



HAL
open science

Dysménorrhée primaire dans l'Océan Indien : une étude descriptive des pratiques médicales de premier recours

Lucas Simon

► **To cite this version:**

Lucas Simon. Dysménorrhée primaire dans l'Océan Indien : une étude descriptive des pratiques médicales de premier recours. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02418620

HAL Id: dumas-02418620

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02418620>

Submitted on 19 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE**

Année : 2019

N° : 2019LARE038M

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

**Dysménorrhée primaire dans l'Océan Indien :
une étude descriptive des pratiques médicales de premier recours**

Présentée et soutenue publiquement le 9 décembre 2019 à 19 heures
à La Réunion

Par Lucas SIMON

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Malik Boukerrou

Assesseurs :

Madame le Professeur Catherine Marimoutou

Monsieur le Docteur Sébastien Leruste

Madame le Docteur Jessica Dumez

Madame le Docteur Lorraine Gaüzère

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Anne-Sophie Duquenne

Table des matières

PARTIE I: État de l'art	1
A) Introduction	1
B) Aspects historiques, anthropologiques et sociologiques.....	3
1. Un tabou ancien.....	3
2. Un tabou actuel.....	5
C) Histoire de la médecine	8
1. De la médecine antique à la suppression hormonale	8
2. Un art mal inspiré.....	10
a) Un traitement particulier	10
b) Médecine, société et économie.....	11
D) Physiologie du cycle menstruel	13
1. Le cycle menstruel.....	13
a) Le déclenchement de la puberté et le premier cycle menstruel	13
b) Le cycle hypothalamo-hypophysaire	15
1. Phase folliculaire.....	16
2. Phase sécrétoire ou lutéale.....	17
c) Le cycle ovarien.....	18
1. La phase folliculaire	18
2. L'ovulation.....	19
3. La phase lutéale	20
d) Le cycle utérin et endométrial	20
1. Phase de desquamation : J1-J4.....	20
2. Phase de régénération J5-J8	21
3. Phase de prolifération J9-J14.....	21
4. Phase de transformation glandulaire J15-J21	21
5. Phase de sécrétion glandulaire J22-28	22
e) Le cycle cervical	22
f) Le cycle tubaire.....	22
2. Les menstruations.....	23
a) Physiologie de la menstruation	23
b) Un phénomène difficile à normer	26
c) Composition du sang menstruel.....	27

E)	Menstruations et dysménorrhées	28
1.	Dysménorrhée primaire et secondaire : une histoire de définitions	28
2.	Physiopathologie des dysménorrhées.....	29
3.	Epidémiologie des dysménorrhées	30
a)	Prévalence.....	30
b)	Facteurs de risques et comorbidités.....	30
1.	Âge	30
2.	Paramètres gynécologiques.....	31
3.	Mode de vie	32
4.	Santé mentale.....	33
5.	Origine ethnique	33
6.	Niveau socioéconomique	33
c)	Spécificité du recours aux soins.....	34
d)	Retentissement.....	35
e)	Les dysménorrhées secondaires	36
F)	Prise en charge des dysménorrhées primaires essentielles	38
1.	Dépistage et information médicale	38
2.	Traitements pharmacologiques	39
a)	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	39
b)	Traitements hormonaux	41
1.	Contraceptifs oraux oestro-progestatifs (ou combinés)	41
2.	Progestatifs seuls, macro ou microdosés.....	43
3.	Suppression hormonale des règles	44
4.	Dispositifs intra-utérins (DIU)	44
5.	Anneau vaginal	45
6.	Agonistes de la GnRH	45
c)	Paracétamol.....	45
d)	Fibrinolytiques.....	46
e)	Antispasmodiques.....	47
f)	Tocolytiques.....	47
g)	Compléments alimentaires, phytothérapie, aromathérapie et médecine traditionnelle.....	48
1.	Compléments alimentaires.....	48
2.	Phytothérapies.....	49
3.	Aromathérapie	50
h)	Opioides et autres antalgiques.....	50
3.	Traitements non-médicamenteux.....	51
a)	Chaleur topique (bouillote).....	51

b)	Exercice et repos	51
1.	Exercice	52
2.	Exercice doux	52
3.	Repos	52
c)	Acupuncture et acupression	52
1.	Acupuncture	53
2.	Electro-acupuncture	53
3.	Acupression	53
d)	Manipulations vertébrales	53
e)	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)	53
f)	Chirurgie	54
4.	Recommandations	54
a)	Recommandations françaises	54
b)	Recommandations étrangères	55
1.	Canada	55
2.	Belgique	56
3.	Etats-Unis	56
4.	Royaume-Uni	57
5.	Perspectives futures	57
a)	Nécessité de nouvelles études cliniques	57
b)	Modifications de la galénique	58
c)	Cas de la suppression hormonale des menstruations	58
d)	Nouvelles molécules	59

PARTIE II: Etude **60**

A)	Introduction	60
B)	Matériel et méthodes	62
1.	Conception de l'étude et contexte	62
2.	Population	62
3.	Variables, sources de données, mesures	63
a)	Identité	63
b)	Dépistage	63
c)	Prise en charge	64
d)	Avis spécialisé	64
e)	Et pour finir	64
4.	Biais	64
5.	Analyse statistique	65
6.	Critères éthiques	65

C) Résultats	66
1. Données démographiques, formation	66
2. Dépistage	67
3. Prise en charge.....	68
a) Examens complémentaires.....	68
b) Traitements médicamenteux.....	69
c) Traitements non médicamenteux et dispositifs médicaux.....	70
d) Auto-estimation des connaissances	72
D) Discussion	73
1. Représentativité de l'échantillon.....	73
2. Prise en charge des dysménorrhées primaires	75
a) Représentations sociales et dépistage.....	75
b) AINS et pilule, mais pas que	76
1. Une grande diversité	76
2. AINS et paracétamol.....	77
3. Contraception orale.....	77
4. Les autres traitements	78
c) Une situation d'ambivalence	80
E) Conclusion.....	82
Annexe.....	84
Références	87

Liste des figures

Figure 1 : Papyrus de Petrie, 1800 av. J-C.....	8
Figure 2 : Le cycle menstruel	14
Figure 3 : Régulation neuroendocrine de la sécrétion de GnRH.....	17
Figure 4 : Cycles ovarien et utérin.....	21
Figure 5 : Diagramme de flux	66
Figure 6 : Âge des participants à l'étude	67
Figure 7 : Fréquence estimée des dysménorrhées primaires en consultation	67
Figure 8 : Traitements médicamenteux proposés en première intention	69
Figure 9 : Traitements considérés en deuxième intention	70
Figure 10 : Prise en charge non-médicamenteuses	71

Liste des tableaux

Tableau 1: Liste des interdits associées aux règles	4
Tableau 2 : Interdits et superstitions liées aux aliments.....	4
Tableau 3 : Effets des différentes hormones du cycle menstruel.....	16
Tableau 4 : Principales causes de dysménorrhées secondaires	37
Tableau 5 : Prescriptions d'arrêt de travail	72

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMH : *Anti-Mullerian Hormon*
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
ARS : Agence Régionale de Santé
CNGOF : Conseil National des Gynécologues-Obstétriciens Français
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DIU : Dispositif Intra-Utérin
EE : Ethynil-Estradiol
EFT : *Emotionnal Freedom Technique*
EVA : Echelle Visuelle Analogique
FDA : *Food and Drug Administration*
FSH : *Folliculary Stimulin Hormon* ou folliculostimuline
GnRH : *Gonadotrophin Releasing Hormon*
hCG : *Human chorionic gonadotrophin*
IC : Intervalle de Confiance
IL : Interleukines
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LH : *Lutenisant Hormon*
NICE : *National Institute of Clinical Excellence*
OMG : Observatoire de Médecine Générale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PG : Prostaglandines
PNN : Polynuclaires Neutrophiles
RMG : Revue de Médecine Générale
SSMG : Société Scientifique de Médecine Générale
TENS : *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*
TNF α : *Tumor Necrosis Factor α*
URML-OI : Union Régionale des médecins Libéraux de l'Océan Indien

PARTIE I: État de l'art

A) Introduction

Les dysménorrhées primaires essentielles ont une prévalence très importante sous toutes les latitudes (1,2), avec un large retentissement sur la qualité de vie des femmes (3,4). Par ailleurs, les représentations sociales des menstruations jouent un rôle important dans la vision des patientes et des médecins, quant à ces douleurs et leur prise en charge (5,6). Elles sont soulagées par une variété de traitements dans le cadre de prescriptions médicales ou non, mais le profil de prise en charge est particulier, avec un recours à des intervenants non-soignants fréquent, et une automédication importante (7). L'efficacité des mesures de santé publique, telles que les interventions dans les établissements scolaires pour sensibiliser les jeunes femmes, plus touchées, aux possibilités de prise en charge existantes, semble être une piste prometteuse pour augmenter le recours aux soins et améliorer la qualité de vie (8,9).

Malgré ces quelques éléments, il demeure que la quantité de littérature sur le sujet est faible et les méthodologies des études concernées souvent insuffisantes pour extrapoler les résultats dans la pratique courante (10), exposant les cliniciens à beaucoup d'incertitudes. De plus, les représentations sociales associées aux menstruations font passer ces douleurs pour « normales » par nombre de soignants, mais également par les patientes elles-mêmes (5,6).

En outre, bien que l'arsenal thérapeutique disponible soit large, très peu de recommandations préconisent l'emploi de molécules selon un protocole rigoureux, disposant d'un niveau de preuve élevé. D'autre part, aucune recommandation sur ce sujet n'émane de sociétés savantes en médecine générale en France, alors que les dysménorrhées primaires représentent une affection considérée comme fréquente, et pour laquelle les patientes, si elles consultent, se tourneront en premier lieu vers leurs médecins généralistes. Ainsi, que proposer à ces nombreuses patientes souffrant de douleurs importantes au cours de leurs menstruations ? Faut-il les orienter vers un gynécologue ? Un arrêt de travail est-il nécessaire ?

Il semble d'autant plus important, dans ce contexte, d'alimenter les connaissances en données sur les pratiques de prescriptions des médecins généralistes, en première ligne dans cette problématique.

Devant cet état de fait, nous avons réalisé une revue de la littérature pour préciser les connaissances actuelles dans ce domaine et placer un contexte sur cette problématique. Nous avons ensuite mené une étude ayant pour ambition d'obtenir un état des lieux précis des pratiques de prescriptions, médicamenteuses ou non, des médecins généralistes chez les patientes atteintes de dysménorrhée primaire essentielle dans l'Océan Indien, et d'en dégager des enseignements.

L'analyse des résultats obtenus permettra, dans un premier temps, d'obtenir une vision précise de la prise en charge actuelle de cette pathologie par les médecins généralistes installés dans notre région. Dans un second temps, ces résultats pourront s'incrémenter à la littérature existante sur le sujet, et peut-être contribuer à terme, dans leur modeste mesure, à l'élaboration de référentiels de prise en charge en cabinet de médecine générale.

B) Aspects historiques, anthropologiques et sociologiques

1. Un tabou ancien

Le nom commun « tabou » désigne le « *caractère d'un objet, d'une personne ou d'un comportement, qui les désigne comme interdit ou dangereux aux membres de la communauté* » (11). Il a pour origine un dialecte polynésien, et serait un euphémisme pour désigner les menstruations (12).

Quel que soit le continent, la période historique et l'ethnie concernée, le phénomène physiologique naturel que sont les règles est régulièrement associé, avec une constance étonnante, à deux notions s'opposant :

- L'une positive, associée à la fécondité, la fertilité, et donc la bonne santé
- L'autre négative, une impureté qui contamine les objets, les hommes, et les cultes (12–17)

Les exemples dans l'histoire ancienne et récente de ce principe de souillure et de contamination sont foisonnants : le temps des règles, la femme subit l'exclusion des lieux de stockage ou de production de la nourriture (13), des lieux de culte (18), voire de l'espace public (16). Par ailleurs, ces exemples se retrouvent de façon remarquable dans des cultures parfois géographiquement très éloignées les unes des autres. Le tableau 1 décrit plusieurs exemples relevés par les anthropologues, cette liste n'étant pas exhaustive (12,16,17). Les menstruations sont aussi fréquemment associées à une notion d'altération de la nourriture, mais aussi de certains objets manufacturés, induisant des croyances et mesures particulières à cette thématique, résumées dans le tableau 2 (12,13).

Les religions regorgent d'interdits spécifiques à la période des règles. Les interdictions d'accès aux lieux de culte, de prier ou de réaliser certaines célébrations pendant les règles se retrouvent dans des religions disparues (zoroastrisme), ou contemporaines (christianisme, islam, judaïsme, bouddhisme, ou hindouisme) (12,16).

La plupart des traditions et préjugés populaires sur l'impureté des règles sont souvent repris par le culte, qui, à l'instar de la science, se fait le relais des représentations de son époque. Cependant, ces représentations peuvent aussi évoluer : ainsi l'Ancien Testament interdit pendant de longs siècles aux chrétiennes catholiques réglées d'assister à la prière. Mais le pape Grégoire le Grand, au XII^e siècle, théorisa les règles comme un phénomène physiologique qui ne put donc être considéré comme un péché, permettant le retour des

femmes réglées à la messe. Cette autorisation n'a pris effet qu'au XX^e siècle pour leurs homologues orthodoxes (14,18).

Rites	Culture concernée
Bains rituels post-menstruations	Egypte Ancienne, hébreux
Signalement par un signe extérieur	Wolof, aborigènes du Queensland, Loango
Interdiction de laisser le sang des règles toucher le sol	Code Tsang chinois, Nouvelle-Guinée
Interdiction de toucher les armes du mari pendant les menstruations	Ouganda, diverses tribus amérindiennes
Isolement dans une « hutte menstruelle » du reste du village le temps des règles	Népal, Chaldéens
Interdiction de toucher d'autres individus pendant la période des règles	Hindous, babyloniens, perses
Eviter la lumière du soleil ou le feu (éléments masculins) lors des règles	Bolivie orientale, indiens Ott Da Toms de Bornéo, indiens Nuktas de Vancouver, indiens Tsetsaut de Colombie Britannique
Interdiction de tirer l'eau du puits, de se baigner, de monter dans un bateau pendant les règles	Iles Grecques

Tableau 1: Liste des interdits associés aux règles(12,16,17)

Règles	Culture concernée
Exclusion de la zone de pêche	Lapons
Ne pas prendre le même chemin que le bétail ou entrer dans l'enclos ; consommer du lait pendant les règles	Ewes du Togo, Hottentots
Les femmes réglées fanent les fleurs et les cultures, gâtent pâtisseries et salaisons, tuent les ruches, gâtent le sucre dans les raffineries ou aigrissent les liqueurs. Elles tuent également la vermine dans les champs et pâturages et sont « utilisées » à cet effet.	Europe occidentale

Tableau 2 : Interdits et superstitions liées aux aliments (12,13)

Les règles sont considérées de façon ambivalente par les peuples, car elles représentent à la fois impureté et souillure, mais elles signent également l'entrée de la jeune femme dans l'âge de la fertilité (15,16).

De nombreuses cultures à travers le monde célèbrent la ménarche (c'est-à-dire les premières règles). Cet événement peut être marqué par un rite d'isolement des femmes pour leur éviter un contact trop précoce avec les hommes (ou des éléments symboliquement masculins, tels que le soleil ou le feu) (12), mais également par des cérémonies plus festives. S'apparentant parfois à un « petit mariage », la jeune femme est alors célébrée pour son entrée dans la féminité comme dans certaines régions d'Inde et du Népal (pourtant riches en interdits très forts pour les femmes réglées) (16).

Au sein des sociétés européennes, la ménarche peut être l'occasion d'un rite de passage véhiculant des idées positives de l'accès à l'âge adulte. Cela s'observe dans les rituels d'une culture certes peu développée qu'est le néopaganisme (19), mais également et de façon plus courante à l'occasion d'un repas, d'une coupe de champagne, ou de cadeaux dans certaines familles françaises (20). Les menstruations, bien que souvent considérées comme un désagrément et un tabou, revêtent également chez certaines femmes une notion de fierté liée à la symbolique féminine, et à sa spécificité : ces représentations dichotomiques sont même parfois présentes chez la même personne (21).

En outre, le sang des règles, pourtant considéré comme impur, a été utilisé dans la pharmacopée comme traitement de certaines maladies (comme la rage, les érysipèles ou les abcès), ou même à visée abortive. Pline l'Ancien (23-79 après JC) reconnaissait le pouvoir curateur de cet ingrédient, mais affirmait dans un même temps que « *les vins nouveaux s'aigrissent, les semences deviennent stériles, les greffes des arbres meurent, et les fruits en tombent tout desséchés, les jeunes plantes en sont brûlées, la glace des miroirs se ternit à leur seul aspect, la pointe du fer est émoussée, la beauté de l'ivoire effacée, les abeilles en meurent, le cuivre et le fer s'enrouillent aussitôt, l'air en est infecté, et les chiens qui en goûtent enragent (...) il n'y a pas de limite au pouvoir de la femme (...). Si la menstruation coïncide avec une éclipse de lune ou de soleil, les dégâts sont irrémédiables* » (12).

2. Un tabou actuel

Le poids de millénaires d'association entre les menstruations et la notion d'impureté vaut à ce phénomène un traitement tout particulier. En effet, ces traditions sociales pourraient être considérées comme archaïques et remplacées par des représentations plus modernes

par les populations, au regard des progrès de la science et de la société, mais elles restent cependant tenaces.

Des observations récentes au Brésil (22), en Inde (16), ou en France (20,23,24) retrouvent cette association entre règles et souillure, malgré les éclairages apportés par la science et la libération des mœurs. Les évolutions des représentations liées aux progrès scientifiques et aux évolutions sociétales du XX^e siècle ont engendré une médicalisation du corps des femmes, et un discours plus libéré à partir des années 1960 – 1970 au sein des familles. La parole s'ouvre alors sur la physiologie de la reproduction, en même temps qu'apparaissent des mouvements favorisant l'éducation sexuelle dans les institutions scolaires (24,25).

Ces changements, dans une société où les menstruations étaient parfois taboues (20,24), permettent de créer un nouveau discours sur les règles. L'ancienne ambivalence perdue toutefois, en associant les premières menstruations d'une part à une étape de la vie importante, à un accès aux capacités de procréation et donc à la féminité et à l'âge adulte ; mais d'autre part encore et toujours à une souillure. Cette notion d'impureté se propage par le biais de la description du sang menstruel comme un déchet rejeté par l'utérus suite à un échec de fertilisation, et à la thématique hygiéniste abordée par les différentes sources éducatives auxquelles les jeunes femmes ont accès (16,20,24,25).

Afin de préserver la population de cette souillure, les menstruations ne sont pas évoquées directement par leur nom, paraphrasées par de multiples euphémismes et rarement représentées de façon explicite dans l'iconographie (16,24,25). L'étude de la publicité est particulièrement révélatrice car elle fait appel à des valeurs largement acceptées par la société afin d'atteindre ses objectifs mercantiles. Ainsi, les publicités pour protections menstruelles ne montrent jamais le sang des règles, le remplaçant par un liquide bleu, ersatz destiné à promouvoir les capacités d'absorption du produit. Les menstruations sont évoquées dans ce contexte comme une gêne, un inconfort et une saleté, que les produits proposés permettent de masquer (16).

Dans ce contexte d'euphémismes, de non-dits, et d'information incomplètes, l'impératif d'instruire les jeunes filles sur les réalités biologiques qui les concernent n'est pas toujours réalisé dans son entièreté, avec une éducation parfois insuffisante qui peut favoriser la survenue d'un traumatisme psychologique lors de la ménarche (20,24).

La relation établie entre les menstruations et la fertilité, a été source d'indications ambiguës concernant les traitements hormonaux (22,26). Le premier moyen contraceptif commercialisé aux Etats-Unis en 1960, la pilule Enovid[®], l'a été sur une indication de

dysménorrhée. Le laboratoire a bénéficié de l'ambiguïté entre « régulation de la menstruation » et « régulation de la conception » pour faire accepter sa molécule, mettant de côté le débat éthique sur la contraception qui animait la société à cette époque. Pour favoriser son acceptation, la posologie comporte une pause de quelques jours sur le mois, créant un saignement mensuel (hémorragie de privation) mimant les menstruations. C'est en 2003, plus de quarante années après, que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine approuva une thérapeutique ayant pour indication la contraception, mais en supprimant le cycle naturel et en le remplaçant par des cycles de 91 jours, attirant alors l'attention sur une nouvelle propriété des contraceptifs pourtant connue depuis plus d'un demi-siècle (26).

De nos jours, les représentations sociales de la menstruation influent la société, mais aussi les médecins. Leur avis sur l'utilisation de la contraception comme outil de suppression hormonale des règles a été étudié en 2007 au Canada (21) : l'existence d'un débat médical mais aussi sociétal, fondé sur des convictions personnelles, a alors été mis en lumière. Par ailleurs, ce débat dépasse la lunette d'une balance bénéfice/risque médicale, avec l'impact économique que peuvent avoir les arrêts de travail liés aux règles, ou celle de « taxe tampon ». Certains gouvernements comme ceux de la Zambie ou du Japon se sont appropriés cette thématique avec l'instauration d'un congé menstruel dans leur législation du travail (27). Cette mesure s'est accompagnée d'un débat public, traduisant l'ambivalence persistante de la société sur ces concepts.

La médicalisation du corps des femmes, avec ses conséquences sur ce qu'elles sont estimées capables de faire ou non dans la société (études, travail, droit de vote, etc.) et la symbolique que revêt les menstruations, restent des variables absolument nécessaires à appréhender pour évoquer un tel sujet.

L'impératif de propreté face à l'impureté des menstruations, injonction millénaire, peut désormais être accompli via un traitement médical. Cependant, la force des représentations sociales définissant les menstruations comme un symbole de féminité et de fécondité qu'il convient de respecter, tout comme leur aspect purifiant pour certains, sont des résistances toujours présentes chez les femmes du XX^e siècle, limitant leur acceptation de la suppression hormonale (22,26).

C) Histoire de la médecine

1. De la médecine antique à la suppression hormonale

Avant l'avènement des premières formes de médecine, la périodicité des règles, dont un cycle a une durée équivalente à celle d'un cycle lunaire, a suscité une association entre les menstruations et la lune, l'astre étant la cause de ce phénomène. D'autres manifestations naturelles cycliques ont pu être associées aux règles, comme les marées par exemple (12).

Un des plus anciens textes médicaux connus vient de la médecine égyptienne. Il s'agit du papyrus de Petrie, datant de 1800 ans avant J-C, qui aborde la gynécologie sous un angle plus pratique que théorique. Bien qu'il ne renferme pas d'information directe sur la physiopathologie des affections touchant les femmes, il contient de nombreuses procédures médicales et chirurgicales concernant notamment la contraception et l'avortement (28). Il y est également décrit que les médecins égyptiens régulaient le flux menstruel à l'aide de différentes substances (douches de miel, de bière, de phénol, d'ail ou de vin) (12).

