respiratoire, 3/semaine

##### Phytothérapie

Valériane, en tisane trois fois par jour deux semaines avant les règles

##### Homéopathie

Folliculinum 9 CH, 1 dose le 7<sup>eme</sup> jour du cycle, Folliculinum 15 CH, 1 dose le 14<sup>eme</sup> jour du cycle, puis Progesteronum 4 CH ou Luteinum 4 CH, 3 granules tous les soirs, du 15<sup>eme</sup> au 25<sup>eme</sup> jour du cycle

#### Traitement aigu

Application de chaleur en local (Bouillote, Patch)

##### Phytothérapie

Prise de gélule de saule 3 fois par jour pendant les 2 premiers jours

##### Aromathérapie

2 gouttes d'HE de petit grain bigaradier + 2 gouttes HE menthe poivrée dans une cuillère à soupe d'HV d'amande douce : mélanger et appliquer en rond sur le ventre

2 gouttes HE Sauge sclarée + 2 gouttes HE menthe poivrée dans une cuillère à soupe d'HV d'Amande douce : mélanger et appliquer en rond sur le ventre

##### Homéopathie

colocynthis 9 CH + actea racemosa 9CH + magnesia phosphorica 9 CH à dose de 5 granules de chaque toutes les 1/2h jusqu'à amélioration

##### Allopathie

Spasfon

Puis Paracétamol

Puis Ibuprofène à dose faible (200mg) doubler uniquement si insuffisant sans dépasser 1200 mg

Si insuffisant → consultation médicale

## CONCLUSION

Il aura fallu attendre 2017, pour que l'appareil génital féminin soit entièrement représenté dans les manuels d'SVT du collège et du lycée. Cela peut sembler sans gravité mais il semblerait qu'il s'agisse d'un autre des tabous qui entoure la sexualité féminine et son appareil reproducteur.

Peu étonnant donc que l'on entende si peu parler des dysménorrhées, un des symptômes majeurs des menstruations. Les dysménorrhées primaires particulièrement, touchent une grande partie de la population féminine menstruée, et est expliquée à ce jour par une synthèse inhabituelle de prostaglandine et de neurohormones. Touchant des femmes souvent jeunes, elles sont un facteur de handicap non négligeables auquel heureusement le plus souvent des thérapeutiques simples peuvent répondre.

Il n'en est malheureusement pas de même pour les dysménorrhées secondaires qui sont le point d'appel de pathologies utérines sous-jacentes et qui sont-elles rarement calmées par des antalgiques ou anti-inflammatoires simples. Les femmes en plus d'avoir des difficultés à être diagnostiquées souffrent donc également de ne pas avoir de thérapeutiques efficaces.

Difficulté de dépistage et de considération en occident, tabou, stigmatisation et discrimination dans le reste du monde, les menstruations sont un poids mensuel à vivre pour beaucoup de femmes quelles que soient les cultures et les religions.

Cependant et heureusement il semble que les paroles se libèrent progressivement dans une société où le patriarcat est remis progressivement en cause. La pédagogie et la communication seront sans nul doute les fondations les plus solides d'un futur où les femmes n'auront plus à dissimuler ce qui font d'elles des femmes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Serfaty D. Contraception. Elsevier Masson; 2011. 590 p.
2. Bénard J, Grynberg M. Physiologie ovarienne. EMC. janv 2016;11(1).
3. Larousse É. Définitions : ovocyte - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/ovocyte/57047>
4. Lesourd F. Folliculogenèse et Régulations intra-ovariennes [Internet]. Folliculogenèse et régulations intra-ovariennes; 2010 mars 29; CHU paule de viguiet, Toulouse. Disponible sur: <http://medecine.ups-tlse.fr/desc/fichiers/Folliculogenese%20et%20regulations%20intra-ovariennes.pdf>
5. Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, et al. Cycle menstruel. 2011;Gynécologie 30-A-10.
6. L'endomètre: définition et épaisseur au cours du cycle menstruel [Internet]. inviTRA. 2018 [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://www.invitra.com/fr/endometre/>
7. Littré - dysménorrhée - définition, citations, étymologie [Internet]. [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://www.littre.org/definition/dysm%C3%A9norrh%C3%A9e>
8. Runge M, Greganti A. Médecine interne de Netter [Internet]. Elsevier Masson. 2011 [cité 19 avr 2019]. 1448 p. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/medecine-interne-de-netter-9782294709517.html>
9. Graz B, Savoy M, Buclin T, Bonvin E. Dysménorrhée : patience, pilules ou bouillotte ? Revue Médicale Suisse. 2014;10:2285-8.
10. Fevre A, Burette J, Bonneau S, Derniaux E, Graesslin O. Dysménorrhées. EMC - Gynécologie. 22 févr 2014;9(1):1-10.
11. Endométriose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>
12. Ardaens Y. L'adénomyose ou endométriose utérine. déc 2007;36(HS2):18-22.
13. Dawood MY, Ramos J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized crossover comparison with placebo TENS and ibuprofen. Obstet Gynecol. avr 1990;75(4):656-60.
14. Dawood MY. Dysmenorrhea and Prostaglandins. In: Gold JJ, Josimovich JB, éditeurs. Gynecologic Endocrinology [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1987 [cité 6 avr 2019]. p. 405-21. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2157-6\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2157-6_19)
15. Åkerlund M. Pathophysiology of Dysmenorrhea. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 1979;58(S87):27-32.
16. Hellman K, Kuhn C, Tu F. Cine MRI during spontaneous cramps in women with menstrual pain. American Journal of Obstetrics & Gynecology. mai 2018;e8:506.

17. Lumsden MA, Baird DT. Intra-Uterine Pressure in Dysmenorrhea. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1985;64(2):183-6.
18. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. août 2006;108(2):428-41.
19. Akerlund M, Andersson K-E. Vasopressin Response and Terbutaline Inhibition of the Uterus. *Obstetrics & Gynecology*. nov 1976;48(5):528.
20. Pocock G, Richards CD. *Physiologie humaine: les fondements de la médecine*. Elsevier Masson; 2004. 662 p.
21. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 1 nov 2015;21(6):762-78.
22. Coco AS. Primary Dysmenorrhea. *AFP*. 1 août 1999;60(2):489.
23. Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Prostaglandins in primary dysmenorrhea: Comparison of prophylactic and nonprophylactic treatment with ibuprofen and use of oral contraceptives. *The American Journal of Medicine*. 1 mars 1981;70(3):535-41.
24. Bakos O, Lundkvist Ö, Wide L, Bergh T. Ultrasonographical and hormonal description of the normal ovulatory menstrual cycle. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1 nov 1994;73(10):790-6.
25. Ham EA, Cirillo VJ, Zanetti ME, Kuehl FA. Estrogen-directed synthesis of specific prostaglandins in uterus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1 avr 1975;72(4):1420-4.
26. Bell E, Durh B. Hormone excretion patterns in patients with dysmenorrhea. *The Lancet*. sept 1966;288(7462):519-21.
27. Baker FC, Driver HS, Rogers GG, Paiker J, Mitchell D. High nocturnal body temperatures and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhea. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1 déc 1999;277(6):E1013-21.
28. Larousse É. Définitions : cytokine - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cytokine/21439>
29. Ma H, Hong M, Duan J, Liu P, Fan X, Shang E, et al. Altered Cytokine Gene Expression in Peripheral Blood Monocytes across the Menstrual Cycle in Primary Dysmenorrhea: A Case-Control Study. *PLOS ONE*. 4 févr 2013;8(2):e55200.
30. Bossmar T, Forsling M, Åkerlund M. Circulating oxytocin and vasopressin is influenced by ovarian steroid replacement in women. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1995;74(7):544-8.
31. Receptor binding of oxytocin and vasopressin antagonists and inhibitory effects on isolated myometrium from preterm and term pregnant women - Åkerlund - 1999 - *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08112.x>

32. Steinwall M, Åkerlund M, Bossmar T, Forsling ML. Osmotically-induced release of vasopressin and oxytocin in non-pregnant women - influence of estrogen and progesterone. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1998;77(10):983-7.
33. Steinwall M, Hansson S, Bossmar T, Larsson I, Pilka R, Åkerlund M. Oxytocin mRNA content in the endometrium of non-pregnant women. *BJOG : An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2004;111(3):266-70.
34. Forsling ML, Stromberg P, Åkerlund M. Effect of ovarian steroids on vasopressin secretion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1982;95(1):147-51.
35. Liedman R, Grant L, Igidbashian S, James I, Mcleod A, Skillern L, et al. Intrauterine pressure, ischemia markers, and experienced pain during administration of a vasopressin V1a receptor antagonist in spontaneous and vasopressin-induced dysmenorrhea. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2006;85(2):207-11.
36. Montero P, Bernis C, Fernandez V, Castro S. Influence of body mass index and slimming habits on menstrual pain and cycle irregularity. *J Biosoc Sci*. juill 1996;28(3):315-23.
37. Tissot F, Messing K. Perimenstrual symptoms and working conditions among hospital workers in quebec. *American Journal of Industrial Medicine*. 1995;27(4):511-22.
38. Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ*. 13 mai 2006;332(7550):1134-8.
39. Giamberardino M, Berkley K, Iezzi S, Bigontina P de, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain*. 1 juin 1997;71(2):187-97.
40. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. A Comparison of Modality-Specific Somatosensory Changes During Menstruation in Dysmenorrheic and Nondysmenorrheic Women. *The Clinical Journal of Pain*. 1 mai 2002;18(3):180-90.
41. Iacovides S, Baker FC, Avidon I, Bentley A. Women With Dysmenorrhea Are Hypersensitive to Experimental Deep Muscle Pain Across the Menstrual Cycle. *The Journal of Pain*. 1 oct 2013;14(10):1066-76.
42. Vincent K, Warnaby C, Stagg C, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*. 1 sept 2011;152(9):1966-75.
43. Vecchiet L, Vecchiet J, Giamberardino MA. Referred muscle pain: Clinical and pathophysiologic aspects. *Current Review of Pain*. 1 nov 1999;3(6):489-98.
44. Migraine Throughout the Female Reproductive Life Cycle. *Mayo Clinic Proceedings*. 1 mai 2018;93(5):639-45.
45. Tu C-H, Niddam DM, Chao H-T, Liu R-S, Hwang R-J, Yeh T-C, et al. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *NeuroImage*. 1 août 2009;47(1):28-35.