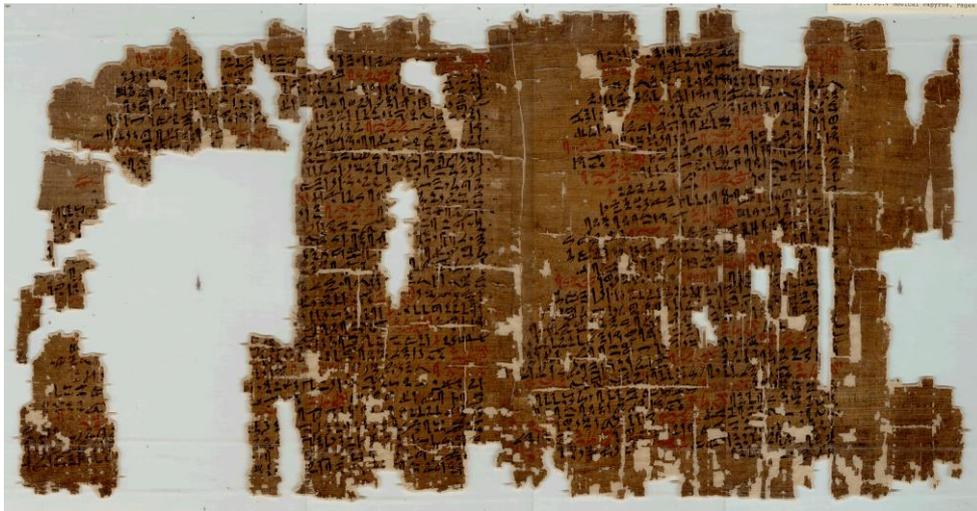


Figure 1 : Papyrus de Petrie, 1800 av. J-C (29)

Le père de la médecine, Hippocrate (460 à 377 av. J-C), développa la théorie des humeurs dans laquelle les règles étaient définies comme un « débordement périodique », correspondant à l'élimination d'un excès d'humeurs. Sans explorer le fonctionnement interne du corps féminin, il donnait une grande importance à la qualité et à la quantité des pertes sanguines (30). Le lien entre fécondité et début des menstruations était déjà établi ; des femmes réglées « normalement » sont des femmes fécondes, et donc en bonne santé, leur corps correspondant aux attentes du corps social et de la cité.

Cependant, dans ses écrits, le sang des règles non évacué pouvait monter à la tête des femmes, tout comme l'utérus lui-même, qui pouvait remonter à la gorge et les étouffer (14). Par ailleurs, certains des aphorismes d'Hippocrate stipulent que les règles nauséabondes ou irrégulières imposent une purge, via une saignée (31). Il s'agit du point de départ de la conceptualisation des menstruations comme un déchet dans les notions médicales.

Il sera repris par Galien (129 à 216 après J-C), qui rapporta le sang des règles à des impuretés que le corps « froid » de la femme, par opposition au corps « chaud » de l'homme, ne peut brûler. C'est la théorie de la pléthore, qui estime que le sang des règles est à destination d'un enfant potentiel. S'il n'y a pas de conception, cet excès se déverse régulièrement (12,14).

L'histoire de la médecine au Moyen-Age fût dominée par les grands noms de l'Antiquité, et la vision des menstruations par le corps médical n'échappa pas à la règle. Cette vision s'inspira à la fois des croyances populaires et de la religion, mais également les influa. Au XVI^e siècle, Paracelse^a estimait que le sang des menstruations était à l'utérus ce que les selles sont à l'intestin, ou l'urine à la vessie : il s'agissait pour lui de déchets déversés par une femme non fécondée au cours d'un cycle, et par ailleurs du « *plus puissant des poisons* » (12,32).

Cent ans plus tard, De Graaf^b déduira de travaux d'autres anatomiciens et de ses propres observations sur les lapins, le rôle de la trompe de Fallope dans la reproduction, la description du follicule éponyme, et celle du corps jaune. Ses travaux posèrent les premières pierres de la compréhension de la physiologie du cycle menstruel (33).

Toutefois, si ces observations expérimentales datant du XVI^e et XVII^e siècle permirent des avancées dans la compréhension de l'appareil reproducteur, la connaissance concrète de sa physiologie dût attendre les avancées techniques de la chimie de la fin du XIX^e et du début du XX^e siècle pour être appréhendée.

C'est à partir des années 1920 que l'acquisition des connaissances s'accéléra. Les différentes hormones du cycle menstruel (œstrogène, œstradiol, œstrone, et l'hormone lutéinisante) furent isolées par diverses équipes de chercheurs de par le monde (notamment Dr Doisy, à l'hôpital Saint-Louis en Louisiane, et Dr Butenand, en Allemagne, qui reçût le prix Nobel pour ses découvertes en 1939). L'isolement, puis plus tard la synthèse de ces molécules, permirent des expérimentations sur des modèles animaux, dévoilant petit à petit les détails du complexe enchevêtrement d'actions et de rétroactions hormonales qui animent l'appareil reproducteur féminin. Il fallut attendre 1946 (Dr Wiesbader et Dr Filler) pour montrer

^a Paracelse (1493 – 1541) : célèbre médecin, philosophe, et théologien suisse-allemand.

^b Reinier De Graaf (1641 – 1673) : médecin et anatomiste néerlandais.

que ces molécules de synthèse pouvaient soulager les symptômes de la ménopause, et 1960 pour voir la première contraception oestroprogestative orale approuvée par la FDA américaine (34).

2. Un art mal inspiré

a) *Un traitement particulier*

Le fait que les croyances populaires nourrissent les concepts scientifiques persiste jusque dans des recherches de notre époque, même à l'ère de *l'evidence based medicine*.

Ainsi, la théorie de la pléthore, développée par Galien, est toujours présente dans le *Dictionnaire encyclopédique des Sciences Médicales* publié à la fin du XIX^e siècle. Ce concept émanant de la théorie des humeurs traversa plus de quinze siècles (12), et fût considéré comme toujours pertinent dans un siècle contemporain à Louis Pasteur^a et Claude Bernard^b.

De la même façon, l'influence supposée de la Lune sur le corps des femmes, et sur les règles en particulier, a eu une persistance tenace, d'Aristote à Ambroise Paré^c, et jusqu'à une époque récente. En 1961, alors que la science a détaillé les hormones et récepteurs participant au fonctionnement du cycle menstruel, le Dr Pecker exprimait dans une revue de la littérature sur le sujet que « *les toutes dernières découvertes scientifiques sur le mécanisme de la menstruation n'ayant pas encore élucidé le pourquoi du déclenchement hormonal hypophysaire et de son action sur les ovaires et l'utérus, on conçoit que certains continuent à s'interroger sur une possible influence lunaire* » (12).

Le « pourrissement » de l'alimentation ou des plantes induit par les femmes réglées, notion ancestrale également, a été recherché par diverses équipes. Même bien après l'avènement de travaux scientifiques basés sur des preuves permettant une connaissance plus fine de la menstruation, le concept de souillure se mit à jour avec la recherche de la « ménotoxine ». Cette toxine était censément présente dans le sang des menstruations, et contaminait les végétaux. Elle a occupé plusieurs scientifiques jusque dans la fin des années 1970 (35,36), bien après les découvertes majeures de la physiopathologie du cycle utérin.

^a Louis Pasteur (1822 – 1895) : scientifique français pionnier de la microbiologie, célèbre pour la mise au point du vaccin contre la rage.

^b Claude Bernard (1813 – 1878) : médecin français, considéré comme le fondateur de la médecine expérimentale.

^c Ambroise Paré (1510 – 1590) : chirurgien français, père de la chirurgie moderne

Cependant, ces recherches s'accompagnent, grâce aux progrès des techniques, d'une description de plus en plus fine de la composition du sang des règles. Elles mettent en évidence la présence de prostaglandines (PG) utérines impliquées dans les douleurs menstruelles, et dévoilent une physiopathologie permettant une prescription pertinente de traitements, tels que les inhibiteurs calciques ou les anti-inflammatoires (35).

Le développement et la commercialisation de « la pilule » n'ont été autorisés que par l'introduction d'un saut de prise de 7 jours, afin de mimer les menstruations. Ceci a permis de faire passer la pilule comme un médicament « naturel » auprès du pape Pie XII qui reconnut l'utilité de ce nouveau principe actif pour le traitement des douleurs menstruelles, et accepta les « effets secondaires » que sont les propriétés contraceptives du médicament (37).

La connaissance du cycle menstruel s'affina encore par la suite, mais certains de ces déterminants restent encore aujourd'hui méconnus. Par ailleurs, la dysménorrhée primaire reste une pathologie sous-étudiée. En 2013, la revue *Pain* lui consacrait un article (10) rappelant le caractère extrêmement fréquent de cette affection et son retentissement important sur la qualité de vie. Surtout, les auteurs s'étonnaient du faible nombre de recherches en cours sur le sujet ainsi que de son omission fréquente dans les études cliniques comme dans la recherche fondamentale, arguant un phénomène d'aveuglement bilatéral : pour les femmes comme pour les médecins, les règles douloureuses sont « normales ».

b) Médecine, société et économie

Cette stagnation des concepts et des savoirs peut s'inscrire dans une logique historique, mais également sociétale. Les représentations sociales des menstruations qu'ont les médecins ont été chamboulées avec le développement de la science, de la médecine et de l'urbanisation des sociétés occidentales au XIX^e siècle, dont certains traits persistent encore jusqu'à de nos jours.

Un consensus médical émerge à cette époque sur les menstruations, les considérant comme une pathologie imposant le repos, ou du moins limitant les femmes à la gestion de la sphère privée uniquement. En effet, la gêne occasionnée empêcherait de travailler, d'étudier, de faire de la politique ou ne serait-ce que de voter, cantonnant les femmes à un rôle de mère au foyer (21). Certains cliniciens s'inquiètent alors de voir les règles disparaître chez des femmes utilisant trop souvent leurs fonctions cognitives, concluant qu'elles en perdraient leur principal rôle social : la reproduction. La menstruation revêt alors, encore une fois, son ancienne ambivalence négative et positive, mais cette fois-ci pour garantir un ordre social (21).

D'autres études sociologiques évoquent même un lien entre santé économique d'une société et préconisations médicales, lors de l'entrée progressive des femmes sur le marché du travail pendant l'Epoque Contemporaine. En effet, les avis médicaux concernant la capacité de travail pendant les règles varient selon le contexte économique : lors de la Grande Dépression, se caractérisant par de forts taux de chômage, les femmes réglées étaient découragées du travail par leurs médecins, alors que pendant les Guerres Mondiales, pendant lesquelles la main d'œuvre féminine était requise, ces derniers affirmaient qu'elles n'étaient aucunement affectées par leurs règles et pouvaient soutenir l'effort national (21).

Plus récemment, le cycle menstruel et ses symptômes associés (tels que le syndrome prémenstruel ou les dysménorrhées) seraient, selon certains auteurs, médicalisés dans un but d'efficacité économique. Ils estiment que le système économique capitaliste bénéficierait doublement de cet état de fait : la vente de contraceptifs et autres thérapeutiques à travers le monde soutiendrait une industrie pharmaceutique, créant des emplois et générant des bénéfices, tout en permettant aux femmes affectées d'être productives en continu (21).

D) Physiologie du cycle menstruel

1. Le cycle menstruel

Le cycle menstruel est un cycle physiologique, incluant l'action de multiples organes, qui permet la conception grâce à la fabrication d'ovocytes et la préparation de l'utérus pour l'accueil d'un embryon fécondé (38). Le premier jour du cycle est, par convention, le premier jour des règles (38).

C'est à la condition d'une absence de fécondation par un gamète durant le cycle, que la muqueuse de la paroi interne de l'utérus se desquame, donnant lieu aux règles. Il existe différentes façons de décrire ce cycle selon l'organe considéré : un cycle ovarien et un cycle utérin sont généralement détaillés, influencés par un cycle hypothalamo-hypophysaire, mais qui agit au niveau cervical et tubaire également.

Cette multitude de cycles différents est liée à l'intrication d'actions et de rétroactions de nombreuses hormones sécrétées par plusieurs de ces organes, rendant le cycle aussi complexe à comprendre qu'à décrire.

a) Le déclenchement de la puberté et le premier cycle menstruel

La puberté est la période de la vie au cours de laquelle de nombreuses modifications physiologiques et psychologiques concourent à mener l'individu à l'âge adulte. Cliniquement, elle débute par l'apparition des caractères sexuels secondaires. Avant la puberté chez la femme, deux hormones présentent un taux plasmatique faible mais constant : l'hormone lutéinisante (LH) et la folliculostimuline (FSH). Des variations de leurs taux plasmatiques apparaissent lors de la puberté, et les sécrétions deviennent cycliques, sous l'action d'un pic de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH). Ce pic de GnRH sécrété par les neurones de l'hypothalamus entraîne de nombreux changements endocrinologiques. Il est émis en réponse de stimuli endogènes et exogènes (39).

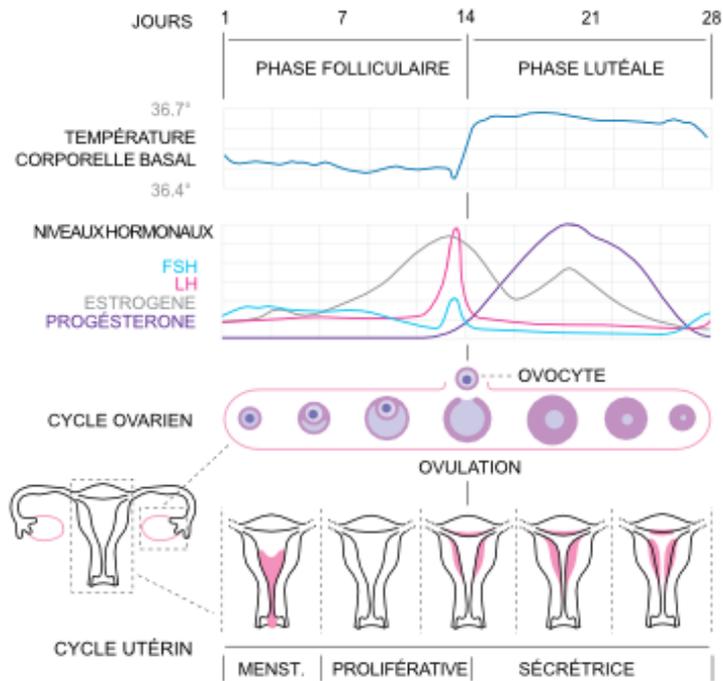


Figure 2 : Le cycle menstruel (40)

Les **voies endogènes** sont encore mal connues. Elles dépendraient de la relation entre les neurones et les cellules gliales, de modifications épigénétiques et d'hormones régulatrices de la sécrétion de GnRH (les kisspeptines), et de plusieurs gènes dont les facteurs de transcription ont des effets sur la sécrétion de GnRH. Mais la séquence exacte permettant de générer le pic de GnRH reste encore à découvrir.

Les **voies exogènes** correspondent à des reflets biologiques de l'état nutritionnel, d'un stress environnemental, ou de marqueurs d'inflammation chronique. Citons notamment le taux sanguin de leptine, reflet de l'état nutritionnel, qui lorsqu'il est élevé a tendance à stimuler la puberté. D'autres hormones ont un rôle sur la sécrétion de GnRH suivant des mécanismes complexes de rétroaction (ghréline, insuline, cortisol, *insulin-like growth factor-1*, etc.) (41). D'autres éléments, comme les opioïdes, des hyper ou hypoglycémies répétées, ainsi que les stéroïdes sexuels, influent également sur cette sécrétion (42).

La GnRH est fabriquée par les neurones de l'hypothalamus, dont les axones s'abouchent dans le système capillaire porte hypothalamo-hypophysaire. Ce système permet à la GnRH d'atteindre rapidement ses récepteurs-cibles sur les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. L'effet de cette hormone sur ces cellules est modulable :

- Par un système de rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels : les œstrogènes et la progestérone. Un taux élevé de ceux-ci diminue le nombre de récepteurs au GnRH présents sur les cellules gonadotropes
- Par la fréquence et l'amplitude des pics de GnRH eux-mêmes, qui d'une part peuvent induire plutôt une sécrétion de LH ou de FSH, et d'autre part peuvent provoquer une diminution de l'expression du récepteur à la GnRH si la sécrétion n'est pas assez pulsatile ou trop importante

Chez la femme, la LH et la FSH sont deux hormones qui agissent indifféremment dans l'ovaire, stimulant la synthèse de stéroïdes sexuels. Elles favorisent la maturation de l'appareil reproducteur et des organes sexuels féminins pendant la puberté, mais permettent aussi la gamétogenèse via l'ovulation (39).

La puberté se définit donc comme l'apparition d'un pic sérique de GnRH induit par des facteurs endogènes et des facteurs exogènes. Suite à ce pic, : les follicules ovariens (bloqués en phase secondaire de méiose depuis leur formation *in utero*) mûrissent encore, stimulés par les cellules environnantes sensibles aux gonadotrophines que sont la LH et la FSH. Des modifications histologiques s'opèrent au niveau de l'ovaire avec une augmentation du nombre de cellules de la granulosa et du tissu environnant, pour former les follicules pré-antraux, puis tertiaires ou antraux, prêts à être recrutés lors de la phase de sélection du cycle ovarien (43). La première ovulation, puis les premières règles, vont pouvoir apparaître.

b) Le cycle hypothalamo-hypophysaire

Le cycle hypothalamo-hypophysaire concerne l'axe gonadotrope qui comprend plusieurs parties :

- L'hypothalamus, structure anatomique cérébrale faisant partie des noyaux gris centraux, et siège des neurones produisant la GnRH
- L'antéhypophyse, glande endocrine contenant les cellules gonadotropes, produisant la LH et la FSH
- Les gonades, siège de la production des œstrogènes et de la progestérone chez la femme

La sécrétion de GnRH par les neurones hypothalamiques se fait sur un mode pulsatile, dont l'action est subordonnée à des facteurs multiples endogènes et exogènes déjà évoqués au cours du chapitre sur la puberté. Une fois cette dernière initiée, les mécaniques complexes

d'action et de rétroaction hormonales induisent des cycles menstruels réguliers en l'absence de fécondation.

Hormone	Site de sécrétion	Cibles et effets
LH	Cellules glandulaires de l'antéhypophyse	Ovaire : ovulation, formation du corps jaune
FSH		Ovaire : croissance des follicules ovariens Pendant la phase folliculaire, stimule le recrutement puis stimule le développement du follicule dominant par la suite
Œstradiol	Ovaire (thèque interne de la granulosa) Corps jaune	Endomètre : prolifération de la muqueuse
		Myomètre : contractions lors des menstruations
		Cervical : glaire abondante à maillage lâche pendant l'ovulation
		Rétrocontrôle positif sur l'antéhypophyse et l'hypothalamus à fortes doses
		Rétrocontrôle négatif à faible doses
Progestérone	Corps jaune	Endomètre : prolifération de la muqueuse, augmentation de sa sensibilisation à la progestérone
		Myomètre : contraction utérines rythmiques
		Col de l'utérus : glaire abondante et maillage lâche pendant l'ovulation
		Inhibe les effets de l'œstradiol (phase lutéale)
		Rétrocontrôle négatif sur l'antéhypophyse, l'hypothalamus

Tableau 3 : Effets des différentes hormones du cycle menstruel (44)

Au cours d'un cycle menstruel, les variations de sécrétion de la GnRH, de LH et de FSH qui en découlent, sont étudiées et connues. Elles varient selon un rétrocontrôle assuré par les stéroïdes sexuels produits par l'ovaire, qui varient selon la phase du cycle ovarien.

1. Phase folliculaire

Un rétrocontrôle positif de la sécrétion de GnRH par les hormones sexuelles existe au cours de cette phase. La sécrétion de GnRH est pulsatile, ce qui stimule des sécrétions croissantes d'œstradiol par les follicules en maturation. Ceci a un effet de rétroaction positive, augmentant la fréquence et l'amplitude des pics de GnRH au cours de l'avancée de la phase folliculaire.

Ces pulses de plus en plus fréquents de GnRH stimulent la production de LH, augmentant la production d'œstradiol, jusqu'à ce que des doses suffisamment élevées d'œstradiol sérique induisent le pic de LH pré-ovulatoire (ou « surge ») nécessaire à l'ovulation.

Au décours de celle-ci, suite au pic de LH, la sécrétion des pulses de GnRH est tellement rapide qu'elle est considérée comme continue. Ce mode de sécrétion désensibilise l'antéhypophyse qui arrête alors sa sécrétion de LH, entraînant la fin du pic de LH et un retour à des taux basaux de cette hormone.

2. Phase sécrétoire ou lutéale

La progestérone sécrétée par le corps jaune influe négativement sur la sécrétion de GnRH, dont la fréquence et l'amplitude des pics plasmatiques sont plus faibles qu'en phase folliculaire. La sécrétion de LH est alors elle-même diminuée.

Suite à la dégénérescence du corps jaune, à la fin du cycle, les taux de progestérone chutent, levant l'inhibition sur la sécrétion pulsatile de GnRH. Celle-ci va pouvoir reprendre et déclencher une nouvelle phase folliculaire suite à la stimulation de l'antéhypophyse et l'augmentation de la sécrétion de FSH (42).

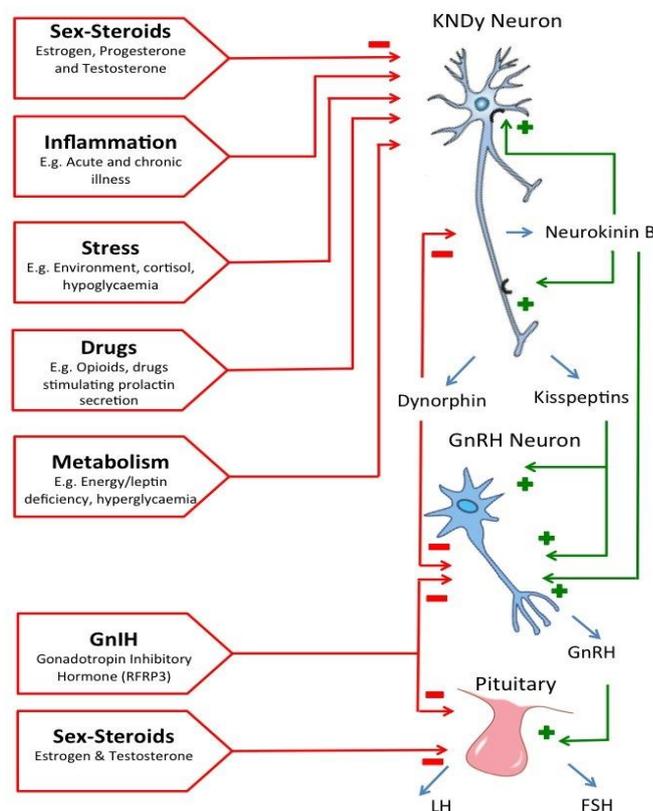


Figure 3 : Régulation neuroendocrine de la sécrétion de GnRH et des hormones gonadotropes (42)

c) Le cycle ovarien

Le cycle ovarien décrit les différentes modifications ayant lieu au niveau des ovaires au cours du cycle. Il peut être divisé en deux phases qui s'alternent en l'absence de fécondation : la phase folliculaire ou proliférative, et la phase lutéale ou sécrétoire (45).

1. La phase folliculaire

Il s'agit de la première phase du cycle, débutant le premier jour des règles. Elle dure jusqu'à l'ovulation, arrivant en général 14 jours plus tard (46). Cette phase est de durée variable, et c'est elle qui fait varier la longueur des cycles, la phase lutéale étant, elle, de durée constante (47). La phase folliculaire correspond au développement des follicules ovariens jusqu'à la maturation en ovocyte II de l'un des follicules (44).

Dans les derniers jours du cycle précédent, une augmentation de la sécrétion de FSH a lieu suite à une baisse du taux plasmatique de l'inhibine A (sécrétée par un corps jaune en dégénérescence), mais aussi par une baisse globale des taux d'œstradiol et de progestérone qui entraîne une majoration de pics pulsatiles de GnRH (44).

Cette hausse des pics pulsatiles de GnRH induit un pic de FSH temporaire. Il permet le **recrutement** d'une cohorte de follicules ovariens parmi plusieurs follicules non-proliférants, activant la production d'œstradiol et d'inhibine B par les cellules de la granulosa. Ces deux hormones, dont les taux sériques augmentent, induisent progressivement un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, lui donnant l'aspect d'un pic temporaire (44).

Ce recrutement se déroule sur les 4 premiers jours du cycle, donc pendant les règles, et concerne une cohorte de plusieurs follicules dans les deux ovaires (47). L'augmentation, puis la diminution rapide du taux plasmatique de FSH, a pour effet de limiter le recrutement à quelques follicules seulement (les plus sensibles à la FSH).

La phase de **sélection** a lieu sur les quatre jours suivants. Elle se traduit par une cascade de sécrétions endocrines, autocrines et paracrines dans les ovaires. Durant cette phase, les follicules recrutés grossissent via une multiplication des cellules de la granulosa. Chacun d'entre eux secrète alors une variété de peptides pour stimuler sa croissance propre, au détriment de celle des autres follicules en compétition. Au 8^e jour du cycle, on entre dans une phase de **dominance**, lorsqu'il ne reste plus qu'un seul follicule dit « dominant ». Les autres follicules recrutés, inhibés selon le jeu des cytokines locales et systémiques par ce follicule dominant, subissent une atrophie (44).

2. L'ovulation

L'ovulation a lieu vers le 14^e jour, marquant le dernier jour de la phase folliculaire. Elle correspond à l'expulsion de l'ovocyte du follicule dominant hors de l'ovaire.

Une augmentation progressive de la sécrétion d'œstradiol a lieu au cours de la phase folliculaire, via les cellules du follicule dominant. Ces taux élevés induisent un rétrocontrôle positif sur les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. Ces dernières répondent par des pics de LH de plus en plus fréquents et amples, jusqu'à l'induction d'un pic notablement plus important, appelé « **surge** ». Ce pic élevé de LH sérique a lieu 34 à 36h avant l'ovulation, et il en est un marqueur prédictif fiable. Sa survenue nécessite un taux sérique d'œstradiol élevé et continu dans le sang pendant plusieurs jours (44).

Ce pic de LH a plusieurs conséquences au sein de l'ovaire :

- Tout d'abord il permet la **poursuite de la méiose** de l'ovocyte, initiée lors de la vie intra-utérine, et bloquée en prophase I au stade diplotène depuis la formation du follicule. Elle se poursuit donc, donnant deux cellules diploïdes au matériel génétique remanié : l'ovocyte II, prêt pour la fécondation, bloqué de nouveau en métaphase II, et le globule polaire, amené lui et le matériel génétique qu'il contient à dégénérer (43).
- Ce pic de LH induit également **l'expulsion de l'ovocyte** hors de l'ovaire ainsi que de quelques cellules qui l'entourent, l'ensemble étant nommé cumulus oophorus. La LH stimule la production et le relargage de protéases, collagénases et PG, via les cellules de la partie externe de la granulosa restées dans l'ovaire. Le mécanisme exact n'est pas connu, mais il est probable que ces différentes enzymes permettent de dissoudre les liens protéiques intercellulaires du follicule avec le reste du tissu ovarien. Les PG, elles, permettraient son éjection via la contraction des muscles lisses intra-ovariens. L'ovulation est parfois ressentie par les patientes réglées comme une douleur paroxystique, ponctuelle, survenant 14 jours avant les règles (43,44).
- Enfin, en plus d'induire l'expulsion du follicule, le « surge » induit la fabrication de progestérone par les cellules de la granulosa restées dans l'ovaire, formant désormais une glande endocrine temporaire, le **corps jaune**. La place laissée par le follicule se comble d'un caillot sanguin (44,45).

3. La phase lutéale

Elle débute lors de l'ovulation. Cette phase a la même durée que le temps d'existence du corps jaune, soit environ 14 jours, et est considérée comme constante (38,44,47). Les cellules de la granulosa et de la thèque externe ovariennes continuent de grandir et de se vacuoliser. Le stroma adjacent se vascularise, et des capillaires envahissent la lame basale séparant la thèque externe du reste du stroma ovarien grâce à la sécrétion de facteurs angiogéniques par les cellules du corps jaune. Un pigment jaune, la lutéine, donne son nom à cette évolution du follicule (44).

Le corps jaune fonctionne comme une glande endocrine temporaire, sécrétant principalement de la progestérone mais également une faible quantité d'œstrogènes, qui induit les modifications de l'endomètre préparant l'utérus à l'accueil d'un ovule fécondé (38,47,48). Sa durée de vie est étroitement liée aux taux sériques de LH et d'hormone gonadotrope chorionique humaine (hCG), cette dernière étant sécrétée par un embryon une fois la nidation dans l'endomètre débutée.

Le déclin de l'activité du corps jaune débute spontanément autour du 10^e jour de son existence en l'absence de fécondation, et le mode exact de sa régression n'est pas connu. Il impliquerait la sécrétion de PG F2- α , qui inhibe la synthèse des stéroïdes sexuels, mais aussi stimule la production de *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α), cytokine favorisant l'apoptose. D'autres cytokines paracrines, comme des facteurs angiogéniques, des métalloprotéases, mais aussi l'ocytocine, joueraient également un rôle dans la **lutéolyse** du corps jaune 14 jours après l'ovulation (38,44). Cette autodestruction du corps jaune induit une chute de la production des stéroïdes sexuels, et donc une majoration de la production de FSH par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. Cette augmentation de FSH permet le début d'une nouvelle phase folliculaire et donc, d'un nouveau cycle (43,44).

d) Le cycle utérin et endométrial

1. Phase de desquamation : J1-J4

Elle correspond aux règles, durant en moyenne 5 jours mais pouvant varier de 2 à 8 jours selon les individus (44,48–51). Il s'agit d'une chute du taux de stéroïdes sexuels (œstrogènes et progestérone), due à la dégénérescence du corps jaune en l'absence de fécondation. Cette chute hormonale crée un affaissement de la zone fonctionnelle de l'endomètre, à la suite d'une ischémie focale (contraction des artérioles de façon rythmique), nécrosant les glandes, le chorion, et les vaisseaux. Un écoulement sanguin en est la conséquence (45,50,52).

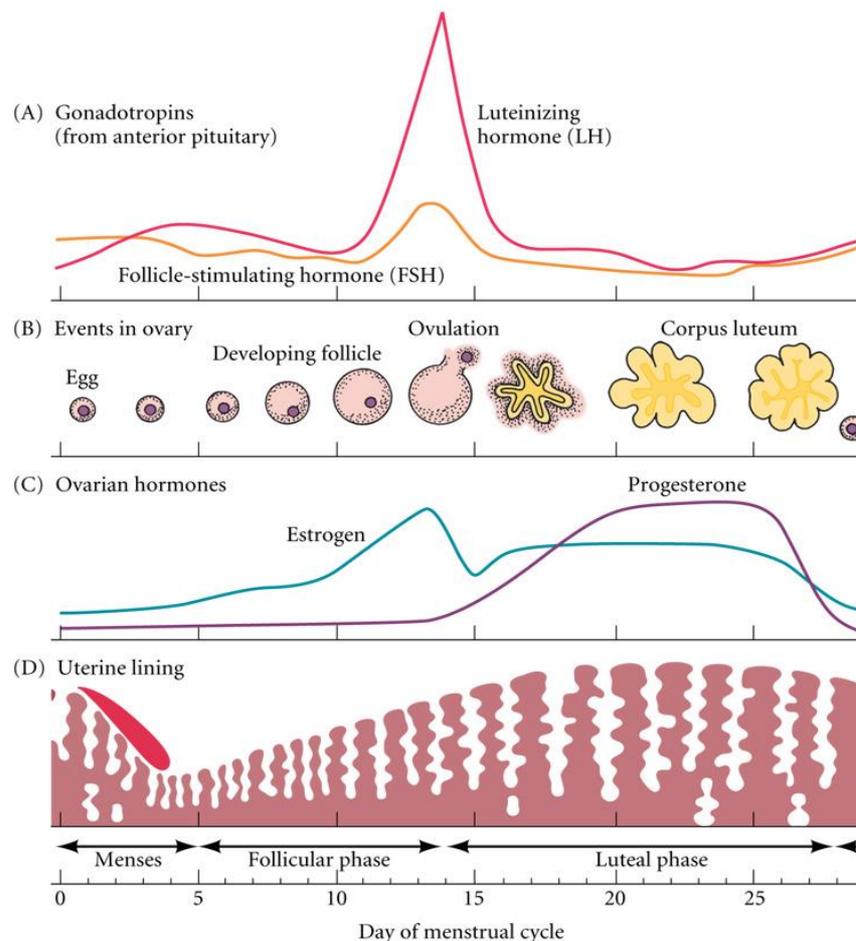


Figure 4 : Cycles ovarien et utérin (53)

2. Phase de régénération J5-J8

La sécrétion d'œstrogènes va permettre une régénération de l'épithélium et du chorion de l'endomètre, grâce à des zones préservées de la nécrose : les culs de sac glandulaires. On constate de nombreuses mitoses dans l'épithélium qui se reforme, dans les glandes qui s'allongent et dans le chorion perméabilisé par les artérioles (50,52).

3. Phase de prolifération J9-J14

Elle est caractérisée par une croissance plus rapide des artères et des glandes que du chorion lui-même, ce qui entraîne une sinuosité des glandes et une spiralisation des artères. Les cellules épithéliales augmentent de hauteur, et ont alors un pôle apical clair (45,50).

4. Phase de transformation glandulaire J15-J21

Les glandes deviennent plus profondes et sinueuses. Les artérioles se spiralisent davantage, sous l'effet d'une action combinée des œstrogènes, dont la croissance est de plus

en plus importante, mais également de la progestérone, sécrétée depuis le début de l'ovulation. Cette dernière favorise également la sécrétion de glycogène au pôle basal des cellules, le noyau se déplace alors en position médiane voire apicale à l'intérieur de celles-ci (44,50,52).

5. Phase de sécrétion glandulaire J22-28

C'est la phase de sécrétion-excrétion : le glycogène contenu dans les cellules est excrété par leur pôle apical, et les glandes prennent un aspect très contourné, la lumière des glandes étant déformée par les épines conjonctives du chorion (44). Les artères atteignent leur spiralisation maximale : ces aspects sont liés au fait que glandes et artérioles se développent beaucoup plus vite que le chorion. L'endomètre est richement vascularisé, prêt à accueillir un ovule fécondé. Selon la survenue ou non d'une fécondation, et donc la persistance ou non du corps jaune, un nouveau cycle débute avec la dégénérescence de ce dernier (44,48,50).

e) Le cycle cervical

Lors du cycle menstruel, des modifications de l'endocol utérin surviennent également. Au début du cycle, juste après les règles, le mucus cervical est sécrété en faible quantité par les cellules épithéliales de l'endocol, et de consistance visqueuse.

Au fur et à mesure de l'avancée de la phase folliculaire, sous l'effet de la production croissante d'œstradiol par les cellules de la granulosa folliculaire, il est produit de plus en plus abondamment, jusqu'à être sécrété 30 fois plus à la fin de cette phase. En outre de la quantité, la qualité du mucus change également, avec un maillage plus large, devenant macroscopiquement plus clair et élastique.

Suite à l'ovulation, et à l'action de la progestérone du corps jaune, la production de mucus diminue et il devient plus épais, visqueux et opaque (44).

f) Le cycle tubaire

Les trompes de Fallope, ou tubes utérins, subissent également des variations cycliques tout au long du cycle.

- Sur le plan histologique, au début du cycle, lors des règles, on observe des cellules épithéliales de petite taille. Au fur et à mesure que la phase folliculaire progresse, les cellules ciliées et glandulaires augmentent en taille, ces dernières allant jusqu'à former des dômes recouvrant les cils des cellules ciliées épithéliales.

Leur volume est maximal lors de la phase péri-ovulatoire, coïncidant aux plus hauts niveaux sériques d'œstradiol. Au cours de l'ovulation, les cellules glandulaires relarguent l'ensemble des sécrétions qu'elles contiennent, découvrant les cellules ciliées, et libérant un mucus abondant dans la lumière des trompes.

- Suite à l'ovulation, la sécrétion d'œstradiol diminue et celle de progestérone augmente : ceci a pour effet d'atrophier les cellules épithéliales et de diminuer l'expression de cils vibratiles. Les études concernant la fréquence des vibrations ciliaires ne sont pas toutes concluantes, certaines trouvant une augmentation lors de la phase sécrétoire ou péri-ovulatoire, mais sans différence significative au cours des différentes phases du cycle (54,55).
- Il existe également des changements macroscopiques lors de l'ovulation notamment : la musculeuse, constituée de fibres musculaires lisses, se tord, mettant en contact les franges et l'ovaire. Ceci permet de capter un ovule potentiellement fécondé dans l'isthme tubaire. Durant la suite du cycle, en phase lutéale, la musculeuse opère un péristaltisme régulier.

Il n'est pas aisé de déterminer lequel de ces trois mécanismes est prééminent (contraction ciliaire, excrétion de mucus, péristaltisme musculaire) dans la rencontre entre gamètes masculin et féminin. Plutôt que de permettre une propulsion des gamètes ou de l'embryon, il semblerait plutôt que la trompe agisse comme un mixeur de sécrétions favorisant les déplacements de ceux-ci dans l'appareil reproducteur (54–56).

2. Les menstruations

Le cycle menstruel implique donc de nombreuses variations hormonales, histologiques et macroscopiques, observées dans plusieurs organes, et sa manifestation la plus évidente cliniquement est l'apparition des règles.

a) Physiologie de la menstruation

Les menstruations, ou règles, sont donc un phénomène physiologique lié à l'effet des stéroïdes sexuels sur l'endomètre utérin en l'absence de fécondation. Il est à noter que ce phénomène est assez rare dans le monde vivant : seuls les grands singes, une espèce de

musaraigne et certaines chauves-souris présentent cette caractéristique. Cette rareté dans le vivant en fait une convergence évolutive remarquable.

L'avantage évolutif de ce processus n'est pas clair, mais plusieurs hypothèses ont été émises, comme celle d'un moindre coût énergétique pour l'individu entre une perte périodique de l'endomètre *versus* son remodelage constant, ou celle d'une protection contre des pathogènes présents dans le sperme.

Plus récemment, le concept de « filtre génétique » pour des embryons présentant des anomalies génétiques non viables, stipule que les menstruations permettent d'éliminer des embryons implantés qui comporte des aberrations chromosomiques majeures, augmentant la qualité reproductive. Enfin, les menstruations permettraient de remodeler régulièrement l'endomètre, ce qui chez des femmes ayant une mauvaise décidualisation initiale (induisant un risque d'implantation de l'embryon imparfait, et donc une fausse couche), permettrait d'augmenter les chances de conception lors du cycle suivant (57).

Ainsi, les variations hormonales physiologiques ont un effet sur l'endomètre : sous l'effet des œstrogènes lors de la phase folliculaire, et de la progestérone lors de la phase lutéale, les glandes utérines se développent, les artères se spiralisent, et la muqueuse s'épaissit (39,58). S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune régresse et arrête sa production de progestérone. Cet arrêt induit une réaction inflammatoire locale impliquant une infiltration de l'endomètre utérin par des leucocytes, un relargage de cytokines, de métalloprotéases, et un œdème local. Ce processus d'inflammation chronique est régulé par différents mécanismes, afin de prévenir une fibrose cicatricielle qui entrainerait une perte de fonction des organes reproducteurs.

La recherche fondamentale a pu mettre en exergue l'importance du sevrage en progestérone comme facteur déclencheur des règles : l'étude d'antagonistes au récepteur de la progestérone, et de leur répartition dans les gènes exprimés dans l'endomètre, entérine la survenue de cet événement comme la clef de voûte du déclenchement des règles.

C'est du moins le cas pour leur initiation. La deuxième phase de la cascade inflammatoire locale implique diverses cytokines (cyclo-oxygénases (COX), PG, interleukines (IL), TNF- α , métalloprotéases, etc.). Elle semble être déclenchée par ce sevrage en progestérone, mais paraît indépendante des taux sériques de cette hormone une fois initiée. Les mécanismes exacts de cette cascade d'activation restent encore à déterminer (57).

De même, de nombreux mécanismes immunitaires entrent en jeu dans la physiologie des menstruations : un infiltrat de leucocytes polynucléaires neutrophiles (PNN), relarguant des métalloprotéases, permet d'initier la chute des $2/3$ externes de la muqueuse utérine. Une

augmentation du nombre de macrophages dans le tissu a également été constatée, participant à ce phénomène, mais également au remodelage tissulaire nécessaire à la fin des menstruations pour reconstituer un endomètre sain (57).

Cette inflammation due au relargage de cytokines pro-inflammatoires, et à un infiltrat de leucocytes variés, nécessite une régulation fine afin de prévenir une inflammation persistante.

La durée de vie et d'activation des PNN tissulaires, responsables de l'activité locale des métalloprotéases, est significativement diminuée dans ce mécanisme physiologique, comparativement à un phénomène inflammatoire classique. La progestérone inhibe l'activité de ces enzymes à la fin des menstruations lorsque son taux plasmatique s'élève. Un autre mécanisme de régulation implique les glucocorticoïdes, dont l'activité anti-inflammatoire locale est finement régulée par des paramètres *in situ* (57).

Sur le plan vasculaire, l'endomètre lors des menstruations représente un modèle de lésions tissulaires d'ischémie-reperfusion transitoire, mais intense. La vasoconstriction des artères spiralées utérines de l'endomètre est liée à la présence de certaines PG, produites dans la cascade de cytokines inflammatoires causées par le sevrage en progestérone de l'endomètre. Cette vasoconstriction joue un rôle dans la diminution du risque de saignements majeurs lors des menstruations, associés à des mécanismes de coagulation classiques activés par les voies intrinsèques et extrinsèques.

La vasoconstriction touchant les $\frac{2}{3}$ externes de l'endomètre induit une probable hypoxie, qui reste discutée, et dont le rôle n'est pas clair. Certains arguments indirects, tels que la présence significativement augmentée de marqueurs d'hypoxie sont en faveur, mais bien que mise en évidence dans des modèles murins, elle n'a pas encore pu être démontrée chez la femme en fluximétrie Doppler. Cette hypoxie permettrait d'inhiber l'action des métalloprotéases relarguées dans l'endomètre et de limiter les lésions sur celui-ci. Elle serait également impliquée dans l'augmentation de la fabrication de facteurs de transcription jouant un rôle dans l'angiogenèse, la mitose et le métabolisme, et donc dans la réparation de l'endomètre utérin à la fin des règles (57).

De façon remarquable, la réparation du tissu endométrial suite à une inflammation locale et une vasoconstriction intense se fait sans cicatrice à proprement parler. En effet, il n'y a pas de tissu fibreux composé de collagène pour remplacer les zones lésées, mais une épithélialisation restituant le tissu *ad integrum*, fait unique dans la physiologie humaine.

Les mécanismes sont mal connus, mais plusieurs processus ont été relevés :

- L'épithélialisation, par la prolifération des cellules épithéliales luminales des glandes endométriales
- Le changement de phénotype des cellules mésenchymateuses survivant à la menstruation, en des cellules épithéliales participant à l'épithélialisation
- La présence de cellules souches endométriales permettant la régénération des tissus (57)

Les menstruations regroupent des mécanismes physiologiques pour lesquels la recherche fondamentale aurait des implications médicales : la mécanique d'inflammation et sa résolution spontanée, la régénération de l'endomètre *ad integrum*, les effets suspectés de l'hypoxie sur l'endomètre, constituent des pistes dans plusieurs champs de la recherche.

L'exploration fine de ces processus pourrait avoir des applications vastes pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques, des maladies fibrotiques, pour la médecine régénérative, ou pour la biologie des tumeurs, dont le microenvironnement est constitué de cytokines semblables.

b) Un phénomène difficile à normer

La grande variabilité inter-individuelle du cycle menstruel a donné lieu à de nombreuses études descriptives afin de préciser sa durée, de pouvoir normer ce cycle, et pour réussir à différencier la physiologie de la pathologie.

- Il est admis que le cycle menstruel dure en moyenne 28 jours (38,46,49,59), avec des variations de plus ou moins 4 jours (60). Les cycles varient plus fréquemment chez le même individu pour les femmes jeunes de moins de 19 ans, et chez les femmes en préménopause (46)
- Les règles durent en moyenne 2 à 7 jours (38,46,61,62), marquant par convention le début du cycle. Le saignement est le plus abondant le 2^e jour, et à tendance à s'éclaircir progressivement jusqu'à la fin des règles (63)
- La quantité de sang perdu, difficile à estimer, est considérée comme normale entre 30 et 80 ml (64)
- L'âge moyen de la ménarche est à 12.8 ans en France +/- 1.2 années en 2006 (65), avec des variations importantes selon l'ethnie (origine africaine), un poids élevé, et diverses caractéristiques génétiques et environnementales

c) Composition du sang menstruel

La desquamation utérine induit un écoulement de sang et de débris utérins, d'aspect macroscopique proche du sang, mais qui n'en est pas de façon histologique.

En effet, il est composé pour moitié d'un sang d'une composition proche du sang veineux (notamment différent par son taux très faible en facteurs de la coagulation et riche en anticorps, ainsi qu'en activateur tissulaire du plasminogène, le rendant très peu coagulable), et pour autre moitié d'un mélange de mucus cervical, de flore vaginale, et de tissu endométrial (66).