46. Tu C-H, Niddam D, Chao H-T, Chen L-F, Chen Y-S, Wu Y-T, et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain*. 1 sept 2010;150(3):462-8.
47. As-Sanie S, Harris R, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: A voxel-based morphometry study. *Pain*. 1 mai 2012;153(5):1006-14.
48. Davis KD, Pope G, Chen J, Kwan CL, Crawley AP, Diamant NE. Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention, and pain processing. *Neurology*. 2008;70(2):153-4.
49. Blankstein U, Chen J, Diamant NE, Davis KD. Altered Brain Structure in Irritable Bowel Syndrome: Potential Contributions of Pre-Existing and Disease-Driven Factors. *Gastroenterology*. 1 mai 2010;138(5):1783-9.
50. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Jenkinson CP, Dawes MG, Barlow DH, et al. Chronic pelvic pain in the community—Symptoms, investigations, and diagnoses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 mai 2001;184(6):1149-55.
51. Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Björnsson E, Thjodleifsson B. Natural History of Irritable Bowel Syndrome in Women and Dysmenorrhea: A 10-Year Follow-Up Study [Internet]. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2012/534204/>
52. Carli G, Suman A, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 1 déc 2002;100(3):259-69.
53. Staud R, Robinson M, Vierck C, Cannon R, Mauderli A, Price D. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 1 sept 2003;105(1-2):215-22.
54. Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, et al. Exacerbation of Pain by Anxiety Is Associated with Activity in a Hippocampal Network. *The Journal of Neuroscience*. 15 déc 2001;21(24):9896-903.
55. Fairhurst M, Wiech K, Dunckley P, Tracey I. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain*. 1 mars 2007;128(1-2):101-10.
56. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of internal medicine*. 2004;140(6):441-51.
57. Granot M, Yarnitsky D, Itskovitz-Eldor J, Granovsky Y, Peer E, Zimmer EZ. Pain perception in women with dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*. sept 2001;98(3):407-11.
58. Alsaleem MA. Dysmenorrhea, associated symptoms, and management among students at King Khalid University, Saudi Arabia: An exploratory study. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(4):769-74.
59. Turnbull GK, Thompson DG, Day S, Martin J, Walker E, Lennard-Jones JE. Relationships between symptoms, menstrual cycle and orocaecal transit in normal and constipated women. *Gut*. 1 janv 1989;30(1):30-4.

60. Larousse É. Définitions : dépression - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/d%C3%A9pression/23913>
61. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 10 nov 2003;163(20):2433-45.
62. Larousse É. Définitions : anxiété - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/anxi%C3%A9t%C3%A9/4369>
63. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Weeks R, Baskin SM. MMPI personality profiles in patients with primary chronic daily headache: a case-control study. *Neurol Sci.* oct 2003;24(3):103-10.
64. Bahrami A, Sadeghnia H, Avan A, Mirmousavi SJ, Moslem A, Eslami S, et al. Neuropsychological function in relation to dysmenorrhea in adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* août 2017;215:224-9.
65. Gagua T, Tkeshelashvili B, Gagua D, McHedlishvili N. Assessment of anxiety and depression in adolescents with primary dysmenorrhea: a case-control study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* déc 2013;26(6):350-4.
66. Sahin N, Kasap B, Kirli U, Yeniceri N, Topal Y. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea. *Reproductive Health.* 26 janv 2018;15(1):13.
67. Dorn LD, Negriff S, Huang B, Pabst S, Hillman J, Braverman P, et al. Menstrual Symptoms in Adolescent Girls: Association with Smoking, Depressive Symptoms, and Anxiety. *Journal of Adolescent Health.* 1 mars 2009;44(3):237-43.
68. Herrero Babiloni A, De Koninck BP, Beetz G, De Beaumont L, Martel MO, Lavigne GJ. Sleep and pain: recent insights, mechanisms, and future directions in the investigation of this relationship. *J Neural Transm* [Internet]. 26 août 2019 [cité 13 oct 2019]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02067-z>
69. Chen C, Draucker C, Carpenter J. What women say about their dysmenorrhea: A qualitative thematic analysis. *BMC Women's Health.* 2 mars 2018;18.
70. Araujo P, Hachul H, Santos-Silva R, Bittencourt LRA, Tufik S, Andersen ML. Sleep pattern in women with menstrual pain. *Sleep Medicine.* 1 déc 2011;12(10):1028-30.
71. Ju H, Jones M, Mishra G. The Prevalence and Risk Factors of Dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 1 janv 2014;36(1):104-13.
72. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and Initial Management of Dysmenorrhea. *AFP.* 1 mars 2014;89(5):341-6.
73. Naheed P, Rehana M, Uzma R. Familial predisposition of dysmenorrhea among the medical students. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* déc 2009;25(5):857-60.