Il est également rapporté la présence notable de cellules souches mésenchymateuses dont le mode très peu invasif de recueil, et leurs potentialités en médecine régénérative, font l'objet de recherche fondamentale depuis leur découverte en 2007 (67).

E) Menstruations et dysménorrhées

1. Dysménorrhée primaire et secondaire : une histoire de définitions

Les dysménorrhées sont définies par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) comme « *des douleurs abdomino-pelviennes cycliques, rythmées par les règles, survenant juste avant leur début, durant le plus souvent un jour ou deux, parfois jusqu'après les règles, et allant alors en crescendo. Ces souffrances, très variables d'intensité, allant de la simple gêne à la douleur paroxystique aiguë, sont spécifiques de l'apparition du flux menstruel.* » (68).

On en distingue deux types :

- Les dysménorrhées primaires, concernant la femme jeune, dans les 6 mois à trois ans suivant la ménarche. Ces douleurs peuvent être essentielles, c'est-à-dire sans cause organique retrouvée, ou bien d'origine organique, dont les deux principales étiologies sont l'endométriose et les malformations utéro-vaginales.
- Les dysménorrhées secondaires, touchant les femmes de 30 ans ou plus, sont caractérisées par l'apparition de douleurs menstruelles, une dysménorrhée inhabituelle ou se majorant. Une cause organique est à ce moment-là très fréquemment retrouvée.

Il est à noter que la classification française est différente de la classification anglo-saxonne (69) :

- La dysménorrhée primaire anglosaxonne correspond à une dysménorrhée, quel que soit l'âge de survenue, avec un interrogatoire et un examen clinique excluant probablement une cause organique, et une absence de lésions organiques sous-jacentes objectivables.
Elle correspond donc à une dysménorrhée primaire dite « essentielle » en France.
- La dysménorrhée secondaire anglo-saxonne concerne toute dysménorrhée liée à une cause organique, quel que soit l'âge.

Cette différence est à prendre en compte lors de la recherche bibliographique sur le sujet, et traduit la difficulté qu'a encore la communauté scientifique et médicale contemporaine à classer ces douleurs de façon claire.

Dans ce travail, le terme « dysménorrhée primaire » renvoie aux dysménorrhées primaires essentielles, ou à la définition anglo-saxonne, dans laquelle l'organicité sous-jacente aux symptômes n'est pas suspectée.

2. Physiopathologie des dysménorrhées

Ainsi, les dysménorrhées sont définies par des douleurs cycliques survenant à chaque menstruation. Ces douleurs s'accompagnent fréquemment d'autres symptômes systémiques tels que nausées et vomissements, diarrhées, fatigue et insomnies liées à la douleur, parfois regroupés sous l'appellation de « syndrome menstruel » (70).

L'étiologie de ces symptômes est encore mal connue. Quelques pistes existent toutefois concernant les causes de ces douleurs, permettant d'expliquer les différences d'intensités ressenties entre individus au moment des règles pour les dysménorrhées primaires. Il est à noter que quelques-uns des éléments de physiopathologie (notamment ceux concernant le relargage de PG) sont communs aux dysménorrhées primaires et à certaines dysménorrhées organiques, comme l'endométriose (70).

Les douleurs peuvent être expliquées par l'initiation de la cascade inflammatoire locale détaillée précédemment lors de la régression du corps jaune, causant *in fine* ischémie, contractions des fibres musculaires lisses, et sensibilisation des fibres nerveuses sensibles. Les femmes présentant une dysménorrhée primaire présentent par ailleurs un taux de PG dans le sang menstruel plus élevé que les autres (71,72).

Il existe également une autre étiologie possible : il est mis en évidence une sensibilisation centrale à la douleur plus marquée chez les femmes dysménorrhéiques, pouvant prédisposer à d'autres pathologies douloureuses chroniques, telle que la fibromyalgie par exemple (10,70,73). Cette sensibilisation plus marquée trouve sa source dans une altération des circuits neuronaux de la douleur, comparables à ceux présents dans les douleurs chroniques (10,73,74), explorés notamment grâce aux progrès de la neuroimagerie fonctionnelle et de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Les chercheurs ayant mis en évidence ces processus neurologiques ne peuvent affirmer si ceux-ci sont la cause ou la conséquence des dysménorrhées, mais évoquent la nécessité de considérer les dysménorrhées primaires comme un réel phénomène de douleur chronique.

Une autre cause de cette sensibilisation centrale à la douleur pourrait être un polymorphisme génétique des μ -récepteurs aux opioïdes, entraînant des douleurs plus marquées pour les stimuli nociceptifs, dont ceux liés aux règles, pour certains auteurs (75).

3. Epidémiologie des dysménorrhées

a) Prévalence

Plusieurs études et revues de la littérature ont cherché à établir la prévalence de cette problématique dans diverses populations. La prévalence est systématiquement significative, mais en des proportions très variables : une revue de la littérature (1) analyse cinquante études différentes depuis 2010, et s'attache à décrire la prévalence des dysménorrhées chez les jeunes femmes, avec des résultats allant de 34% (Egypte) à 94% (Oman). Plus récemment, une revue de 2019 (2) comparant 24 études récentes retrouve une prévalence moyenne de par le monde encore plus élevée, estimée à 78.5%, sur une population incluse totale de 12 000 femmes.

La même disparité se retrouve concernant l'intensité des douleurs, les dysménorrhées étant décrites comme sévères (Echelle Visuelle Analogique (EVA) > 7) chez 0.7% de l'échantillon étudié (Corée du Sud) jusqu'à 59.8% (Bangladesh) (1).

En France métropolitaine, les données les plus récentes sur un vaste échantillon (10 229 femmes réglées incluses) ont été recueillies lors de la cohorte « Constances » en 2016. Une prévalence de 48% de dysménorrhées a été constatée, allant jusqu'à 64% pour les femmes de moins de 25 ans (76). Extrapolées à la population française, ces données correspondraient à presque 7 millions de femmes affectées. Les dysménorrhées primaires sont qualifiées de sévères (EVA > 7) pour 28 % des patientes de moins de 25 ans, et de modérées (EVA entre 4 et 7) pour 34 % d'entre elles. Cette sévérité diminue avec l'âge pour atteindre 11% de dysménorrhées sévères pour la tranche d'âge la plus haute de l'étude (55-59 ans).

b) Facteurs de risques et comorbidités

1. Âge

De façon régulière, les études tendent à montrer une relation significative entre un âge jeune (dont la définition varie de moins de 16 ans jusqu'à moins de 25 ans, selon les études) et une prévalence de la dysménorrhée plus élevée (1,60,70,76–79).

Concernant l'étude « Constances », la prévalence des dysménorrhées primaires diminue avec l'âge, avec chez les femmes de 18-24 ans, une prévalence de 62.3%, et pour les femmes de plus de 24 ans, une prévalence de 36.4% (76).

2. Paramètres gynécologiques

Les différents antécédents gynécologiques tels que l'âge de la ménarche, la parité, le moyen de contraception, les antécédents chirurgicaux et les symptômes gynécologiques associés (ménorragie, cycles irréguliers) ont également été étudiés.

- Âge de la ménarche :

Une méta-analyse de 2005 (80) retrouve une association positive entre premières règles survenant à un âge précoce (inférieur à 12 ans) et dysménorrhées sur 6 études cliniques. Cependant, des données plus récentes existent, et il n'a pas été réalisé de méta-analyse pour départager les études qui ne retrouvent pas de lien significatif (4,60) de celles qui en trouvent un (70,78,81).

Il est également à noter que l'âge de la ménarche varie selon l'origine ethnique de façon significative (60).

Cette donnée n'a pas été prise en compte lors de la réalisation de l'étude « Constances ».

- Parité :

Qu'elle soit recueillie en tant que grossesse ou accouchement, l'ensemble des études semble retrouver un lien significativement inverse entre dysménorrhée primaire et parité (70,80,82).

L'étude « Constances » (76) confirme également ce lien.

- Cycles irréguliers et ménorragies :

La douleur qui accompagne les règles peut s'associer d'autres symptômes cycliques gynécologiques :

- Un lien significatif est retrouvé entre ménorragies (saignement excessif lors des règles) et dysménorrhée primaire dans plusieurs études (70,80,82,83)
- Les cycles irréguliers ou longs sont également statistiquement associés à une dysménorrhée primaire essentielle dans plusieurs études (70,78,82,83)

Ces données semblent en accord avec celles recueillies en France (76), où une association significative entre règles irrégulières et dysménorrhée primaire a été retrouvée, mais également avec des règles durant plus de 5 jours. Par ailleurs, ces douleurs s'accompagnent de dyspareunies (douleurs pendant les rapports sexuels) pour 14% d'entre elles, d'autres douleurs chroniques pelviennes pour 5% d'entre elles, et de ces deux types de douleurs pour 7% d'entre elles.

- Moyen de contraception et antécédents :

Les antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne ont également été étudiés comme facteurs de risque de la dysménorrhée primaire, sans tendance à l'association significative retrouvée (82).

Concernant les moyens de contraception, les contraceptions hormonales sont significativement inversement associées à la présence d'une dysménorrhée primaire (78,82) alors que les dispositifs intra-utérins n'influent pas significativement sa présence (82).

Enfin une histoire familiale de dysménorrhée primaire est souvent retrouvée, avec une augmentation significative des dysménorrhées primaires chez les femmes ayant un antécédent maternel de dysménorrhée (82).

3. Mode de vie

Le régime alimentaire peut être évalué par la quantité et la qualité des aliments ingérés, ou indirectement par l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Les différentes études réalisées concernant ce facteur de risque retrouvent des résultats majoritairement non significatifs (78,82), à l'exception de quelques-unes (70,80).

Une relation significative entre alimentation riche en fruits et légumes (par opposition aux produits transformés) et diminution de la dysménorrhée est retrouvée, dans la seule étude s'intéressant au sujet (82,84).

Les données de France métropolitaine regroupées dans la cohorte « Constances » (76) montrent un lien significatif entre l'IMC et la présence des dysménorrhées primaires, mais il est ténu (*Odds Ratio* (OR) = 1.03 [1.02 ; 1.04]).

Quant à l'activité physique régulière, les études réalisées sur ce facteur de risque retrouvent des résultats mixtes, voire une association négative (80), ou ne trouvent pas de lien significatif (78).

Pour la population française, l'étude « Constances » (76) ne parvient pas à dégager un lien statistiquement significatif pour ce facteur de risque.

Enfin, ce sont les consommations de tabac et d'alcool qui ont principalement été étudiées parmi les comorbidités addictives. On retrouve soit une absence de lien, soit une association positive entre consommation de tabac et présence d'une dysménorrhée primaire (70,80,82,85). Une méta-analyse réalisée en 2018 (86) conclut toutefois à une association

significative entre consommation tabagique et dysménorrhée primaire avec un OR allant de 1.4 à 1.6. A propos de la consommation d'alcool régulière, l'ensemble des études tend vers une absence de lien statistiquement significatif (70,80,82,85,87).

L'étude « Constances » (76) retrouve ce lien entre tabac et dysménorrhée primaire, et ne retrouve pas de corrélation significative entre consommation d'alcool chronique et dysménorrhée primaire.

4. Santé mentale

Une méta-analyse de 2018 (87) s'attache à étudier les liens entre santé mentale et dysménorrhée primaire. Outre le peu d'études s'intéressant au sujet, un lien entre dysménorrhée primaire et stress, dépression, troubles anxieux, mais aussi antécédent de viol et de pathologies somatoformes est relevé dans les travaux réalisés sur le sujet. Néanmoins, ces liens statistiques ne permettent pas de présager le sens du lien de causalité observé, dans les associations ou il pourrait s'appliquer.

5. Origine ethnique

Les origines ethniques des patientes sont fortement corrélées à une différence de prévalence des dysménorrhées essentielles dans de nombreuses études (60). Cependant, la culture peut représenter un biais de confusion conséquent dans la perception de ces symptômes, aussi bien par les patientes que par les médecins (88).

Concernant la France métropolitaine, on retrouve dans la cohorte « Constances » une prévalence des dysménorrhées significativement accrue chez les femmes d'origine africaine (magrébines et subsahariennes), ainsi que chez celles provenant des DOM-TOM. Par ailleurs, les femmes d'origine asiatique sont statistiquement moins touchées par les dysménorrhées primaires (76).

6. Niveau socioéconomique

Le niveau socio-économique peut être évalué par différents paramètres tels que le nombre d'années d'études, le statut marital, le lieu de résidence, la profession parentale ou encore le nombre de frères et sœurs. Il ne semble pas y avoir de lien significatif dans les études réalisées sur ce sujet (82,89) entre la dysménorrhée primaire et ces différents paramètres. Par ailleurs, la comparaison entre pays développés et en voie de développement ne permet pas d'assumer de différence significative de prévalence de la dysménorrhée primaire (2).

Dans l'étude « Constances » (76), il existe, après ajustement multivarié, une association négative à la limite de la significativité entre niveau d'étude élevé et présence d'une dysménorrhée primaire (OR = 0.83 [0.69 ;0.99] pour le niveau baccalauréat et OR = 0.65 [0.56 ;0.75] pour les études supérieures). Les ouvrières et employées ont également un risque significativement plus élevé de présenter une dysménorrhée primaire (respectivement OR = 1.59 [1.21;2.08] et OR = 1.28 [1.15;1.42]), ainsi que les sans-emplois (OR = 1.17 [1.05 ;1.31]).

c) Spécificité du recours aux soins

Au vu des tabous sociétaux et médicaux relevés précédemment, le recours aux soins des femmes présentant des douleurs menstruelles a également intéressé un certain nombre d'auteurs.

Un des aspects spécifiques des dysménorrhées primaires est le recours peu fréquent au médecin pour ces douleurs, et l'importance de l'automédication. En effet, une méta-analyse de 2019 (2) reprenant 24 études dans différents pays présente une vision concrète de la prise en charge des dysménorrhées à travers le monde : 55% des femmes s'automédiquent pour leurs douleurs menstruelles. Cette automédication s'opère via des traitements médicamenteux facilement accessibles, principalement paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais aussi par des traitements non-médicamenteux tels que le repos, la chaleur topique, la médecine traditionnelle ou l'exercice.

Les sources d'information les plus fréquemment consultées concernant les menstruations sont la famille (62% des femmes la consulte), les amis (51%), les enseignants (22%) ou internet (21%), loin devant le médecin (seulement 11% des femmes consultent pour ces douleurs). Même dans une étude menée chez des femmes étudiant en faculté de médecine, cette tendance à rechercher une information en dehors des circuits scientifiques ou médicaux se retrouve (7).

Ce recours diminué à un professionnel de santé et cette automédication fréquente peuvent être expliqués par plusieurs catégories de facteurs (90) :

- Les symptômes sont considérés comme normaux (par la société), et non comme une pathologie nécessitant un avis médical, même en cas de douleurs sévères
- Ils sont gérables par les femmes elles-mêmes, via des traitements disponibles en vente libre ou à des traitements non médicamenteux
- Ils sont source de honte ou de gêne (tabou social)

- Il existe une méconnaissance de la possibilité de prise en charge par un professionnel de santé ou des traitements disponibles par les patientes

d) Retentissement

Le retentissement des dysménorrhées primaires a été étudié sur plusieurs modes, que ce soit en termes de qualité de vie mais également en termes d'impact économique, sur le nombre de jours travaillés, ou la baisse de productivité associée à ces douleurs.

La qualité de vie est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme la « *façon dont les individus perçoivent leur position dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels ils vivent et en relation avec leurs buts, attentes, normes et préoccupations. Il s'agit d'un concept large, qui incorpore de façon complexe la santé physique d'une personne, son état psychologique, son degré d'indépendance, ses relations sociales, ses convictions personnelles et sa relation avec des éléments importants de l'environnement* » (91).

Les femmes présentant une dysménorrhée primaire ressentent systématiquement une diminution significative de leur qualité de vie, de leur moral, de la qualité de leur sommeil lors des menstruations par rapport au reste de leur cycle, mais également par rapport aux menstruations des femmes qui ne présentent pas de dysménorrhées primaires (70,92–94). Par ailleurs, cette altération de la qualité de vie s'accompagne d'une diminution des activités journalières, des activités en extérieur, des difficultés à la concentration, etc. Un absentéisme scolaire ou professionnel est relevé pour un tiers à la moitié d'entre elles (81,95,95–98).

L'altération de la qualité de vie provoquée par les dysménorrhées primaires peut être ressentie comme similaire à celle provoquée par d'autres maladies chroniques comme l'asthme ou le diabète (99).

Au vu de la prévalence de la pathologie, l'absentéisme a un coût économique non négligeable en tant que cause fréquente d'absence au travail d'une grande partie de la population économiquement active. Les dysménorrhées impliquent également une baisse de productivité au travail liée aux symptômes lors des règles. Jusqu'à 80% des femmes rapportent un présentéisme (baisse de leur capacité à travailler) et 14% rapportent un absentéisme (absence au travail ou dans un établissement scolaire) liés à une dysménorrhée primaire (100–102). Ces études souffrent toutefois de biais de recueil car il s'agit de questionnaires subjectifs, sans que notre recherche bibliographique ne permette de retrouver

d'études colligeant avec plus de précision l'impact des dysménorrhées dans le travail, mais aussi dans l'enseignement.

Le coût net en termes de santé publique a également été peu évalué. Une femme présentant des dysménorrhées, primaires ou non, coûterait deux à trois fois plus cher au système de santé japonais qu'une femme n'en présentant pas (103). Là aussi, peu d'études ont été retrouvées dans notre recherche bibliographique permettant d'extrapoler ce résultat.

e) Les dysménorrhées secondaires

Il existe plusieurs causes de dysménorrhées, et une cause secondaire doit parfois être éliminée dans certaines situations cliniques. Les principales causes de dysménorrhées secondaires sont résumées dans le tableau 4, suivant les descriptions du CNOGF et les recommandations de la HAS (104,105).

Il s'agit de douleurs cycliques, liées aux menstruations, mais pour lesquelles une cause organique sous-jacente est suspectée, appelant un traitement spécifique. Elles doivent principalement être évoquées pour des dysménorrhées apparaissant alors que les règles étaient jusque-là indolores, après 25 ans, pour des douleurs atypiques, intenses, ou lorsqu'une lésion organique est objectivée à l'examen (104).

On peut noter le cas particulier de l'endométriose : cette cause de dysménorrhée organique partage nombre de similitudes avec les dysménorrhées primaires essentielles. Avec une présentation clinique similaire dans sa forme simple « d'adénomyose » (atteinte utérine isolée), sa découverte tardive (fin du XIX^e siècle), elle fût un temps méconnue par le public et les soignants. Le diagnostic et le traitement de cette maladie ont longtemps souffert et souffriraient toujours des représentations sociales associées aux menstruations (106).

Pathologie	Anamnèse	Clinique	Diagnostic	Traitement
Endométriose	Dysménorrhées intenses	Lésions bleutées au speculum	Examen gynécologique et échographie pelvienne	Traitement hormonal (oestro-progestatifs)
	Dyspareunies			
	Douleurs à la défécation	Nodules abdominaux	IRM pelvienne	Agonistes GnRH
	Signes urinaires à recrudescence cataméniale			
	Hétérogénéité des douleurs			
Sténose organique du col	Dysménorrhée intense	Imperforation utérine ou hyménéale congénitale	Examen gynécologique, échographie pelvienne	Dilatation cervicale
	Maximale à la fin des règles	Synéchie secondaire sur geste local		Levée d'une synéchie
	Primaire ou secondaire à un antécédent chirurgical	Fibromyome cervico-isthmique	Parfois imagerie abdominale nécessaire	Ablation d'un polype
Infection génitale chronique	Facteurs de risque d'infection sexuellement transmissibles	Dysménorrhées résistantes, atypiques, persistantes	Coelioscopie	Antibiothérapie Corticothérapie Repos
Fibromes utérins	Âge avancé, symptômes urinaires (pollakiurie) ou digestifs (constipation)	Ménométrorragies, pesanteur pelvienne,	Echographie Parfois IRM	Agonistes GnRH Chirurgie

Tableau 4 : Principales causes de dysménorrhées secondaires (104,105)

F) Prise en charge des dysménorrhées primaires essentielles

Nous nous intéresserons ici aux dysménorrhées primaires essentielles telles que définies par le CNOGF, ou dysménorrhées primaires du monde anglo-saxon : c'est-à-dire les dysménorrhées sans cause organique sous-jacente.

Cependant, certaines des études et recommandations citées évoquent parfois les dysménorrhées primaires « francophones » en général, dont l'endométriose.

Il existe un vaste arsenal thérapeutique disponible dans cette indication, et étudié dans de nombreux travaux. La connaissance physiopathologique du phénomène a permis d'obtenir un rationnel concernant les traitements qui peuvent être efficaces, qu'ils soient prescrits ou utilisés en automédication. Il existe également de nombreuses études s'intéressant à des traitements issus de la médecine traditionnelle, que nous avons décrits synthétiquement.

Il est à noter que notre recherche n'a pas permis de retrouver de recommandations françaises de médecine générale concernant spécifiquement la prise en charge des dysménorrhées primaires essentielles, que ce soit au niveau du dépistage, du diagnostic, du traitement, ou de l'information à transmettre aux patientes.

1. Dépistage et information médicale

Peu de recommandations existent dans ce domaine. Malgré une prévalence élevée, les connaissances concernant les menstruations transitent en minorité via les équipes soignantes. Ce défaut d'éducation du public, associé à une automédication fréquente, mène à une prise en charge de ces douleurs perfectible (2,7,90,107).

Cependant la principale recommandation des auteurs est de majorer les interventions éducatives pour le grand public en fournissant de l'information en ligne ainsi qu'aux professionnels de l'enseignement, à défaut de pouvoir réaliser ces démarches directement auprès des familles. D'autres études (8,9) ont évalué l'efficacité d'une telle démarche avec comme conséquence un recours majoré au médecin, une diminution des douleurs et une amélioration de la qualité de vie de façon significative. D'autres recherches sont en cours (108) pour des interventions de ce type, qui constituent une piste prometteuse.

Il n'apparaît pas d'informations sur la nécessité d'un dépistage des dysménorrhées dans les recommandations concernant les patientes réglées, malgré une prévalence élevée et un non-recours aux soins établi par la littérature. Un score de dépistage des dysménorrhées a été développé par une équipe colombienne pour prévenir les dysménorrhées nécessitant des

congé maladies (109). L'outil est disponible pour évaluer la sévérité de celles-ci et prédire leur intensité, le recours aux traitements médicamenteux et la nécessité d'un congé avec de bons paramètres. Il n'existe pas à notre connaissance d'initiatives équivalentes, portées par d'autres équipes.

2. Traitements pharmacologiques

a) Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont des médicaments appartenant aux antalgiques de pallier I. Cette classe thérapeutique implique l'inhibition d'une enzyme, la COX, qui a un rôle dans la cascade de fabrication des prostanoïdes, à partir de l'acide arachidonique. De nombreux médiateurs de l'inflammation font partie de cette famille : les PG, qui ont un rôle important dans la physiopathologie des dysménorrhées, le thromboxane A2, agent de la vasoconstriction, ainsi que les prostacyclines qui ont un effet vasodilatateur.