74. Wang L, Wang X, Wang W, Chen C, Ronnennberg AG, Guang W, et al. Stress and dysmenorrhoea: a population based prospective study. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 déc 2004;61(12):1021-6.
75. Comment se déroule une cœlioscopie (ou laparoscopie)? [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-coelioscopie>
76. Disménorrhées - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1713/dysmenorrhees/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1713/dysmenorrhees/prise_en_charge)
77. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. sept 2005;34(5):513.
78. Disménorrhées - Traitements - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1713/dysmenorrhees/traitements>
79. Paracetamol [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol>
80. EFFERALGAN 1000 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/efferalgan\\_1000\\_mg\\_cp\\_pellic-155338-pharmacodynamie.html](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/efferalgan_1000_mg_cp_pellic-155338-pharmacodynamie.html)
81. Résumé des caractéristiques du produit - IBUPROFENE ALMUS 400 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62611169&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
82. Haute autorité de santé. Spasfon HAS [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12373\\_SPASFON\\_RI\\_Avis2\\_CT12373.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12373_SPASFON_RI_Avis2_CT12373.pdf)
83. SPASFON LYOC 80 mg lyoph oral - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/spasfon\\_lyoc\\_80\\_mg\\_lyoph\\_oral-15377.html](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/spasfon_lyoc_80_mg_lyoph_oral-15377.html)
84. Bjorn A, Ian M. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. nov 1982;144(6):655-60.
85. Urbancsek J, Rabe T, Grunwald K. Elevated serum inhibin levels and suppressed luteinizing hormone surge in young patients stimulated with gonadotropins. *Gynecological endocrinology*. 7 juill 2009;7(1):23-31.
86. Contraception - Traitements - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1626/contraception/traitements>

87. Ekström P, Akerlund M, Forsling M, Kindahl H, Laudanski T, Mrugacz G. Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhoea and after oral contraceptive treatment--effect on uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol.* août 1992;99(8):680-4.
88. Mahdis N, Nourossadat K, Zohreh K. Effect of Hydroalcoholic Extracts of *Capsella Bursa-Pastoris* on Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 1 juill 2018;24(7):694-700.
89. Zahalka jean philipe. *Les plantes en pharmacie, propriétés et utilisations.* Dauphin. 2009. 269 p.
90. Jenabi E, Fereidoony B. Effect of *Achillea Millefolium* on Relief of Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* oct 2015;28(5):402-4.
91. Raisi Dehkordi Z, Rafieian-kopaei M, Hosseini-Baharanchi FS. A double-blind controlled crossover study to investigate the efficacy of salix extract on primary dysmenorrhea. *Complementary Therapies in Medicine.* 1 juin 2019;44:102-9.
92. Falahat F, Ayatiafin S, Jarahi L, Mokaberinejad R, Rakhshandeh H, Feyzabadi Z, et al. Efficacy of a Herbal Formulation Based on *Foeniculum Vulgare* in Oligo/Amenorrhea: A Randomized Clinical Trial. *Curr Drug Discov Technol.* 29 oct 2018;
93. Mirabi P, Dolatian M, Mojab F, Majd HA. Effects of valerian on the severity and systemic manifestations of dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet.* déc 2011;115(3):285-8.
94. Larousse É. Définitions : aromathérapie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/aromath%C3%A9rapie/5321>
95. Sut N, Kahyaoglu-Sut H. Effect of aromatherapy massage on pain in primary dysmenorrhea: A meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 1 mai 2017;27:5-10.
96. Leclercq Legrand A. Endométriose : physiopathologie, prise en charge et conseils en officine [Internet]. [Lille]: Faculté Pharmacie Lille; 2018 [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/ad1645dc-79e1-4a89-8971-c6a35cb16f9a>
97. Pinto Richard. Conseil en homéopathie [Internet]. *Le moniteur des pharmacies.* 2017 [cité 8 févr 2020]. (Pro-officina). Disponible sur: <https://www.unitheque.com/conseil-homeopathie/pro-officina/le-moniteur-des-pharmacies/Livre/102930>
98. Fèvre H. *Prise en charge des règles douloureuses: traitements et pharmacovigilance [Thèse d'exercice].* [2015, France]: Université de Montpellier. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques; 2016.
99. Diabète [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/diabete](#)
100. Velemir L, Krief M, Matsuzaki S, Rabischong B, Jardon K, Botchorishvili R, et al. Physiopathologie de l'endométriose. *Gynécologie.* 23 juill 2008;149-A-05:1-15.

101. Comprendre l'endométriose [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants>
102. pharmacies.fr LM des. L'endométriose - Le Moniteur des Pharmacies n° 3308 du 15/02/2020 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3308/l-endometriose.html>
103. HAS. Prise en charge de l'endométriose [Internet]. www.has-sante.fr. 2017 [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise\\_en\\_charge\\_de\\_l'endometriose\\_-\\_demarche\\_diagnostique\\_et\\_traitement\\_medical\\_-\\_fiche\\_de\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_l'endometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf)
104. Dumont A, Collinet P, Merlot B, Abergel A, Rubod C, Robin G. Physiopathologie de l'endométriose. *Gynécologie*. 8 août 2017;12(4):1-12.
105. D'Hooghe TM, Bambra CS, Suleman MA, Dunselman GA, Evers HL, Koninckx PR. Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*)\*\*Supported by the Commission of the European Communities (DG VIII Development and DG XII Science, Research and Development) and by the Vlaamse Interuniversitaire Raad (Flemish Interuniversity Council), Brussels, Belgium. *Fertility and Sterility*. 1 sept 1994;62(3):635-8.
106. Larousse É. Définitions : métaplasie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9taplasie/50900>
107. Larousse É. Définitions : cœlome - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/c%C5%93lome/16929>
108. Sasson IE, Taylor HS. Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. avr 2008;1127:106-15.
109. Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 15 mai 1979;134(2):225-6.
110. Krina Zondervan T, Becker C, Missmer SA. Endometriosis. *The New England journal of medicine*. 26 mars 2020;382:1244-56.
111. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 avr 2004;18(2):177-200.
112. Traitement de l'endométriose [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/traitement>
113. Deffieux X, Fernandez H. Évolutions physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge de l'adénomyose : revue de la littérature. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2004;33(8):703-12.

114. Pelage L, Fenomanana S, Brun JL, Levailant JM, Fernandez H. Diagnostic et traitements de l'adénomyose (hors grossesse). :34.
115. Fernandez H, Donnadiou A-C. Adénomyose. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. avr 2007;36(2):179-85.
116. 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* [Internet]. 2 nov 2018 [cité 26 avr 2019];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6214933/>
117. Akin MD, Weingand KW, Hengehold DA, Goodale MB, Hinkle RT, Smith RP. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*. mars 2001;97(3):343-9.
118. Murray SR. Are Topical Heat Patches More Effective at Relieving Pain Associated With Dysmenorrhea Than OTC NSAIDs (Ibuprofen 400 mg PO Q8h or Acetaminophen 500 mg PO Q6h) in Menstruating Women 18 and Over? :14.
119. Définitions : yoga - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/yoga/82987>
120. Larousse É. Définitions : sophrologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sophrologie/73500>
121. Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 21 nov 2016;23(1):45-52.
122. Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med*. juill 1997;24(1):8-16.
123. Yonglitthipagon P, Muansiangsai S, Wongkhumngern W, Donpunha W, Chanavirut R, Siritaratiwat W, et al. Effect of yoga on the menstrual pain, physical fitness, and quality of life of young women with primary dysmenorrhea. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 1 oct 2017;21(4):840-6.
124. Effects and Mechanisms of Acupuncture Based on the Principle of Meridians | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2005290114000971?token=941990CD16BB13D05DC22D2BD3D0262AFC02CB38A39EB0A7761219490E70AFD8D9F67EECDF03B2E9224A76E02D294103>
125. Tsui P, Leung MCP. Comparison of the effectiveness between manual acupuncture and electro-acupuncture on patients with tennis elbow. *Acupunct Electrother Res*. 2002;27(2):107-17.
126. Gharloghi S, TorkZahrani S, Akbarzadeh AR, Heshmat R. The effects of acupressure on severity of primary dysmenorrhea [Internet]. *Patient Preference and Adherence*. 2012 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/the-effects-of-acupressure-on-severity-of-primary-dysmenorrhea-peer-reviewed-article-PPA>