En inhibant la formation de ces molécules, les AINS ont des effets anti-inflammatoires, antalgiques, et antipyrétiques. Ce que l'on connaît de la physiopathologie des dysménorrhées primaires donne donc un rationnel pertinent pour leur utilisation en clinique (110,111).

De nombreux principes actifs différents ont été commercialisés, avec de nombreux paramètres pharmacologiques différents. Le métabolisme est quant à lui identique pour toutes les molécules : transformés par le foie, ils sont *in fine* excrétés par les reins.

Les effets secondaires et contre-indications des AINS ne sont pas négligeables :

- Ils ont tous en commun de léser la muqueuse gastro-intestinale, pouvant induire des douleurs abdominales, mais aussi des hémorragies digestives de divers degrés de gravité
- Ils peuvent également entraîner un bronchospasme parfois fatal chez des sujets prédisposés
- Ils peuvent être également à l'origine d'insuffisance rénale, et aggravent une insuffisance rénale préexistante (créant ainsi un surdosage sérique)
- Ils peuvent aggraver une insuffisance hépato-cellulaire
- Ils sont contre-indiqués en début et fin de grossesse (risque tératogène de fermeture du canal artériel, risque hémorragique fœtal, etc.)
- Ils peuvent également engendrer des complications infectieuses, notamment en présence de certaines infections concomitantes (varicelle, infections à germes du genre *Streptococcus spp.*) (112).

Les AINS comptent pour l'un des principes actifs les plus utilisés dans le cadre des dysménorrhées primaires, en prescription ou en automédication (70,113,114). Néanmoins, la balance bénéfique/risque pour ces spécialités reste à évaluer soigneusement, au vu du profil d'effets indésirables.

Dans l'ensemble des études menées et des différentes revues de la littérature, les AINS (hors aspirine) en tant que classe thérapeutique sont les médicaments qui ont la plus grande efficacité auprès des patientes atteintes de dysménorrhées primaires, parmi les médicaments et thérapeutiques non-médicamenteuses comparés (111,113,115–118).

La détermination du principe actif le plus efficace au sein de cette classe thérapeutique reste néanmoins débattue. Différentes études et méta-analyses reprennent cette problématique : une revue de la littérature anglaise de 1998 préconise l'utilisation de l'ibuprofène comme spécialité avec la meilleure balance bénéfique-risque (118). En 2015 une revue néo-zélandaise considère qu'en regard de données plus récentes il n'est pas possible de déterminer l'AINS le plus efficace, au vu de la trop grande variabilité méthodologique des études comparées (111). Plus récemment encore, une revue de la littérature chinoise de 2018 (115) retrouve des données plus favorables à l'utilisation du flurbiprofène en terme de balance bénéfique/risque, suivi de près par l'acide tiaprofénique.

Par ailleurs, certains auteurs (119) conseillent l'administration des AINS dans les 24 à 48 heures précédant le début des menstruations pour une meilleure efficacité de ce traitement.

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique) est un principe actif qui diffère des autres AINS, de par son action irréversible sur les deux variantes de la COX (COX-1 et COX-2). Elle est considérée comme ayant une efficacité thérapeutique inférieure aux placebos (115).

Les « coxibs » forment quant à eux une famille d'AINS inhibiteurs spécifiques de la variante COX-2. Ils combinent une efficacité moindre avec un profil de meilleure tolérance digestive, mais comportent un risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves, justifiant leur contre-indication chez les patients atteints de maladies cardio ou cérébro-vasculaires (120). Ils présentent une balance bénéfique/risque négative, excepté en seconde ligne de traitement ou lorsque les autres AINS sont contre-indiqués.

De plus amples études à ce sujet seraient toutefois nécessaires pour pouvoir conclure de manière significative (121).

Il semblerait donc que les données de la littérature affirment la suprématie des AINS sur les autres thérapeutiques, tout en ayant des difficultés à désigner la molécule la plus efficace au sein de cette classe thérapeutique.

Cependant, certaines patientes opposent une résistance à l'action des AINS dans cette indication : jusqu'à 18% des femmes traitées par ces molécules ne sont pas soulagées (110). Les causes en sont multiples et non complètement élucidées, mais des polymorphismes génétiques concernant les COX ou les cytochromes hépatiques responsables de la métabolisation des AINS pourraient être impliqués.

La bonne utilisation du médicament est également un facteur à considérer. Pour les douleurs menstruelles, une prise au bon moment (dès le début des menstruations) permet de bloquer la cascade d'activation et de diminuer fortement les douleurs. La résistance aux AINS dans cette indication est peut-être également liée à un défaut d'information du public sur des médicaments disponibles en vente libre (110).

b) Traitements hormonaux

Les traitements hormonaux regroupent une large gamme de spécialités différentes. Ces hormones sexuelles de synthèse ont une indication historique contraceptive. Elles suppriment l'ovulation lorsqu'elles sont administrées par voie systémique, alors qu'elles diminuent les effets de la progestérone sur la préparation de l'endomètre nécessaire à l'implantation d'un embryon lorsqu'elles sont utilisées par voie locale.

Cette classe thérapeutique est très variée et ses spécialités diffèrent selon le type d'œstrogènes ou de progestérone qu'elles contiennent, leurs dosages, la voie d'administration et la durée du cycle artificiel qu'elles créent. L'utilisation de ces thérapeutiques est un facteur protecteur des dysménorrhées dans les études de prévalence, mais la question de leur efficacité en tant que traitement de la dysménorrhée est un autre problème à laquelle différents travaux ont apporté des éléments de réponse.

1. Contraceptifs oraux oestro-progestatifs (ou combinés)

Leur utilisation dans la dysménorrhée est, comme les AINS, historique, et leur efficacité établie concernant les douleurs, mais aussi sur des symptômes fréquemment associés tels que ménorragies ou fatigue (122–125). L'effet de ces hormones de synthèse est antagonotrope (inhibition des pics de LH et de FSH causant l'ovulation) et périphérique (inhibition de la décidualisation de l'endomètre et épaissement de la glaire cervicale).

De nombreuses spécialités existent. Le dosage en éthynil-estradiol (EE) peut être constant au cours du cycle, ou fluctuer pour mimer les variations cycliques des taux sériques physiologiques d'œstrogènes. On parle alors de pilule mono, bi ou triphasique. La contraception combinée peut être également déclinée comme micro ou normodosée, selon la dose d'EE présente dans la spécialité.

Une revue de 1990 (126) retrouve une efficacité significativement meilleure pour les pilules monophasiques que triphasiques. Des données plus récentes provenant d'une méta-analyse de 2005(127), colligeant 10 études évaluant l'efficacité sur la douleur de pilules combinées, selon les différents dosages d'oestro-progestatifs existants, confirme toujours cette efficacité. Elle ne retrouve cependant pas de différence significative entre les différents dosages existants. Il est à noter que ces revues pointent en conclusion la mauvaise qualité des méthodologies utilisées dans les travaux inclus.

Plus récemment, une étude clinique de 2014 (128) ne retrouve pas de différences significatives d'efficacité entre spécialités associant EE au lévonorgestrel et EE au dienogest. Une autre étude de 2018 (129) retrouve cependant une supériorité statistiquement significative des pilules contraceptives associant EE avec chlormadinone sur celles associées à la drospirénone.

Ces nouvelles données sont toutefois des essais isolés, et une méta-analyse permettant de conclure à la meilleure association à proposer dans cette indication reste à venir.

Ces pilules oestro-progestatives comportent toutefois des effets indésirables et des risques non négligeables :

- Troubles du système nerveux : troubles anxiodépressifs, de l'humeur, de la libido, du sommeil, asthénie, céphalées, altération de la concentration, troubles de l'équilibre,
- Troubles cutanés : acné, alopecie, eczéma, prurit, etc.
- Troubles ophtalmologiques : atteinte vasculaire de la rétine, irritation oculaire
- Troubles gastro-intestinaux : troubles de l'appétit, prise de poids, nausées/vomissements, etc.
- Troubles hépatiques : ictère ou cholestase
- Troubles génito-urinaires et rénaux : cancers de l'endomètre, de l'ovaire, du sein, douleurs mammaires ou pelviennes, galactorrhée, infection fongiques et vaginites, irrégularités du cycle et *spotting* (saignements irréguliers)
- Troubles cardiovasculaires : risque thrombo-embolique (embolie pulmonaire, thrombophlébite profonde ou cérébrale, etc.), œdèmes (130)

Ces données altèrent lourdement la balance bénéfique/risque pour l'indication de dysménorrhées primaires, et doivent faire préférer une autre thérapeutique lorsque le rapport bénéfique/risque n'est pas favorable, ou évidemment lors d'un désir de grossesse (131).

2. Progestatifs seuls, macro ou microdosés

Ces molécules ont un effet dose-dépendant. En effet, les spécialités dites macrodosées ont un effet gonadotrope central en inhibant la sécrétion de GnRH et donc l'ovulation. Microdosées, elles ne bloquent que certains cycles menstruels et leur effet sur la fonction reproductrice est plutôt périphérique, jouant sur la décidualisation de l'endomètre et l'épaississement de la glaire cervicale. Dans les deux cas, la progestérone de synthèse empêche l'arrivée des règles et donc les douleurs qui leur sont associées.

Concernant les pilules microprogestatives, elles comportent moins de contre-indications (à noter que leur efficacité est moindre en pratique dans l'indication contraceptive avec une inhibition incomplète de l'axe hypothalamo-hypophysaire). Ces molécules inhibent l'épaississement de l'endomètre, celui-ci s'atrophie et se fragilise, induisant des saignements irréguliers et imprévisibles, le « *spotting* ».

Pour les dysménorrhées, les microprogestatives sont également efficaces (122,124,132–134), sans que la recherche bibliographique ne retrouve de données concernant leurs spécificités ou de supériorité sur les autres thérapeutiques.

Les autres formes de progestérone de synthèse disponibles en injection intramusculaire ou sous forme d'implants, développés à visée contraceptive également, sont significativement plus efficaces qu'un placebo sur les douleurs. Cependant le nombre d'études qui leur sont consacrées dans cette indication est trop faible pour pouvoir conclure quant à une pratique quotidienne (135,136).

Par ailleurs, il existe une spécialité à part dans cette catégorie : la dydrogestérone. Il s'agit d'un agoniste atypique du récepteur de la progestérone ne bloquant que partiellement l'ovulation. Elle est considérée comme une spécialité sans effets contraceptifs, mais garde un intérêt par son action périphérique endométriale.

Ce traitement est administré en phase lutéale du cycle. Considéré comme sûr et efficace, malgré des effets secondaires fréquents (céphalées, métrorragies), il peut s'agir d'un recours dans l'arsenal thérapeutique disponible (137).

D'une manière générale, les progestatifs, quelle que soit leur voie d'administration, semblent être une classe de molécule efficace sur la dysménorrhée, présentant moins d'effets

secondaires que les oestro-progestatifs. Leur utilisation reste donc pertinente dans la prise en charge des douleurs menstruelles. L'absence de comparaison directe fiable avec les autres thérapeutiques hormonales, ou avec les AINS, empêche toutefois de préciser leur place exacte au sein de la prise en charge.

3. Suppression hormonale des règles

Le concept d'aménorrhée thérapeutique est ancien puisqu'il date de la commercialisation de la première pilule en 1960 (37). Il porte historiquement sur des pathologies à risque de complications lors des menstruations, telles que les coagulopathies, l'épilepsie ou le pneumothorax cataméniaux, la migraine, la polyarthrite rhumatoïde, certaines formes d'asthme, etc. Cette aménorrhée s'obtient par différents moyens dont la prescription continue ou en « cycle étendu » de contraceptifs oraux.

Récemment, cette méthode a été reconnue officiellement par la commercialisation de différentes spécialités approuvées par la FDA en 2003 et 2007, et en France en 2015.

L'efficacité de la prescription en continu de traitements contraceptifs hormonaux pour des dysménorrhées primaires est avérée. Elle est plutôt bien acceptée par les femmes recourant à cette aménorrhée thérapeutique que ce soit par voie orale, intra-utérine ou en implant sous-cutané (124,135,136,138,139). L'institutionnalisation récente de cette indication n'a pas permis de trouver sa place exacte dans des recommandations de bonnes pratiques.

4. Dispositifs intra-utérins (DIU)

Les DIU représentent la technique de contraception la plus utilisée dans le monde. Il en existe plusieurs sortes : inertes, au cuivre, ou au lévonorgestrel (progestérone de synthèse). Ils ont été développés dans une optique contraceptive ; via une composante mécanique de par leur positionnement intra-utérin, et via un effet local inflammatoire pour le cuivre ou hormonal pour le lévonorgestrel.

Le DIU au lévonorgestrel relargue en continu de la progestérone de synthèse au contact de l'endomètre, ce qui en plus de l'effet mécanique du DIU diminue l'épaisseur de la muqueuse utérine, et insensibilise l'endomètre aux variations hormonales. Il devient alors inapte à la nidation. Ces propriétés ont récemment permis de développer un rationnel dans le traitement des dysménorrhées primaires chez les femmes désirant avoir une contraception.

Ces effets sont également bénéfiques sur les métrorragies accompagnant régulièrement les dysménorrhées primaires. La réalisation de nouvelles études semble confirmer l'intérêt de cette thérapeutique (140,141), significativement efficace sur les

douleurs. Cependant les dysménorrhées ne figurent pas dans les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ces molécules, et leur prescription dans cette pathologie reste marginale.

Les DIU au cuivre et inertes ne seraient pas retenus pour cette indication, dans la mesure où ils ont tendance à augmenter le saignement et les douleurs pendant les menstruations (141).

5. Anneau vaginal

Les anneaux vaginaux sont des dispositifs médicaux placés dans le vagin, qui diffusent de l'œstrogène et de la progestérone de synthèse par voie muqueuse, tout comme une contraception orale combinée, avec d'ailleurs les mêmes contre-indications et effets indésirables.

Leur efficacité en termes de soulagement des dysménorrhées primaires a été peu évaluée. Elle semble cependant efficace, mais à peine significativement plus qu'un placebo, nécessitant d'autres études sur de plus larges échantillons (142).

6. Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH sont des hormones de synthèse qui, par rétroaction négative sur les cellules de l'antéhypophyse, permettent d'inhiber la production de FSH et de LH et donc le cycle menstruel. Ces molécules ont une efficacité thérapeutique sur les dysménorrhées simples mais surtout sur celles causées par l'endométriose. Elles coûtent plus cher que les autres molécules hormonales et causent de fréquents effets secondaires liés à l'hypoestrogénie qu'elles induisent (acné, gain de poids, fatigue) (105,143).

Cependant, les études réalisées à ce jour montrent une réduction des douleurs par rapport à un placebo ou une absence de traitement (144,145). Malgré cela, au vu du coût et de la fréquence des effets secondaires, ces molécules sont plutôt réservées à des patientes présentant une dysménorrhée suspectée secondaire (132).

c) Paracétamol

Le paracétamol, ou acétaminophène, est une molécule appartenant aux antalgiques de palier I. Son mécanisme d'action est encore mal connu, mais il agirait au niveau central sur la production de prostaglandines, sur un mode d'action différent des AINS. Un mode d'action sérotoninergique sur les neurones centraux exerçant une inhibition des voies de la douleur

ainsi qu'une inhibition du relargage des bêta-endorphines seraient également des modes d'actions possibles du paracétamol. En tant qu'antalgique ancien et bien connu, avec peu d'effets secondaires et de contre-indications, il est l'un des antalgiques les plus utilisés au monde, aussi bien sur prescription médicale qu'en automédication car disponible internationalement en vente libre (146,147).

Son efficacité reste cependant à prouver, tant face aux AINS qu'à un placebo. Les données concernant la diminution des douleurs sous paracétamol pour les dysménorrhées sont fréquemment non significatives et contradictoires (123,147).

Par ailleurs, il existe de nombreuses spécialités disponibles en vente libre, combinées parfois avec d'autres classes thérapeutiques, présentant un risque de surdosage bien réel : l'intoxication au paracétamol représente la première cause de greffe hépatique en France d'après l'ANSM (148). Non recommandé de façon spécifique pour lutter contre les dysménorrhées primaires essentielles, le paracétamol reste malgré tout une molécule de première intention économique, simple d'accès pour une patientèle ayant peu recours au médecin, et présentant peu d'effets indésirables et de contre-indications, justifiant sa place dans l'arsenal thérapeutique.

d) Fibrinolytiques

L'acide tranéxamique est un dérivé de la lysine découvert dans les années 1950, et utilisé pour ses propriétés anti-fibrinolytiques. Il agit comme un inhibiteur de la plasmine, en bloquant le site de fixation de cette enzyme, et donc en bloquant la fibrinolyse. Il n'a pas d'effets antalgiques connus meilleurs qu'un placebo : il s'agit d'un traitement utilisé principalement dans les symptômes menstruels.

Plusieurs études semblent confirmer son intérêt dans la diminution de la ménorragie lorsqu'elle est associée à une dysménorrhée primaire (149–151). Les revues de la littérature (152) ne semblent pas pouvoir conclure au vu du faible nombre de données, mais la réduction des pertes sanguines au cours des règles est meilleure qu'avec les AINS. L'anti-fibrinolytique de premier choix en termes d'efficacité et de tolérance est l'acide tranéxamique (151).

e) Antispasmodiques

Il s'agit d'une classe de médicaments se caractérisant par leur action sur les cellules musculaires lisses : en diminuant les contractions de celles-ci au niveau utérin, ils atténuent les douleurs liées à la contraction spasmodique de l'utérus sous l'influence des prostaglandines.

Leurs actions pharmacologiques sont multiples, agissant en tant qu'inhibiteur des récepteurs muscariniques, avec un effet parasympholytique, ou sur la cellule musculaire lisse elle-même. Ils sont fréquemment retrouvés dans diverses plantes et donc très présents en phytothérapie traditionnelle.

Des études isolées concernant la lysine clonixinate et la L-hyoscinbutylbromide ont montré une meilleure efficacité que le placebo (153,154).

Par ailleurs, plusieurs revues de la littérature se sont intéressées à la trinitrine et à son effet myorelaxant, mais le mauvais profil de tolérance de ce médicament (céphalées détectées chez près d'un quart des participantes aux études) ne permet pas de retenir ce traitement comme une alternative envisageable (155,156).

Enfin, une autre revue de la littérature récente conclut à l'absence de données suffisantes pour valider l'utilisation du phoroglucinol dans les indications gynécologiques dont les dysménorrhées primaires (157).

f) Tocolytiques

Les tocolytiques correspondent à plusieurs classes thérapeutiques regroupées par leur effet sur les contractions utérines. Ils ont été détournés de leur utilisation première en tant qu'inhibiteurs des contractions utérines dans les accouchements prématurés, pour être étudiés dans les dysménorrhées (les douleurs menstruelles étant partiellement liées à des contractions utérines répétées).

Les inhibiteurs calciques (qui diminuent les contractions des cellules musculaires lisses en bloquant les flux de calcium nécessaires à leurs contractions) ont été étudiés de façon préliminaire, montrant une efficacité de la nifédipine sur de faibles échantillons de dysménorrhée primaire sévère, contrebalancée par la présence d'effets secondaires gênant les participantes (tachycardie et palpitations, flush facial, et céphalées) (158–160). Cependant, pour des patientes supportant bien les effets secondaires, cette alternative peut être envisagée bien que cette classe thérapeutique n'ait pas l'AMM pour les dysménorrhées primaires.

Les bêta-2-mimétiques, comme la terbutaline, ont également été étudiés, avec une efficacité théorique retrouvée, mais sans étude clinique permettant de tirer des conclusions pour la pratique courante (161,162).

Enfin, les agonistes de l'ocytocine tels que l'atosiban ont également fait l'objet de recherche fondamentale sans que des études cliniques puissent en être tirées (163,164).

Ces traitements, bien que reposant sur un rationnel concret, ne sont pas recommandées expressément par les sociétés savantes, mais sont tout de même inclus dans l'arsenal thérapeutique disponible (132,165).

g) Compléments alimentaires, phytothérapie, aromathérapie et médecine traditionnelle

Ce pan de la thérapeutique rentre dans le cadre des traitements pharmacologiques car il repose sur des principes actifs, retrouvés dans la pharmacopée mondiale. Les études sont nombreuses concernant cette alternative séduisante par sa simplicité d'accès, qui est souvent bien acceptée des patientes au vu des représentations sociales accompagnant la dysménorrhée.

Aujourd'hui, la recherche fondamentale se tourne de nouveau vers les médecines traditionnelles, qui comportent un nombre important de thérapeutiques et de principes actifs insoupçonnés encore à découvrir (166).

Il est à noter que la plupart des études concernant ces thérapeutiques portent sur des échantillons de faible taille, sont réalisées sur de courtes durées, avec une méthodologie parfois incomplète, et dans des populations variées. Les résultats concernant ces thérapeutiques sont donc à prendre avec beaucoup de précautions (167,168).

1. Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont des substances dont le but est de « *compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés* » (169). Ces thérapeutiques ont une activité pharmacologique, mais ne sont pas encadrées par la nécessité d'une AMM comme le sont les médicaments.

La justification des études évaluant l'efficacité de ces compléments fait appel à la recherche de remèdes simples, sans ou avec très peu d'effets indésirables, accessibles

économiquement, potentiellement plus facilement acceptés par les patientes car parfois déjà ancrés culturellement, et par une expérience empirique d'efficacité.

- Vitamines et oligoéléments :
 - La vitamine E ne montre pas d'efficacité supérieure à un placebo (167,170)
 - La vitamine B1, ou thiamine, a montré une efficacité supérieure à un placebo à la dose de 100mg par jour (167)
 - La vitamine D présente des résultats contradictoires, avec ou sans calcium, et nécessiterait plus d'études (171,172)
 - Les oligoéléments que sont le Zinc et le Magnésium semblent également avoir montré une efficacité supérieure à celle d'un placebo (167)

- Supplémentation en acides gras :
 - La supplémentation en acides gras oméga-3 : l'huile de poisson seule ou accompagnée de vitamine B1 serait plus efficace qu'un placebo (167)

2. Phytothérapies

La phytothérapie consiste en un traitement par des plantes, composées de plusieurs principes actifs qui parfois se combinent entre eux (168). De nombreuses plantes ont été étudiées dans l'indication des dysménorrhées primaires, avec toujours des limitations concernant la méthodologie, impliquant d'utiliser ces données avec précautions.

Les méta-analyses s'intéressant à ce sujet retrouvent une absence de preuves d'efficacité concernant l'aneth, le fenugrec, la goyave, la rose de Damas. A contrario, le gingembre, la camomille, la valériane, le fenouil, présenteraient eux un intérêt (167,168,170).