127. Barnard ND, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol.* févr 2000;95(2):245-50.
128. Lundeberg T, Bondesson L, Lundström V. Relief of primary dysmenorrhea by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64(6):491-7.
129. Machado AFP, Perracini MR, Rampazo ÉP, Driusso P, Liebano RE. Effects of thermotherapy and transcutaneous electrical nerve stimulation on patients with primary dysmenorrhea: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Complement Ther Med.* déc 2019;47:102188.
130. Livia : le bouton stop pour vos règles douloureuses [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://mylivia.fr/>
131. Larousse É. Définitions : stigmatiser - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/stigmatiser/74714>
132. Bramwell R. Blood and Milk: Constructions of Female Bodily Fluids in Western Society. *Women & health.* 1 févr 2001;34:85-96.
133. Lee J. Menarche and the heterosexualization of the female body. *Gender & Society* [Internet]. 30 juin 2016 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/089124394008003004>
134. Coutts LB, Berg DH. The portrayal of the menstruating woman in menstrual product advertisements. *Health Care Women Int.* avr 1993;14(2):179-91.
135. Kissling EA. Bleeding out Loud: Communication about Menstruation: Feminism & Psychology [Internet]. 25 juill 2016 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0959353596064002>
136. Research & Forecasts I. The Tampax report: summary of survey results on a study of attitudes towards menstruation. New York: Research & Forecasts; 1981.
137. Roberts T-A, Goldenberg JL, Power C, Pyszczynski T. "Feminine Protection": The Effects of Menstruation on Attitudes Towards Women. *Psychology of Women Quarterly.* 2002;26(2):131-9.
138. Pour chaque adolescente : donner les moyens aux filles de s'accomplir, c'est investir pour un avenir meilleur [Internet]. UNICEF Connect. 2017 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://blogs.unicef.org/fr/blog/pour-chaque-adolescente-donner-les-moyens-aux-filles-de-saccomplir-cest-investir-pour-un-avenir-meilleur/>
139. Leridon H. E. Van de Walle, E.P. Renne — Regulating Menstruation. Beliefs, Practices, Interpretations. *Population.* 2002;57(6):934-6.
140. Les règles dans l'Histoire - RDM #28 [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=3usmGQJFU4U>
141. Benkheira MH. Hammam, nudité et ordre moral dans l'islam médiéval (II). *Revue de l'histoire des religions.* 1 mars 2008;(1):75-128.

142. Etre une femme, ça se paie - Libération [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.liberation.fr/france/2016/01/28/etre-une-femme-ca-se-paie\\_1429647](https://www.liberation.fr/france/2016/01/28/etre-une-femme-ca-se-paie_1429647)
143. Lévitique. In: Torah, 3ème livre. p. 15, 9-25.
144. Grant MJ, Lloyd CB, Mensch BS. Menstruation and School Absenteeism: Evidence from Rural Malawi. *Comp Educ Rev.* 1 mai 2013;57(2):260-84.
145. Kadariya S, Aro AR. Chhaupadi practice in Nepal &ndash; analysis of ethical aspects [Internet]. Vol. 5, *Medicolegal and Bioethics*. Dove Press; 2015 [cité 21 mars 2020]. p. 53-8. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/chhaupadi-practice-in-nepal-ndash-analysis-of-ethical-aspects-peer-reviewed-fulltext-article-MB>
146. Refugees UNHC for. Refworld | Nepal: Emerging from menstrual quarantine [Internet]. Refworld. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.refworld.org/docid/4e3f7ae82.html>
147. Johnston-Robledo I, Chrisler J. The Menstrual Mark: Menstruation as Social Stigma. *Sex Roles.* 1 janv 2011;68:1-10.
148. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, Marzoli F, Piccaro G, Minosi P, et al. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita.* juin 2016;52(2):184-9.
149. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth.* juill 2013;111(1):52-8.
150. Unruh AM, Ritchie J, Merskey H. Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies? *Clin J Pain.* mars 1999;15(1):31-40.
151. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain.* mars 2001;17(1):52-64.
152. Bandura A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review.* 1977;84(2):191-215.
153. Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2535906/>
154. Fowler SL, Rasinski HM, Geers AL, Helfer SG, France CR. Concept priming and pain: an experimental approach to understanding gender roles in sex-related pain differences. *J Behav Med.* avr 2011;34(2):139-47.
155. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *European Journal of Pain.* 2004;8(5):397-411.
156. Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 1 juin 2000;24(4):485-501.

157. Al-Saji A. Review of *On Female Body Experience: « Throwing Like a Girl » and Other Essays*. 10 oct 2005 [cité 25 mars 2020]; Disponible sur: <https://ndpr.nd.edu/news/on-female-body-experience-throwing-like-a-girl-and-other-essays/>
158. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*. févr 2014;93(2):213-7.
159. Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician*. 15 avr 2003;67(8):1743-52.
160. Précarité menstruelle : combien coûtent les règles dans la vie d'une femme ? Le Monde.fr [Internet]. 2 juill 2019 [cité 19 mars 2020]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2019/07/02/precarite-menstruelle-combien-coutent-ses-regles-dans-la-vie-d-une-femme\\_5484140\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2019/07/02/precarite-menstruelle-combien-coutent-ses-regles-dans-la-vie-d-une-femme_5484140_4355770.html)
161. Fondation Lecordier - Accueil [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.fondationlecordier.org/>
162. Baert clémentine. Annulation d'un cycle d'AMP : impact de la stimulation [Internet] [Thèse d'exercice]. [Rennes]: Université de Rennes 1; 2017 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01812137/document>
163. Semon M-LR. Évaluation de la connaissance des femmes de 25 à 43 ans au sujet de leur propre fertilité. In 2016.
164. PHYSIOLOGIE DE LA PROCRÉATION - Régulation hormonale chez la femme [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: [http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation\\_web.publi/web/co/04\\_3\\_Regul\\_femme.html](http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/04_3_Regul_femme.html)
165. Notion de compétence de l'ovocyte [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/procreat/clonage/html/CompetenceOvocyte.htm>
166. Le fonctionnement du cerveau - Partie 1 [Internet]. Clinique TCNF|Neurologie Fonctionnelle|Chiropratique. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.cliniquetcnf.com/la-neurologie-fonctionnelle//le-fonctionnement-du-cerveau-partie-1>
167. Bourse à pasteur [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://images.4ever.eu/nature/plantes/bourse-a-pasteur-252064>
168. la photothèque | les plus beaux jardins | Vitex agnus-castus (agneau chaste, gattilier, poivre de moine), Chasteberry, Lamiaceae (Verbenaceae), Arbuste rustique, Port ... | les plus belles photos de jardin [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.jardins.photos/media/83a4e513-de9f-4eee-ac7b-7bd31c2caca1-vitex-agnus-castus-agneau-chaste-gattilier-poivre-de-moine>
169. Achillea millefolium var. occidentalis (Western yarrow) | NPIN [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.wildflower.org/gallery/result.php?id\\_image=4830](https://www.wildflower.org/gallery/result.php?id_image=4830)

170. Mémoire pour le diplôme d'Etudes spécialisées de docteur en pharmacie [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/49062006-Memoire-pour-le-diplome-d-etudes-specialisees-de-docteur-en-pharmacie-conformement-aux-dispositions-du-decret-du-10-septembre-1990-tient-lieu-de.html>
171. Développement embryonnaire de la 3ème et 4ème semaine - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/7305095/>
172. Douleur de Règles - Diminuer par l'Acupuncture Les Règles Douloureuses [Internet]. Acupuncture Suisse et Médecine Énergétique. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.medecine-energetique.ch/acupuncture/douleur-de-regles/>
173. Recherche : ains (traitement par) - vidal evidal [internet]. [cité 2 avr 2020]. disponible sur: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recherche.html?q=ains%20\(traitement%20par\)](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recherche.html?q=ains%20(traitement%20par))

## ANNEXES

### Questionnaire et recueil de données

---

*Les dysménorrhées, évaluation de la prise en charge et du ressenti d'un groupe de patientes françaises en 2019 et 2020*

---

#### Problématique proposée

Estimation du parcours (médical ou non) des patientes souffrant de dysménorrhées, et de leur ressenti d'après un questionnaire réalisé sur un groupe de femmes en 2019, en France.

#### Objectifs

- Etudier le parcours médical des patientes et l'évaluer par rapport aux recommandations existantes,
- Recenser les symptômes les plus fréquemment rencontrés,
- Evaluer la place des thérapies alternatives,
- Comprendre quel est le ressenti des patientes et leur vécu des symptômes.

#### Matériel et méthodes

- Création d'un questionnaire, sous forme papier et électronique (questionnaire en ligne), à diffuser auprès **des femmes, entre 10 et 57 ans, habitant en France**.
- Collecte et analyse des résultats par informatique afin d'établir une fiche de recommandations aux pharmaciens d'officine.

Questionnaire inspiré du *endometriosis health profile5*

# Mes règles, leur vécu, et moi.

*Sujet de thèse d'une étudiante en pharmacie.*

En cas de doutes, d'interrogations ou de remarques concernant ce questionnaire et son contenu, n'hésitez pas à me joindre à l'adresse mail suivante : [these.regles.douloureuses@gmail.com](mailto:these.regles.douloureuses@gmail.com)

## Parlons de vous !

- 1). **Quel est votre âge ? .....** ans.
- 2). **Vous estimez vous comme quelqu'un de stressée ?** Oui  Non
- 3). **Avez-vous des enfants ?** Oui  Non
- 4). **Quel moyen de contraception utilisez-vous ?**  
Pilule  Anneau  Stérilet hormonal  Stérilet cuivre   
Implant  Patch  Préservatifs  Autre ?
- .....
- 5). **Souffrez-vous d'endométriose ?** Oui  Non  Je ne sais pas