Par ailleurs, la médecine chinoise est pourvoyeuse d'un grand nombre de remèdes ayant une indication dans les dysménorrhées primaires, et faisant l'objet d'analyses souvent à part dans la littérature au vu du nombre de thérapeutiques existantes, seules ou souvent combinées. Les herbes médicinales chinoises varient en composition selon la maladie concernée, mais également selon sa phase et la récupération du patient (173).

Une revue de la littérature de 2008 (173) retrouve une amélioration significative des symptômes ainsi qu'une diminution du recours à d'autres thérapeutiques, sur une durée de trois mois suivant le début de la prise, sans effets indésirables notés. Ces résultats restent toutefois également limités par leur méthodologie.

3. Aromathérapie

L'aromathérapie se définit par l'emploi d'huiles essentielles, dont le mode d'administration peut être varié : massage, inhalation, bains, ou per os. Ces thérapeutiques s'inscrivent dans un courant de traitements traditionnels, mais des effets antimicrobiens, antiviraux ou anti-inflammatoires ont pu être montrés, justifiant pour ce dernier effet une utilisation dans le cadre des dysménorrhées primaires.

Le massage avec des huiles versus des huiles-placebo a une efficacité prouvée sur la douleur, ainsi que l'inhalation ou l'utilisation per os de ces thérapeutiques. L'origine de l'huile essentielle ne semble pas modifier ces résultats, les huiles les plus évaluées étant celles de lavande (*Lavandula officinalis*), de sauge (*Salvia sclarea*) et de marjolaine (*Origanum majorana*). Les effets indésirables semblent rares, et n'ont pas été constatés au cours des études réalisées pour l'indication de dysménorrhée primaire. Ils peuvent consister en des réactions locales en cas d'usage topique ou d'infections des voies aériennes en cas d'inhalation, mais de plus amples études seraient nécessaires pour en préciser la fréquence exacte (174–176).

Ces informations font de l'aromathérapie un traitement complémentaire intéressant pour ces douleurs, avec un niveau de preuve modéré d'après les auteurs des revues de la littérature.

h) Opiïdes et autres antalgiques

L'intensité des douleurs, parfois élevée, peut justifier la prescription d'antalgiques de pallier II ou III, en cas de douleurs d'emblée sévère. Ces antalgiques ont en commun une action sur les récepteurs opioïdes μ , qui ont un rôle dans la transmission de la douleur au niveau du système nerveux central.

Les effets sont de diminuer les douleurs, mais ils comportent également des effets indésirables : dépression respiratoire et hypersécrétion bronchique, constipation, troubles de la vigilance, risque de dépendance, pour ne citer que les principaux (177).

Il n'existe pas, après recherche dans la littérature, de travaux concernant leur profil d'efficacité et de tolérance dans l'indication précise de dysménorrhée primaire, notamment sévère, permettant de conclure quant à leur utilisation en pratique quotidienne.

Le néfopam est un antalgique de pallier I mais aux effets comparables à ceux d'un pallier II, dont le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé (inhibition de la recapture de la dopamine, de la sérotonine, et de la noradrénaline au niveau cérébral).

Il présente certains effets indésirables connus (abaissement du seuil épiléptogène, hallucinations, céphalées, troubles du comportement, risque de mésusage, etc. (178)), qui

dans des cas de douleurs intenses, permet de le considérer comme une alternative. Cependant, ce principe actif n'a toutefois pas été étudié spécifiquement dans le cadre des dysménorrhées primaires.

Ces différents antalgiques sont envisageables d'emblée dans les douleurs nociceptives évaluées comme sévères par le clinicien (179). Ainsi, ils constituent une thérapeutique possible pour les dysménorrhées primaires sévères, bien que n'ayant pas d'AMM spécifique pour cette indication.

3. Traitements non-médicamenteux

Les traitements non-médicamenteux utilisés dans la dysménorrhée primaire essentielle sont nombreux. Leur évaluation repose sur des études à la méthodologie souvent considérée comme insuffisante dans les méta-analyses, rendant difficile l'extrapolation des données en pratique clinique quotidienne. Cependant l'innocuité de la plupart de ces techniques en font des alternatives de premier recours pour traiter ces douleurs.

a) Chaleur topique (bouillote)

La chaleur topique se traduit par l'utilisation d'une bouillote, généralement à 39° environ, placée sur la zone douloureuse.

Cette thérapeutique semble efficace au regard des différentes revues de la littérature, dont certaines concluent à un degré d'efficacité égal voire supérieur aux anti-inflammatoires (180–183). Cependant, ce traitement souffre de la même hétérogénéité méthodologique et des mêmes biais que les études concernant les différentes phytothérapies, les auteurs suggérant la réalisation d'études avec une méthodologie plus solide avant de pouvoir conclure sur une utilisation en pratique clinique courante.

b) Exercice et repos

L'exercice comme le repos ont été des traitements traditionnels des dysménorrhées. Plus récemment, l'efficacité de l'exercice doux dont le courant le plus important est le yoga a également été étudié dans le soulagement de ces douleurs.

1. Exercice

Le rationnel de l'exercice intensif dans la réduction des douleurs dans la dysménorrhée repose sur une diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (PG, TNF- α , interleukine-6) par la sécrétion augmentée de progestérone, qui est majorée lors de la réalisation d'exercices physiques intenses (184).

La réalisation d'exercices physiques a donc été étudiée comme traitement des dysménorrhées, avec des résultats mixtes concernant leur efficacité clinique. Comme précédemment, ce sont les méthodologies employées et les faibles échantillons étudiés qui participent à l'impossibilité de conclure quant à leur pertinence (182,185–187). L'utilisation de cette technique reste néanmoins appropriée : d'autres études et méta-analyses sont en cours afin de préciser le positionnement exact de cette thérapeutique dans les recommandations.

2. Exercice doux

Les exercices à faible intensité, notamment le yoga, ont été étudiés (185,188,189). Les effets semblent prometteurs, permettant l'amélioration de la qualité de vie et une diminution des douleurs. Néanmoins, ces études portent sur une méthodologie pauvre et malgré l'efficacité suspectée, des travaux portant sur une plus grande population et une meilleure méthodologie sont encore à prévoir afin de pouvoir extrapoler les résultats.

3. Repos

Le repos s'impose parfois de lui-même face à des douleurs pouvant être importantes, et cette technique est utilisée spontanément par les femmes souffrant de dysménorrhées (113). Cependant, la recherche bibliographique menée ne retrouve pas d'études concernant l'évaluation de cette thérapeutique en termes d'efficacité.

c) *Acupuncture et acupression*

L'acupuncture est une technique asiatique de soins, consistant en l'introduction d'aiguilles très fines en différents points précis du corps ou des organes, en vue d'atteindre un soulagement. Elle a de vastes indications en médecine traditionnelle orientale, et a pu montrer un bénéfice dans nombre d'indications, notamment antalgiques. Il est dès lors naturel que certains auteurs se soient attachés à évaluer son efficacité sur les douleurs chroniques que sont les dysménorrhées primaires. Plusieurs variantes existent de ce courant médical.

1. Acupuncture

Les données concernant cette école sont mixtes : certaines études concluent à une absence d'amélioration significative (190,191), alors que d'autres méta-analyses et revues semblent s'accorder sur un bénéfice net de l'acupuncture sur les dysménorrhées primaires (192–194), avec une efficacité rapportée parfois supérieure à celles des AINS (116). Ces données restent encore une fois limitées par les différentes techniques existantes impliquant des protocoles variés et la méthodologie des études réalisées, mettant à mal la possibilité d'exploitation des données en pratique clinique.

2. Electro-acupuncture

Cette technique est dérivée de l'acupuncture, dans laquelle l'action des aiguilles est renforcée par un courant électrique. Il existe peu de littérature sur le sujet, mais une revue de la littérature de 2017 retrouve une efficacité supérieure aux traitements pharmacologiques, en tempérant toutefois cette conclusion par une méthodologie peu robuste (195).

3. Acupressure

Reprenant le principe de points à stimuler répartis sur le corps humain, l'acupressure n'utilise pas d'aiguilles mais une simple pression de ces points. Il semble que les effets de l'acupressure soient liés à une diminution de la production de prostaglandines (196). L'efficacité de ce traitement semble non-inférieure à celle des AINS (197), avec toujours des problématiques méthodologiques d'études portant sur de faibles échantillons.

d) Manipulations vertébrales

Les manipulations vertébrales réalisées dans le cadre de l'ostéopathie ont également été étudiées pour cette indication. Une revue de la littérature de 2001 jugeait insuffisante la qualité des études réalisées pour conclure à une efficacité de l'ostéopathie (198), mais une nouvelle revue de la littérature en 2017 retrouve une diminution des douleurs significative après manipulations et considère les manipulations comme une thérapeutique adjuvante aux dysménorrhées (199). L'absence d'effets indésirables et la non-invasivité de cette technique en fait une candidate intéressante comme traitement d'appoint (200).

e) Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)

La neurostimulation électrique transcutanée, ou d'après son acronyme anglophone TENS, est une thérapeutique développée dans le cadre des douleurs chroniques visant à diminuer

les douleurs via l'administration de courant électrique à l'aide d'électrodes disposées sur la peau. Le rationnel repose sur une diminution des taux sanguins de cytokines pro-inflammatoires suite à cette stimulation (201).

En tant que traitement diminuant l'intensité des douleurs liées aux dysménorrhées primaires, l'efficacité du TENS est retrouvée sur plusieurs études, y compris l'une d'entre elles le comparant avec un TENS-placebo, mais sans amélioration de la qualité de vie retrouvée (181,185,202).

f) Chirurgie

Le traitement radical de dysménorrhées primaires, invalidantes, et résistantes aux traitements conservateurs peut être envisagé sous la forme d'un traitement chirurgical.

Plusieurs modalités existent, les principales étant l'ablation des nerfs utérosacrés ou la neurotomie pré-sacrée, cette dernière semblant être la plus efficace (203). Cependant ces traitements sont définitifs, particulièrement invasifs, avec un taux d'échec de 20% et ils présentent une balance bénéfice/risque faible par rapport au caractère idiopathique des douleurs. Ceci ne permet pas de proposer cette option dans une logique de pratique clinique quotidienne en médecine générale. Les thérapeutiques précédemment citées et un soutien psychologique seraient à considérer avant d'envisager cette solution définitive dans cette indication (204).

4. Recommandations

a) Recommandations françaises

Les recommandations françaises portent principalement sur un document émis par la HAS en 2017 (105) concernant la prise en charge de l'endométriose, sans précisions concernant les dysménorrhées primaires essentielles. Cependant un document émis en 2005 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), ancêtre de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM), évoque le traitement des dysménorrhées primaires de l'adolescente dans un document portant sur l'antalgie en pédiatrie (205). Le CNOGF a également porté des recommandations sur les dysménorrhées primaires en 2005 (132).

Les AINS étaient recommandés par l'AFSSAPS en première intention, et les contraceptifs oraux considérés comme une alternative efficace, avec un niveau de preuve de grade A.

Concernant les recommandations de la HAS, les contraceptifs oraux sont à considérer dans l'endométriose comme traitement de première intention, les AINS au long cours ainsi

que les autres thérapeutiques médicamenteuses ou non-médicamenteuses n'étant pas recommandées devant des données insuffisantes, avec un niveau de preuve de grade B au mieux.

Le CNGOF, quant à lui, recommande AINS, contraception hormonale combinée ou progestatifs seuls, DIU au lévonorgestrel sans notions de hiérarchie selon les spécificités de la patiente, et sans niveau de preuve rapporté. Les antispasmodiques et un soutien psychothérapeutique sont également précisés en association si la dysménorrhée perdure et qu'une absence d'amélioration est constatée malgré un suivi médical bien conduit.

b) Recommandations étrangères

Afin d'acquérir un certain recul, nous avons inclus dans cette recherche bibliographique quelques recommandations de pays occidentaux concernant les dysménorrhées primaires.

1. Canada

Les recommandations canadiennes (206) portent spécifiquement sur les dysménorrhées primaires essentielles, et sont le socle des recommandations françaises de l'AFSSAPS.

Elles préconisent donc l'utilisation d'AINS en première intention, ou de contraception hormonale en cas de désir de contraception de la part de la patiente. La possibilité d'une contraception en continu pour suppression hormonale des menstruations selon le désir de la patiente est à proposer. Les DIU au lévonorgestrel (Mirena[®]) et la contraception par injection de forme LP de progestérone (Depo-Provera[®]) sont également indiqués comme traitement efficace des dysménorrhées primaires.

Les traitements non médicamenteux considérés comme pertinents pour les femmes ne tolérant pas les traitements pharmacologiques sont le TENS à haute fréquence, l'acupuncture, ainsi que la chaleur topique, qui ont toutefois une efficacité reposant sur des données limitées.

Les autres traitements présentant un intérêt probable mais nécessitant néanmoins des études approfondies afin d'attester de leur efficacité sont la vitamine B1, la vitamine E, la vitamine B6, la combinaison vitamine B12-huile de poisson, l'huile de poisson seule, l'huile de krill Neptune, le magnésium, et la préparation médicinale Toki-shakuyaku-san^a.

^a Préparation d'herbes médicinales issue de la médecine japonaise « Kampo », correspondant au « Sho », c'est-à-dire dont la préparation dépend de l'état clinique du patient à un instant donné.

2. Belgique

La Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) est l'organisme belge francophone de référence concernant les recommandations de bonnes pratiques en médecine générale, émises dans une revue nationale écrite en français, la Revue de Médecine Générale (RMG).

Elle recommande en octobre 2015 (207) comme traitement de la crise, les AINS en première intention, à prendre à posologie efficace dans les 48h précédant la crise, puis les antispasmodiques et enfin en cas de persistance d'une dysménorrhée sévère, les dérivés opioïdes.

Dans le cas d'une dysménorrhée primaire, la contraception hormonale fortement dosée en EE est considérée comme un moyen préventif, qui peut être proposée en continue en cas d'échec. Les patchs d'œstrogènes sont également viables dans cette indication.

L'article insiste sur le caractère peu probant mais potentiellement efficace des thérapies « alternatives » telles que TENS, acupuncture, compléments alimentaires (vitamine E, B1, B6, magnésium, huile d'onagre, acides gras oméga-3), la chaleur topique, les techniques de relaxation (yoga, massages), et l'ablation des nerfs présacrés (avec un risque de complications viscérales justifiant une indication exceptionnelle).

3. Etats-Unis

L'*American Family Physician*, journal de référence des médecins généralistes américains, a émis en 2014 (208) une recommandation concernant les dysménorrhées primaires et secondaires.

Celle-ci préconise une recherche systématique de critères évoquant une dysménorrhée organique à l'interrogatoire, avec un examen pelvien en cas de doutes. Les AINS sont également le traitement proposé en première intention, sans molécule spécifiée devant l'absence d'éléments probants permettant la préconisation d'une spécialité par rapport à une autre.

Les contraceptifs par voie orale (en cycle long ou court), mais également intravaginaux ou intra-utérins, sont recommandés comme une thérapeutique d'intérêt de premier plan, même si des données sur une large population restent manquantes.

La seule thérapeutique complémentaire recommandée est la chaleur topique. L'acupuncture, le yoga ou l'aromathérapie ne regrouperaient pas de preuves suffisamment solides. Enfin, l'exercice et les compléments nutritionnels (acides gras oméga-3 et la vitamine B) nécessiteraient des études sur de larges échantillons

4. Royaume-Uni

Les recommandations de bonne pratique anglaises de référence en médecine générale sont émises par le *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) (69) au Royaume-Uni.

Ces recommandations évoquent en première intention les AINS (ibuprofène, naproxène sodique, acide méfenamique, flurbiprofène, acide tiaprofénique), sauf en cas de contre-indications. En première intention et en l'absence de désir de grossesse, c'est la contraception oestro-progestative monophasique contenant une association EE - noréthistérone, norgestimate, ou lévonorgestrel qui est à proposer préférentiellement. Les progestatifs seuls, quel que soit leur mode d'administration, peuvent aussi être proposées après entretien avec la patiente.

Si les douleurs persistent, une association d'AINS ou de paracétamol avec le traitement hormonal doit être proposée. Parmi les techniques non médicamenteuses, seuls le TENS à haute fréquence et la chaleur topique sont à proposer d'après ces recommandations.

Pour finir, le diagnostic de dysménorrhée primaire essentielle doit être remis en question au bout de 3 à 6 mois d'inefficacité de ces traitements, aboutissant à orienter la patiente vers un gynécologue.

5. Perspectives futures

a) Nécessité de nouvelles études cliniques

Lors de cette revue de l'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement des dysménorrhées primaires, même lorsque le rationnel est justifié, et qu'un résultat significatif est retrouvé, la méta-analyse conclut invariablement à des méthodologies de faible qualité. Ceci ne permet que rarement de conclure sur une pratique clinique quotidienne en médecine générale.

Les critiques les plus fréquentes concernent la récurrence de petits effectifs, portant souvent sur des populations spécifiques (beaucoup d'études sont réalisées sur des échantillons recrutés dans les universités), avec des méthodologies différentes selon la thérapeutique étudiée. La méthodologie concernant les thérapeutiques non pharmaceutiques est par exemple régulièrement critiquée au vu de la variabilité des posologies, schémas et voies d'administration utilisés.

Par ailleurs, même les molécules recommandées par les sociétés savantes sont visées par ces critiques. Les contraceptifs hormonaux sont par exemple souvent testés sur un grand nombre de cycles, en continu, alors que les AINS le sont sur des durées beaucoup plus brèves

de quelques jours et sur quelques cycles seulement, ne permettant pas la comparaison en termes d'effets indésirables ou d'observance au long cours.

Même si ces molécules très différentes sont parfois recommandées par des références opposables, le fait qu'elles n'aient pas été comparées entre elles en termes de balance bénéfique/risque rend le choix éclairé difficile pour le médecin généraliste clinicien.

Par ailleurs, l'analyse de nouvelles pistes thérapeutiques, telles que l'efficacité probable des DIU au lévonorgestrel par exemple, met en exergue la pertinence de réaliser de nouvelles études concernant les traitements actuellement en vigueur et l'importance de développer de nouvelles méthodes pour ces douleurs (209) .

En 2013, la revue *Pain* (10) s'est penchée sur l'étonnante discordance entre une affection à la prévalence élevée, ayant un impact sur la qualité de vie important, un coût économique difficile à estimer mais probablement élevé, et le défaut d'études portant sur ce sujet. Elle enjoint les chercheurs à se pencher plus avant sur ce sujet et à tenir compte de cette pathologie dans les études que la communauté scientifique réalise.

b) Modifications de la galénique

L'utilisation de molécules pharmacologiques par voie générale comme traitement des dysménorrhées primaires pose la question de l'incidence d'effets secondaires liés aux traitements les plus utilisés pour cette pathologie, tels que les AINS.

La nécessité d'augmenter la biodisponibilité du médicament et de diminuer les effets indésirables orientent la recherche vers le développement de galéniques transdermiques, notamment pour les AINS, qui optimiseraient ainsi la diffusion du médicament sans premier passage hépatique, et diminueraient les effets secondaires systémiques (209).

Par ailleurs, les traitements locaux représentés par les DIU, et notamment ceux au lévonorgestrel, ont un profil intéressant grâce à leur bonne tolérance et au fait qu'ils soient adaptés aux femmes jeunes ayant un désir de contraception. Leur efficacité est toutefois tempérée par la nécessité d'études plus approfondies.

c) Cas de la suppression hormonale des menstruations

Le concept de suppression hormonale des menstruations, chez des femmes par ailleurs en bonne santé, afin de diminuer la fréquence des règles et les symptômes qui leur sont parfois liés, est relativement récent pour des effets connus pourtant depuis près de 50 ans.

Cette vision de la suppression par hormones de synthèse des règles comme un moyen thérapeutique semble bien acceptée de la part des patientes souffrant de dysménorrhées primaires, et des médecins qui les soignent. Cependant ces possibilités semblent sous-utilisées du fait du défaut d'information concernant leur disponibilité et leur efficacité, dans les pays où elles sont disponibles (210).

En France, la suppression partielle des menstruations a été institutionnalisée depuis mars 2015, date à laquelle la pilule Seasonique® (EE, lévonorgestrel) a reçu l'AMM pour l'indication de contraception orale en cycle long. Elle crée un « cycle prolongé » de 91 jours, visant donc à une suppression partielle du cycle menstruel pendant 84 jours, puis une hémorragie de privation de 7 jours avant de reprendre un nouveau cycle (211).

d) Nouvelles molécules

La recherche fondamentale étudie actuellement des molécules au mode d'action plus spécifique du cycle menstruel, mais également de la cascade de cytokines pro-inflammatoires créant les dysménorrhées, afin de soulager ces douleurs.

Dans les pistes étudiées, on peut évoquer les recherches portant sur les inhibiteurs du TNF- α , les inhibiteurs de l'angiogenèse et des métalloprotéases, et les agonistes des récepteurs bêta comme futures candidates (138).

PARTIE II: Etude

A) Introduction

Les dysménorrhées primaires essentielles sont des douleurs affectant près d'une femme sur deux dans le monde (1,2), avec un retentissement majeur sur leur qualité de vie, comparable à celui de maladies telles que l'asthme ou le diabète (3,4,99). Les conséquences individuelles mais aussi sociétales de ces douleurs, jusqu'à l'influence économique qu'elles peuvent avoir, sont difficiles à établir mais probablement prégnantes (100,102). Malgré cela, ces douleurs sont souvent considérées comme « normales » par les patientes, tout comme par les médecins qui les soignent (5,6). Ces représentations sociales impliquent un recours à des intervenants non-médicaux pour leur prise en charge, ainsi qu'à l'automédication (7). Cette dernière n'est pas exempte d'effets indésirables (212) et d'une efficacité incertaine lorsqu'effectuée par une population peu informée des conditions de prise des médicaments (110).

Pour ces douleurs fréquentes, récurrentes, amenées à nécessiter un suivi ou une orientation vers un spécialiste, les compétences du médecin généraliste telles que définies par le Collège National des Généralistes Enseignants (213) semblent toutes indiquées : les missions de soins de premier recours, d'éducation en santé, de prévention individuelle et communautaire, de suivi et de coordination des soins, ainsi que d'approche globale des patients, représentent toutes des enjeux importants de cette problématique.

Seulement, en dépit de cette haute prévalence et de ce fort retentissement, les données de la littérature scientifique sont soit inexistantes, soit colligées avec une méthodologie insuffisamment précise pour extrapoler de façon fiable les résultats à la pratique courante (10). Il en procède un défaut d'informations claires sur la conduite à tenir dans ces situations : c'est d'autant plus vrai pour le spécialiste en médecine générale qui, face à la fréquence de ces situations et la gravité du retentissement, est particulièrement exposé.