## Vos règles...

- 6). **Souffrez-vous de symptômes désagréables lors de vos règles ?** Oui  Non  (si la réponse est non, passez directement à la question 9)
- 7). **Cochez-le ou les symptômes que vous ressentez (plusieurs réponses sont possibles) :**
  - Nausée(s)  Douleur(s) à la poitrine
  - Vomissement(s)  Migraine(s) – Maux de tête
  - Trouble(s) du transit  Douleur(s) au ventre
  - Fatigue  Fièvre / hausse de température gênante
  - Douleur(s) dans le dos  Sensation(s) de malaise général – Courbatures
  - Autres : .....
- 8). **Si vous ressentez des douleurs quelles sont leurs intensités :**
  - Faibles (elles ne m'empêchent pas de réaliser mes activités du quotidien normalement)
  - Moyennes (Je dois cesser certaines activités trop intenses, ou fatigantes)
  - Intenses (Je ne peux pas sortir de mon lit ou très difficilement)
- 9). **Les symptômes désagréables sont apparus :**
  - Dès vos premières règles  A l'âge adulte
  - Durant l'adolescence
- 10). **Une ou des femmes de votre famille rapportait ou rapporte t'elle des symptômes désagréables lors de ses règles à votre connaissance ?** Oui  Non

## Votre ressenti nous intéresse.

11). Avez-vous déjà consulté un médecin / un professionnel de santé au sujet de vos règles ?

Oui  Non

12). Si **non**, pourquoi ?

- Les symptômes ne sont pas suffisamment gênants pour que je consulte.
- Je préfère me soigner seule (médicament sans ordonnances, plantes, remèdes de grand-mère...).
- C'est normal d'avoir ces symptômes une fois par mois, je ne vois pas l'intérêt d'aller consulter.
- Autres : .....

13). Si **oui** :

- Au bout de combien de temps avez-vous consulté après vos premiers symptômes ?

entre 0 et 4 ans après       entre 4 et 10 ans après       Plus de 10 ans après

- Vous a-t-il prescrit :

- Des examens complémentaires (échographie, IRM, Prise de sang...) ? Oui  Non
- Des médicaments ? Oui  Non

- Vous êtes-vous sentie comprise et écoutée à ce sujet ?

Pas du tout  Un peu  moyennement  Très bien comprise

14). Vous arrive-t 'il de prendre un des traitements suivants lors de vos règles (hors ordonnance) ?

- Des médicaments sans ordonnance : Paracétamol/ Ibuprofène/ Spasfon/
- Des plantes
- Des huiles essentielles
- Une bouillotte
- De l'homéopathie
- Autre : .....

15). Vous est-il déjà arrivé de consulter des sites internet afin de trouver des remèdes à vos symptômes de règles ?

Oui  Non

**16). Avez-vous déjà dû vous absenter d'une journée de travail / d'école / de cours à la faculté ou ne pas vous joindre à une activité à cause des symptômes gênant causés par vos règles ?**

*Jamais*

*Parfois*

*Souvent*

**TITLE: DYSMENORRHEA****SUMMARY:**

Dysmenorrhea, or painful menstruation, is still underdiagnosed nowadays. It can be primary or secondary due to a gynecological pathology.

Allopathic therapeutic responses are multiple and quite similar between the two types of dysmenorrhea.

Possibilities in alternative medicine (as acupuncture) exist, and are increasingly used by patients.

Linked to the taboo of menstruation, the dysmenorrhea contribute to stigma and discriminatory differences between men and women.

A questionnaire to collect the experience and the opinion of women living in Toulouse regarding their menstruation was carried out in parallel with the writing of this thesis. The results are described and analyzed in it.

**KEYWORDS:** Dysmenorrhea, gynecology, endometriosis, adenomyosis.

AUTEUR : RASTEGARI Maryam

TITRE : Les dysménorrhées

DIRECTEUR DE THESE : SAINTE-MARIE Yannis

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie – Toulouse, le 28 septembre 2020.

---

#### RESUME en français

Les dysménorrhées, ou menstruations douloureuses sont encore aujourd'hui sous-diagnostiquées.

Elles peuvent être primaires ou secondaires à une pathologie gynécologique.

Les réponses thérapeutiques allopathiques sont multiples et assez similaires entre les deux types de dysménorrhées.

Des alternatives en médecines parallèles (Acupuncture par exemple) existent, et sont de plus en plus utilisés par les patientes.

Liées au tabou des menstruations, elles participent à la stigmatisation et aux différences discriminatoires entre hommes et femmes.

Un questionnaire permettant de récolter le vécu et l'avis de femmes vivant en région toulousaine quant à leur règle a été effectué en parallèle à la rédaction de cette thèse. Les résultats y sont décrits et analysés.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Sciences pharmaceutiques

---

MOTS-CLES : dysménorrhée, menstruations, gynécologie, endométriose, adénomyose.

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Université Paul Sabatier Toulouse III

35 Chemin des Maraîchers

31400 Toulouse