Bien qu'il existe des documents émanant de la HAS (105) ou du CNGOF (68) évoquant les dysménorrhées primaires, le cas des dysménorrhées primaires essentielles, de loin le plus fréquent, n'est pas détaillé dans ces travaux. Ainsi, ces douleurs fréquentes, récurrentes, parfois invalidantes, font l'objet d'une prise en charge au gré des connaissances personnelles du médecin, sans canevas consensuel. Celui-ci lui permettrait, pourtant, d'avoir une conduite homogène à celle de ses collègues, et de prévenir le sérieux retentissement des dysménorrhées primaires.

Les médecins ont donc un large arsenal thérapeutique à disposition pour traiter ces douleurs menstruelles, mais pas de référentiel spécifique. Ce dernier permettrait de réduire l'hétérogénéité de la prise en charge, mais aussi d'optimiser le dépistage de l'intensité et du retentissement des dysménorrhées primaires. Une recommandation de bonne pratique serait probablement bien accueillie par les professionnels généralistes, pour harmoniser leurs pratiques avec celles de leurs collègues, et sensibiliser l'importance d'un dépistage et d'un traitement efficace pour les patientes.

Dans ce contexte, nous avons décidé de mener une étude descriptive, afin de préciser les prescriptions des médecins généralistes dans ces situations.

L'objectif principal de notre étude était d'obtenir un état des lieux précis des pratiques de prescriptions, médicamenteuses ou non, des médecins généralistes chez les patientes atteintes de dysménorrhée primaire essentielle dans l'Océan Indien en 2019, pour les traitements les plus communément retrouvés dans la littérature.

En objectifs secondaires, nous avons cherché à évaluer un autre aspect de la prise en charge qu'est le dépistage, pour ces douleurs « taboues ». Nous avons également réalisé une auto-évaluation succincte des médecins recrutés sur leurs compétences face à ces douleurs, afin d'estimer les conséquences du manque de données scientifiques dans ce domaine, et leur besoin ressenti en recommandations émanant de sociétés savantes.

Suite à la présentation de la méthodologie et des résultats de notre étude, nous discuterons les forces et les faiblesses de celle-ci, ainsi que ce qui rapproche nos données des informations déjà existantes dans la littérature, et ce qui les en éloigne. Nous discuterons également de l'intérêt d'un tel recueil dans la zone Océan Indien, et de l'intérêt des médecins interrogés pour la conception d'un référentiel concernant les dysménorrhées primaires.

B) Matériel et méthodes

1. Conception de l'étude et contexte

Cette étude prend la forme d'une étude épidémiologique descriptive transversale, qui nous est apparue comme la plus adaptée pour établir notre état des lieux.

Nous avons pour cela décidé de recourir à un auto-questionnaire en ligne, qui présente plusieurs avantages :

- capacité à toucher un grand nombre de médecins
- anonymat d'emblée (moins de pression lors du recueil de données)
- faible coût
- taux de réponse à priori semblable aux autres méthodes

Ces avantages peuvent néanmoins être contrebalancés par des inconvénients, que sont :

- les problèmes d'accessibilité au questionnaire, créant un biais de sélection
- des difficultés d'analyse si le questionnaire présente trop de questions ouvertes
- des difficultés de compréhension ou d'interprétation des questions posées.

Le recueil s'est opéré sur une durée de trois mois (du 7 juin 2019 au 7 septembre 2019). Il a été communiqué à l'Union Régionale des Médecins Libéraux de l'Océan Indien (URML-OI) qui l'a transmis via sa newsletter « thèse Zinfos santé » aux médecins généralistes inscrits de la région Océan Indien, sur les îles de la Réunion et de Mayotte.

Plusieurs relances ont eu lieu à différents moments : à un mois, deux mois, trois mois, et une semaine avant la fin du recueil, afin d'augmenter le nombre de participants.

2. Population

Pour notre étude portant sur les pratiques de prescription des médecins généralistes en médecine de ville, il nous a semblé naturel d'inclure les médecins généralistes libéraux exerçant dans l'Océan Indien, installés ou remplaçants, et d'exclure les autres spécialités médicales.

Les internes en médecine ont également été exclus du questionnaire, car en cours de formation initiale. Ils n'ont pas tous complété la partie gynécologique de leur cursus, ce qui aurait pu biaiser les résultats concernant les jeunes médecins.

Dans le cadre d'un auto-questionnaire en ligne, la base de données la plus complète et la plus accessible est celle fournie par l'URML-OI, qui représente les médecins libéraux de la région Océan Indien (Réunion et Mayotte). Ses missions de participation au Projet Régional de Santé, de promotion de la formation continue, de l'analyse des besoins de santé et des actions dans le domaine des soins (214) en font un interlocuteur de choix pour la diffusion de notre questionnaire.

Bien que cette association ne regroupe pas de façon exhaustive l'ensemble des médecins généralistes de la région, elle offre le moyen le plus pertinent pour contacter un grand nombre de médecins de façon anonyme (puisque nous n'avons pas accès aux courriels des répondants). La randomisation des médecins interrogés n'est toutefois pas envisageable avec ce mode de recueil. Toutefois, cette méthode de contact permet d'atteindre en théorie une plus grande puissance, avec un effectif plus grand de répondants.

3. Variables, sources de données, mesures

Le questionnaire a été élaboré après une recherche bibliographique concernant les aspects physiopathologiques, thérapeutiques, et sociologiques des dysménorrhées primaires. Cette recherche s'est effectuée sur les bases de données « Pubmed », « Cochrane », et « Google Scholar », et a permis de préciser les différents items du questionnaire, notamment sur la vaste question des traitements.

Le questionnaire dans son entièreté est consultable en annexe 1, et se compose de plusieurs parties qui permettent de répondre à nos objectifs primaire et secondaires, mais également d'interpréter avec plus de finesse les résultats.

a) Identité

La partie « identité » du questionnaire relève le sexe, l'âge par tranches d'âges (adaptées aux données 2018 de l'Agence Régionale de Santé (ARS), afin de faciliter l'interprétation), et le degré de formation en gynécologie. Cette partie permet de vérifier la représentativité de notre échantillon à la population étudiée.

b) Dépistage

La partie « dépistage » collige la fréquence estimée du motif de consultation « dysménorrhée primaire » par le médecin, comment ce motif de recours apparaît dans la consultation, et les examens complémentaires pouvant être proposés. Elle vise à préciser

l'aisance auto-estimée du médecin concernant ces douleurs, et le mode de dépistage des dysménorrhées.

c) *Prise en charge*

La partie « prise en charge » évoque les prescriptions médicamenteuses et non-médicamenteuses des médecins généralistes, en première et deuxième intention. Les thérapeutiques développées dans le questionnaire sont exprimées en DCI, avec une liste fixe relevant les thérapeutiques jugées les plus pertinentes selon les différentes recommandations actuelles, et la lecture de la littérature sur le sujet.

Des encarts de textes libres facultatifs ont toutefois été insérés, lorsqu'appropriés, parmi les réponses possibles à certaines questions sur les traitements. Ceci a permis de ne pas être limité par cette liste et de recueillir avec le plus de finesse possible les réponses des médecins.

Enfin, la prescription d'un arrêt de travail et sa durée a été étudiée.

d) *Avis spécialisé*

La partie « avis spécialisé » recueille les motifs de recours à un avis gynécologique (avec une liste fixe et un encart libre) et les modalités de prise d'avis pour ce motif. Elle est présente dans le but d'évaluer avec plus de finesse la maîtrise auto-estimée du sujet, en précisant les raisons qui amènent les généralistes à orienter leurs patientes chez des spécialistes.

e) *Et pour finir*

La partie « et pour finir » collige de façon directe le besoin ressenti en recommandations spécifiques à la médecine générale sur les dysménorrhées primaires essentielles, ainsi que la maîtrise auto-estimée du sujet, par des réponses binaires, sans encarts libres, afin de pouvoir interpréter les réponses.

4. Biais

Il existe plusieurs biais inhérents à notre méthodologie, que nous avons pris en compte en amont de notre étude, pour les prévenir. Certains d'entre eux sont inévitables, et ont été considérés dans l'interprétation des résultats.

L'envoi d'un auto-questionnaire en ligne à une liste de médecins via un organisme, certes institutionnel et reconnu, ne nous a pas permis de randomiser notre échantillon, ni même d'atteindre tous les médecins généralistes de l'Océan Indien. Ce biais de sélection des répondants est un biais dont nous tiendrons compte dans l'interprétation des résultats, et qui a été toléré au vu de la possibilité de recueillir un large échantillon. En effet, un échantillon large attendu permet d'assurer une puissance importante à nos résultats, au vu du nombre de médecins généralistes conséquent qui peuvent être joints par ce moyen.

L'auto-questionnaire en lui-même est une source de biais de mesure à prendre en compte, de par les réponses subjectives qui sont données par les médecins et qui ne correspondent pas forcément à la réalité étudiée.

L'interprétation des questions par les répondants, avec absence de l'investigateur pour corriger celle-ci si elle est erronée, peut également être une source de biais de mesure : le questionnaire a, pour éviter ces écueils, été conçu avec les questions les plus claires et les plus courtes possibles, et avec peu de choix libres afin de pouvoir analyser les données de façon fiable.

5. Analyse statistique

Le recueil des réponses au questionnaire s'est effectué via le logiciel en ligne « Google Forms[®] », permettant un recueil sur internet, et l'exportation des données sous forme de tableau « Excel[®] ».

L'interprétation des données a été réalisée via le logiciel « Excel[®] » et le site internet <https://biostatgv.sentiweb.fr/>, qui propose des outils de calcul en ligne importés du logiciel de statistique « R[®] ». Le seuil de significativité a été fixé avec un risque α de 5%, lors de la recherche de liens statistiques.

6. Critères éthiques

S'agissant d'un questionnaire anonymisé en ligne sans possibilités d'identification, même indirecte des participants, l'étude est donc hors-méthode de référence de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Ainsi, l'avis d'un comité d'éthique n'est pas requis.

C) Résultats

1. Données démographiques

a) Diagramme de flux

A la clôture du recueil de données, nous avons dénombré 73 répondants, sur une période de 3 mois. Le diagramme de flux colligeant les différents éléments émaillant le recueil de données est représenté par la [figure 5](#).

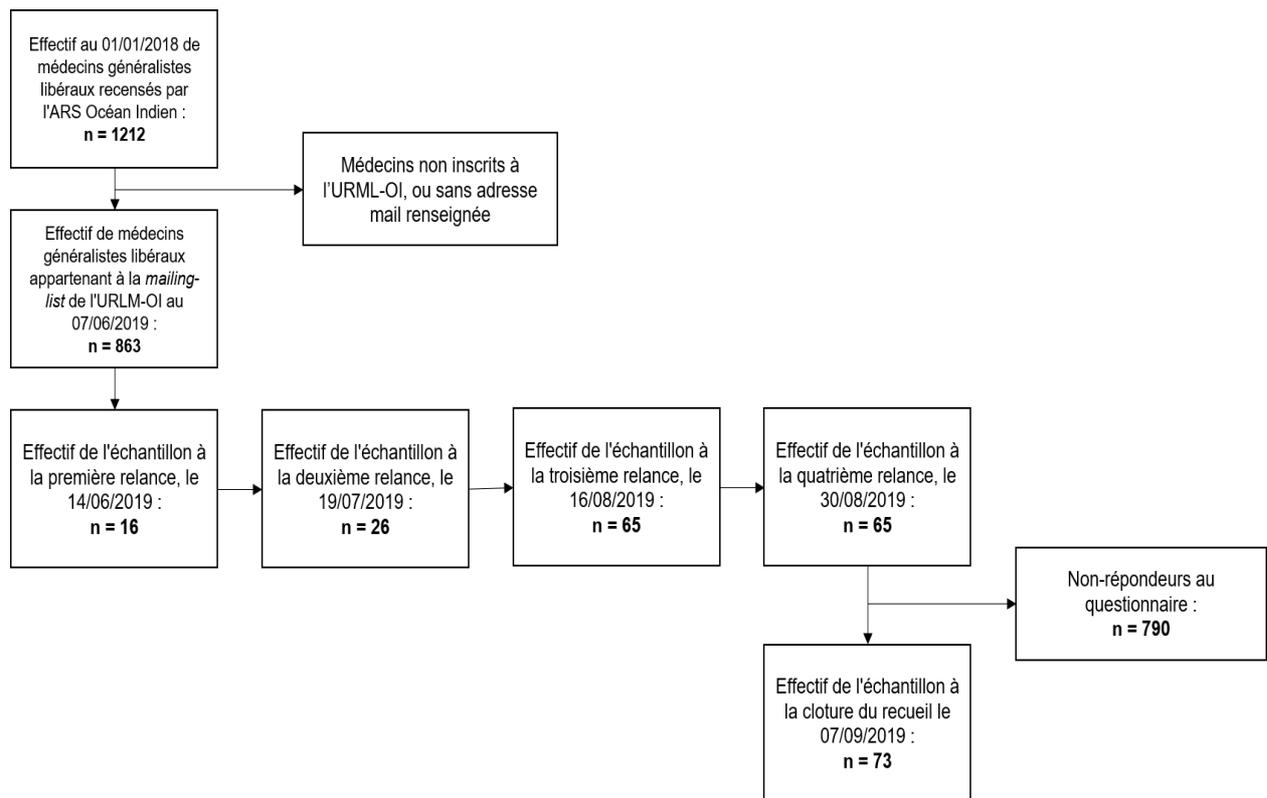


Figure 5 : Diagramme de flux

b) Sexe et âge des participants

Parmi ces participants, il y a 75.3% (n = 55) de femmes et 24.7% (n = 18) d'hommes.

L'âge des participants est résumé dans la [figure 6](#).

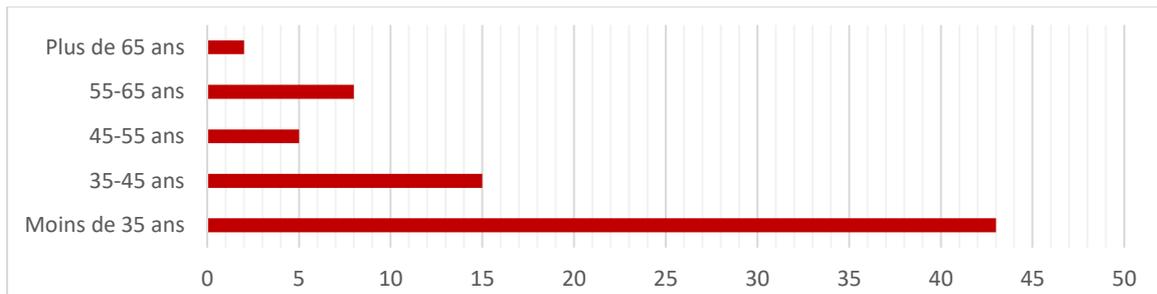


Figure 6 : Âge des participants à l'étude

c) Formation en gynécologie

La formation en gynécologie des médecins ayant répondu à l'étude est principalement constituée d'un stage au cours du deuxième ou troisième cycle des études médicales (n = 48, soit 65.8%), d'un diplôme universitaire (n = 8, soit 11%) ou de formation médicale continue (n = 5, soit 6.8%). 16.4% (n = 12) des interrogés n'avaient pas de formation en gynécologie particulière.

2. Dépistage

Nous nous sommes intéressés à plusieurs variables ayant trait au dépistage. En premier lieu la fréquence estimée par les répondants des cas de dysménorrhées primaires dans leur consultation. Celle-ci est résumée dans la [figure 7](#).

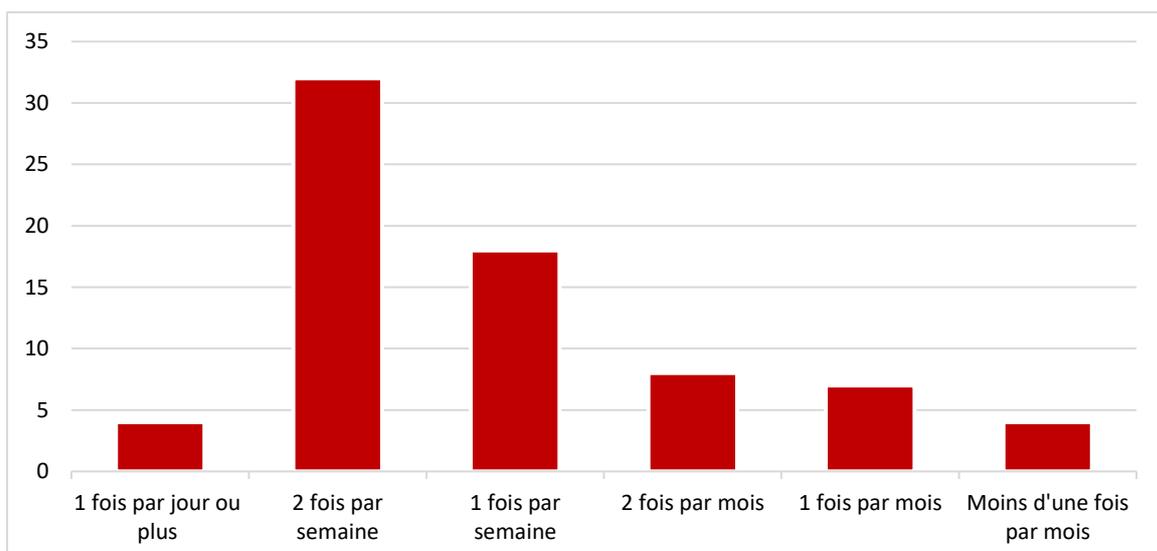


Figure 7 : Fréquence estimée des dysménorrhées primaires en consultation

Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'expression de la douleur elle-même. Le plus souvent (n = 48, soit 65.8% des cas), la douleur est formulée par la patiente elle-même. Cependant dans 16.4% des cas (n = 12), c'est le médecin qui demande à la patiente si elle présente des douleurs lors de ses menstruations.

Enfin, dans 11% des cas (n = 8), la dysménorrhée est exprimée le plus souvent en compagnie d'un accompagnant, et dans 6.8% des cas (n = 5) par l'accompagnant de cette patiente.

Le dépistage de ces douleurs se fait, pour 9.6% (n = 7) des répondants, de façon systématique pour toute femme réglée. Pour 30.1% d'entre eux (n = 22), il se fait de façon orientée, chez des femmes jeunes, en âge d'avoir leurs premières règles. Enfin, 60.3% des médecins interrogés (n = 44) ne dépistent pas ces douleurs et c'est la patiente qui vient consulter pour ce motif.

3. Prise en charge

a) Examens complémentaires

Seuls 16.4% (n = 12) des interrogés réalisent des examens complémentaires de façon systématique en cas de dysménorrhée suspectée primaire.

Lorsque des examens complémentaires sont à prescrire, les examens les plus préconisés étaient l'échographie pelvienne (47.9%, n = 35), le bilan sanguin (34.2%, n = 25), la consultation gynécologique (27.4%, n = 20), et l'IRM pelvienne (9.6%, n = 7).

80.8% (n = 59) des répondants ont déjà eu recours à un avis gynécologique pour ce motif. Parmi ces avis, 96.6% (n = 57) consistent en une orientation vers une consultation de gynécologie, les 3.4% (n = 2) des avis restants se prenant par téléphone. Aucun médecin n'oriente de femme douloureuse vers les urgences gynécologiques pour ce motif.

Enfin, ces demandes d'avis pour dysménorrhée primaire sont motivées principalement pour une dysménorrhée rebelle (pour 83.1%, avec n = 49), ou une dysménorrhée suspectée secondaire (pour 66.1%, n = 39). Cinq médecins (8.5%) requéraient un avis pour une patiente présentant des contre-indications aux traitements habituels, et un médecin (1.7%) demandait un avis pour un retentissement important dans la vie quotidienne.

b) Traitements médicamenteux

Les praticiens devaient choisir selon leur avis la molécule la plus adaptée en première intention pour traiter les dysménorrhées primaires, en l'absence de contre-indications. Les résultats sont résumés dans la [figure 8](#).

Une prescription importante d'AINS en première intention est retrouvée, regroupant 61.6 % (n = 41) des propositions de première intention. Le flurbiprofène est la molécule la plus prescrite de l'échantillon (n = 23, soit 31.5%), suivi par l'ibuprofène en deuxième position. Il existe par ailleurs une diversité des prescriptions en première intention, avec 7 classes thérapeutiques différentes prescrites.

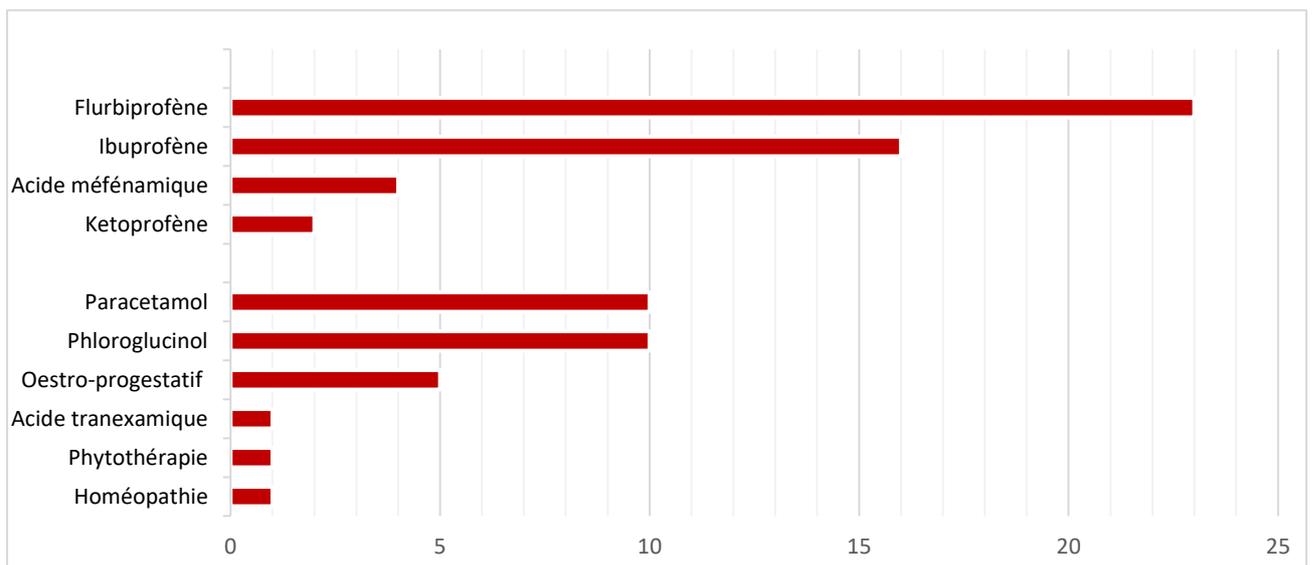


Figure 8 : Traitements médicamenteux proposés en première intention

Lorsque nous demandons aux participants de préciser quelles sont les molécules qu'ils utilisent en deuxième intention ou en association dans la prise en charge des dysménorrhées primaires, une tendance à la prescription de traitements hormonaux est constatée. En effet, 73 des répondants, soit la totalité de l'échantillon, les prescrivent dans ces conditions. Ceci en fait la première classe thérapeutique prescrite en seconde intention ou en association (dont 58.9% (n = 43) de pilule oestro-progestative, 20.5% (n = 15) de pilule progestative en cycle classique et 20.5% (n = 15) de pilule progestative en continu).

Les AINS constituent la deuxième classe thérapeutique prescrite en deuxième intention ou en association (pour 75.3% de l'échantillon, soit n = 55), dont l'ibuprofène (n = 17) et le flurbiprofène (n = 16) qui sont les deux principales spécialités considérées. Le

paracétamol (n = 32) et le phoroglucinol (n = 28) sont des alternatives également prescrites de façon fréquente.

En marge de ces tendances, notons la prescription de phytothérapie dans certains cas (n = 2) et celle de tramadol (n = 9).

La figure 9 résume l'ensemble des données relevées sur la question des traitements considérés en deuxième intention, ou en association.

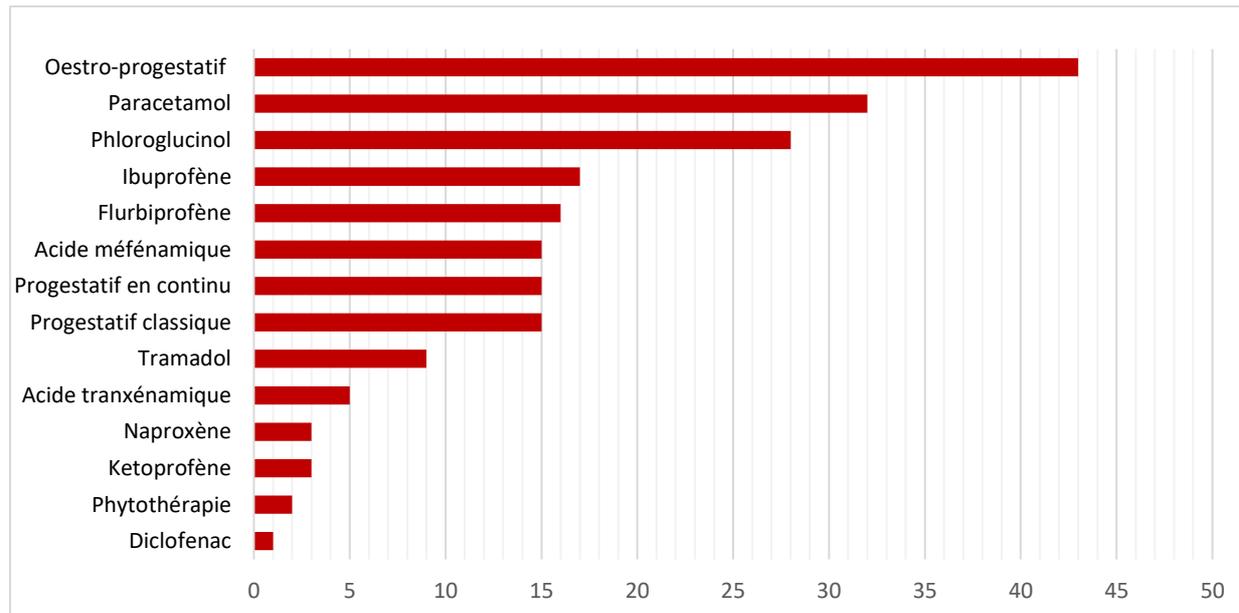


Figure 9 : Traitements considérés en deuxième intention

c) Traitements non médicamenteux et dispositifs médicaux

La prise en charge non-médicamenteuse a été par la suite étudiée, en incluant différentes thérapeutiques non médicamenteuses et dispositifs médicaux. Les réponses données sont représentées par la figure 10.

La chaleur topique est la thérapeutique la plus représentée (pour 52 % de l'échantillon, n = 38), ainsi que le repos (n = 25 soit 34.2 %). Quatorze de ces repos (soit 19.2% de l'échantillon) sont accompagnés d'une proposition d'arrêt de travail par le médecin.

Au sujet des autres thérapeutiques étudiées, viennent dans un ordre décroissant : le DIU hormonal (n= 15, 20.5%), l'activité physique (n = 13, 17.8%), l'acupuncture (n = 10, 13.7%), les manipulations ostéopathiques (n = 4, 5.5%), le DIU au cuivre (n = 4, 5.5%), les

régimes alimentaires ou compléments alimentaires qui représentent 6 réponses (n = 3 soit 4.1% pour chacun d'entre eux). Enfin, un répondant (1.4%) proposait le magnétisme associé à l'*emotional freedom technique* (EFT).

Par ailleurs, cinq répondants (6.8%) ne proposent aucune alternative non-médicamenteuse.

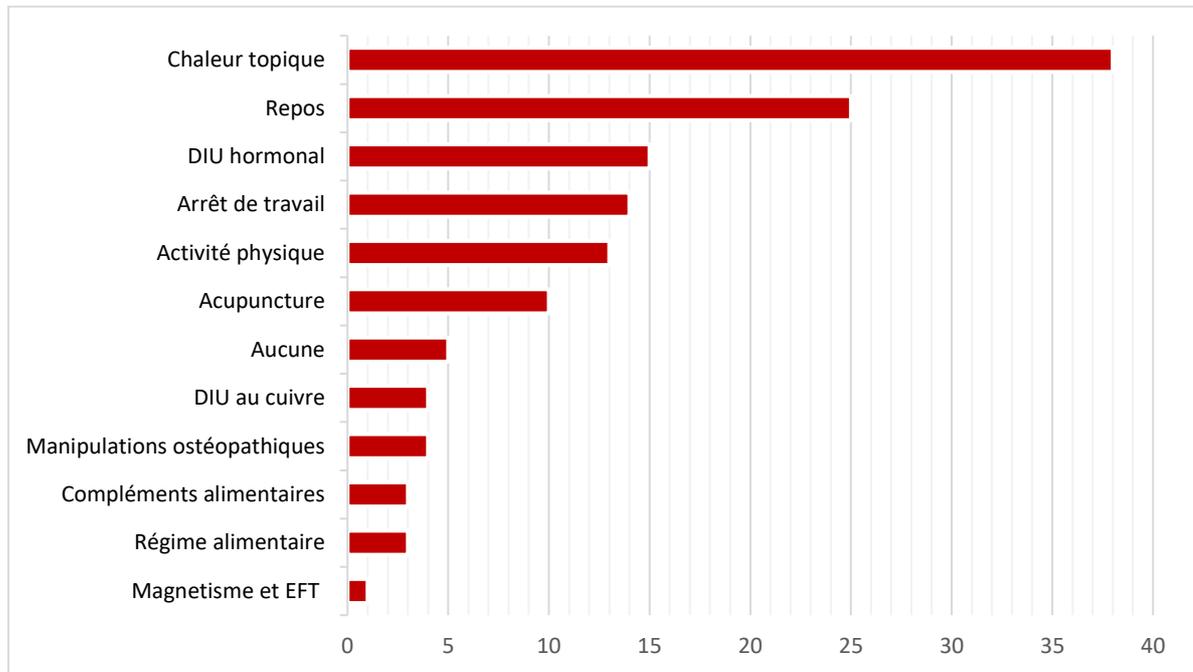


Figure 10 : Prise en charge non-médicamenteuses

L'arrêt de travail a fait l'objet d'une question spécifique afin d'en préciser la durée : il s'étend en moyenne sur 1.32 jours dans l'échantillon testé. Il est à noter que 21.9% (n = 16) des médecins de l'échantillon n'en prescrivent pas habituellement. Les prescriptions d'arrêt de travail pour dysménorrhée primaire dans notre échantillon sont colligées dans le tableau 5.

Durée de l'arrêt de travail (jours)	Fréquence (% de médecins interrogés)
0	21.9 %
1	41.1 %
2	20.5 %
3	15.1 %
4	1.4 %

Tableau 5 : Prescriptions d'arrêt de travail

d) Auto-estimation des connaissances

Une estimation du degré de maîtrise a été menée via deux questions.

La première porte sur la distinction de la consultation pour dysménorrhée primaire en une consultation « facile » ou « difficile » ; 71.2% (n = 52) des médecins considèrent qu'il s'agit d'une consultation facile.

En deuxième lieu, la question de la pertinence pour la pratique d'un référentiel de médecine générale sur les dysménorrhées primaires est posée. 89% (n = 65) des répondants estiment qu'un tel document serait bénéfique pour leur pratique.

D) Discussion

Les dysménorrhées primaires représentent une forte prévalence dans la population avec un impact important sur la qualité de vie (76).

Notre étude, qui s'intéresse aux pratiques de prescriptions des médecins généralistes libéraux dans cette problématique, retrouve un échantillon plus jeune et plus féminin que la population de médecins comptabilisée par l'ARS de l'Océan Indien en 2018.

Par ailleurs, ce travail relève des pratiques de prescriptions variées : jusqu'à 7 classes thérapeutiques différentes sont proposées en première intention, ce chiffre montant jusqu'à 19 en incluant les thérapeutiques proposées en association, en seconde intention, et les traitements non médicamenteux. Les AINS et la contraception orale sont les thérapeutiques médicamenteuses les plus prescrites, alors que la chaleur topique et le repos sont les alternatives non médicamenteuses les plus fréquemment proposées. Le repos se sanctionne pour près d'une patiente sur cinq par un arrêt de travail.

Le besoin ressenti en recommandations des sociétés savantes par les médecins interrogés pour cette problématique, dans le cadre de la médecine générale, est important (pour 89% d'entre eux). Toutefois, dans la pratique courante, ce type de consultations paraît « facile » pour une majorité de généralistes interrogés (71.2%).

1. Représentativité de l'échantillon

L'échantillon interrogé diffère nettement de la population des 1212 médecins généralistes libéraux de l'Océan Indien, recensés par les données de 2018 provenant de l'ARS (215).

En premier lieu, le ratio homme/femme n'est pas respecté. Il y a 39% de femmes médecins généralistes dans l'Océan Indien (215) contre 75.3% dans notre échantillon. Cette non-représentativité est confirmée statistiquement par le test exact de Fischer (intervalle de confiance (IC) = [2.7458 ; 8.832], $p = 9.66$).

Par ailleurs, l'âge des participants est également non corrélé ; les moins de 35 ans représentent en 2018 10% des médecins généralistes (215), contre 58.9% des répondants au questionnaire. L'échantillon n'est donc pas représentatif statistiquement parlant sur ce point (avec un test exact de Fischer retrouvant un IC = [3.7662 ; 9.1405], $p = 1.58$). Sur les tranches d'âges supérieures, cette différence statistique se retrouve également.

D'autre part, notre échantillon est de petite taille, diminuant grandement les possibilités d'extrapolation des résultats, en représentant 6.02% de la population des médecins généralistes libéraux de l'Océan Indien.

Ces biais de sélection altèrent la représentativité de l'échantillon et peuvent être liés à différents aspects.

D'une part, les jeunes médecins ont probablement un contact facilité avec l'informatique, qui les rend plus à même de répondre à des questionnaires en ligne.

D'autre part, les professionnels ne sont pas forcément tous sensibilisés de manière égale à la thématique développée. La formation des médecins généralistes est parfois hétérogène : il existe en effet plusieurs profils, en termes de formation gynécologique. Dans notre échantillon, 65.8% des répondants avaient pu effectuer un stage en gynécologie durant leur formation initiale. Cette formation initiale en gynécologie, bien représentée dans notre échantillon, et conjointe à l'âge jeune de nos répondants, peut s'expliquer par la réforme de l'internat de 2004. Ces jeunes médecins, mieux avertis sur les problématiques gynécologiques que leurs aînés, étaient alors plus prompts à répondre à notre questionnaire. Pour des raisons de vécu personnel et d'appropriation du sujet, les femmes, largement représentées aussi dans notre étude, ont également pu s'intéresser plus facilement que leurs homologues masculins.

Par ailleurs, la diffusion d'un auto-questionnaire en ligne via la newsletter de l'URML-OI, de laquelle ses membres peuvent se désabonner ou peuvent procurer une adresse mail inactive, n'a pas permis un recueil randomisé des médecins pour cette étude. La forme même de l'auto-questionnaire, libre et anonyme, n'a pas permis de sélectionner les individus au hasard de façon à obtenir un échantillon représentatif, mais uniquement de colliger les réponses des médecins désirant répondre à ce type de travail.

Enfin, la période choisie pour ce questionnaire correspond à celle des vacances scolaires, ce qui a pu influencer la démographie des répondants, et est visible sur le diagramme de flux (figure 5) par une stagnation du recueil des données pendant le mois d'août. Pendant cette période, les médecins installés ont certainement posé des congés et ont recruté des médecins remplaçants, souvent plus jeunes (216). Certains de ces médecins remplaçants n'ont peut-être pas eu accès à notre questionnaire, n'ayant pas accès aux courriels du praticien remplacé, ou, venant d'une autre région, ne se sont pas sentis légitimes pour répondre à un appel concernant les médecins de l'Océan Indien.

Il est par ailleurs important de noter que l'exercice libéral est faible à Mayotte (20 médecins généralistes sur les 1212 inscrits au Conseil de l'Ordre de la région Océan Indien en 2018 (215)). Bien que l'étude porte sur les médecins généralistes de la zone Océan Indien, les participants sont probablement quasi-exclusivement des praticiens exerçant à la Réunion. Les médecins exerçant à Mayotte peuvent toutefois aussi être surreprésentés, vu la faible taille

de l'échantillon. Ceci diminue encore la fiabilité de la représentativité de notre échantillon, et donc de l'extrapolation de ces résultats sur l'ensemble de la région Océan Indien.

2. Prise en charge des dysménorrhées primaires

a) Représentations sociales et dépistage

Dans le cadre de leur prise en charge, le dépistage des dysménorrhées primaires n'est pas formellement codifié par la revue de la littérature, ni dans les recommandations de bonnes pratiques.

Les médecins interrogés ont une estimation relativement faible de ce motif de consultation, qui représente pour 50.8% d'entre eux moins de deux consultations par semaine. L'Observatoire de Médecine Générale (OMG), dont les dernières données publiques datent de 2009, a colligé en métropole les motifs de consultation les plus fréquents en médecine générale pour la population féminine. La cotation « dysménorrhée » semble être largement sous-évaluée par rapport à la prévalence réelle de la maladie, représentant 0.16% des consultations de 2009. Cependant, la même année, 7.31% des femmes ont consulté pour « contraception », 4.67% pour « plaintes abdominales », 5.34% pour « douleur non caractéristique ». Ces mots-clés peuvent se rapporter indirectement à des dysménorrhées, expliquant un biais probable de recueil de ces motifs de consultation, mais l'évaluation précise du recours aux soins reste difficile à interpréter et à comparer avec ces données (217).

Ces informations concordent toutefois avec les données de la littérature, qui soulignent à quel point les dysménorrhées primaires ne sont que peu fréquemment prises en charge par un médecin généraliste. Ceci fait suspecter une sous-évaluation générale de la prévalence de ce motif de consultation, d'autant plus qu'un recours médical est loin d'être systématique.

En comparaison, les données relevées en France métropolitaine estiment la prévalence des dysménorrhées primaires à 48% chez les femmes réglées. Il est à noter toutefois que l'étude « Constances » (76), dont proviennent ces données, décrit qu'être originaire d'un territoire ultramarin ou d'Afrique subsaharienne est un facteur de risque de dysménorrhée primaire, ce qui fait suspecter une prévalence plus élevée encore à la Réunion ou à Mayotte qu'en métropole, au vu de la composition ethnique de ces populations. Dans une même logique, la population de l'Océan Indien présente un autre facteur de risque des dysménorrhées primaires : la jeunesse (218).

Ces trois facteurs (recours aux soins, origine ethnique et âge) sont des éléments faisant suspecter une sous-évaluation générale de la prévalence de ces douleurs (et donc de leur retentissement) dans la population de l'Océan Indien par rapport à la population nationale. Ceci souligne la pertinence d'une stratégie de dépistage et d'information sur les douleurs menstruelles.

D'autre part, 39.7% des praticiens interrogés dépistent spontanément ces douleurs chez les femmes réglées, le reste des consultations se faisant sur une plainte émanant explicitement de la patiente. En termes de dépistage actif du médecin, ces informations sont toutefois difficiles à extrapoler au vu de l'absence d'études similaires, à notre connaissance. Elles font cependant écho aux représentations sociales associées aux menstruations. Celles-ci rapportent qu'il est « normal » d'avoir mal pendant ses règles, pour les patientes mais même parfois de l'avis de soignants (5), et cela peut expliquer le taux de dépistage actif relativement faible de la part des médecins. Au vu du retentissement fréquent de ces douleurs sur la qualité de vie, il semble pertinent de noter que moins de la moitié des médecins généralistes de notre échantillon qui interrogent expressément leurs patientes sur la présence de ces symptômes. La réalisation d'études qualitatives sur ce dernier point permettrait de comprendre les réticences des médecins à dépister ces douleurs, et à évaluer leur discours et leurs ressentis relatifs à des consultations pour ce sujet parfois tabou.

Le recours au médecin généraliste par ces patientes douloureuses étant faible, il semble d'autant plus important de procéder à un dépistage actif de ces douleurs afin de proposer des solutions thérapeutiques efficaces, parfois insoupçonnées des patientes, et d'encadrer la prise d'antalgiques pour prévenir les effets indésirables.

b) AINS et pilule, mais pas que

1. Une grande diversité

L'étude bibliographie menée préalablement à la réalisation du questionnaire démontre la grande diversité des thérapeutiques envisagées par les différents auteurs, pour le traitement des dysménorrhées primaires. Cette diversité se retrouve à l'issue du recueil de données en Océan Indien, avec des réponses très disparates : jusqu'à 7 classes thérapeutiques différentes sont considérées par les médecins en première intention, hors contre-indication. En incluant les médicaments utilisés en association ou en seconde intention, ainsi que les thérapeutiques non-médicamenteuses, jusqu'à 19 classes différentes de traitements ont été proposées par les participants.

Ceci montre bien l'extrême hétérogénéité des thérapeutiques proposées, peut-être liée à une formation lacunaire des futurs médecins en la matière, et à une absence de référentiel de médecine générale ne permettant pas la formation continue pour les praticiens plus âgés. Les médecins proposent des thérapeutiques au regard de leur expérience et de leur lecture de la littérature sur le sujet, et non à l'aune de recommandations des sociétés savantes encadrant leur profession. Il y a donc une possible sensation d'isolement du médecin vis-à-vis de cette problématique, et il peut se sentir désemparé au moment de rédiger l'ordonnance.

Les principales tendances en termes de traitements médicamenteux restent l'utilisation des AINS et de la contraception hormonale, combinée ou non. En dehors de ces thérapeutiques reconnues, d'autres molécules dont le paracétamol ou le phoroglucinol sont fréquemment citées, médicaments de première intention facilement accessibles, comportant peu de contre-indications, et aux effets indésirables considérés comme peu fréquents.

2. AINS et paracétamol

A propos des antalgiques de pallier I et II, la forte prévalence de la dysménorrhée primaire et le faible recours au praticien pour ces douleurs peuvent augmenter sensiblement le risque d'effets indésirables. En effet, un risque de surdosage avec des conséquences potentiellement graves (notamment les risques liés aux effets indésirables des AINS, ou au surdosage en paracétamol) n'est pas négligeable pour ces patientes régulièrement douloureuses tout au long de leur vie, parfois de façon très sévère, et promptes à l'automédication non encadrée. Le rôle du médecin et du pharmacien d'officine pour encadrer ces prises reste vital, afin de prendre ces médicaments à dose efficace, tout en prévenant les effets indésirables.

Une thèse d'exercice réalisée à la Réunion en 2014 (219) relevait un taux d'automédication de 60% sur un échantillon de 666 personnes, et 8% de ces patients avaient subis des effets secondaires suite à leur prise, majoritairement des spécialités contenant des AINS ou du paracétamol. Ces données font écho au souhait émis par l'ANSM d'un retrait de ces médicaments de la vente libre en pharmacie d'ici janvier 2020, ainsi que l'introduction de notices sur les dangers du surdosage sur les conditionnements de ceux-ci (212) : cette action reflète l'ampleur des risques auxquels ces femmes peuvent être exposées.

3. Contraception orale

La prescription de contraception orale n'est également pas exempte de risques. Bien qu'efficace sur les douleurs dans la littérature, la balance bénéfice/risque à long terme d'une

prescription de contraception orale, notamment oestroprogestative, n'a pas été évaluée dans cette indication. En effet, les études réalisées dans le cadre des dysménorrhées primaires analysent des durées de traitement sur quelques cycles, soit plusieurs mois, mais ne prennent pas en compte cette temporalité.

Plusieurs études ont pourtant décrit les risques d'une prise de contraceptifs au long cours, ne concluant pas systématiquement à une mortalité générale plus élevée, mais relevant des liens nets avec des causes de décès imputables au traitement, notamment par cancer du sein et suicide, et un risque de mort violente plus élevé (220,221). Ceci souligne l'importance d'une prescription adaptée, car ces traitements sont loin d'être anodins et nécessitent une évaluation correcte de leur balance bénéfice/risque, du terrain des patientes, mais aussi de leurs représentations de ce type de médicaments.

La prescription de pilule doit en effet, d'après la HAS, s'accompagner d'une consultation dédiée, du fait des diverses contre-indications et risques médicaux encourus, mais également en raison de la nécessité d'évaluer le vécu et les choix de vie des patientes (222). Une telle consultation semble peu adaptée à certains contextes de dysménorrhée primaire, chez une patiente qui n'a pas forcément envisagé sa vie sexuelle, son désir de grossesse, ou ne consulte pas pour une demande de contraception, mais bien pour soulager sa douleur.

Par ailleurs, la prescription de pilule contraceptive, pourtant préconisée par la totalité des médecins interrogés, est en recul. Même si la pilule reste le moyen contraceptif le plus utilisé en France, de fait, les femmes l'utilisent de moins en moins. Cette évolution serait associée au procès, en 2012, qu'une jeune utilisatrice d'oestroprogestatif de 3^e génération a intenté contre le laboratoire pharmaceutique fabriquant cette contraception, suite à un accident thrombo-embolique. Les utilisatrices marquent une tendance, depuis cette date, à se tourner progressivement vers les DIU et autres méthodes de contraception (223), principalement car elles estiment que la pilule présente des risques pour la santé, mais aussi car les contraintes de prise sont trop gênantes (224).

Les alternatives en termes de traitements hormonaux pour les dysménorrhées primaires pourraient bénéficier de nouvelles études plus rigoureuses, afin que les médecins puissent s'adapter et proposer une solution plus appropriée face à cette nouvelle orientation.

4. Les autres traitements

En marge de ces grandes tendances, l'emploi de certaines thérapeutiques particulières sont à noter.

Ainsi, l'utilisation d'acide tranéxamique en association pour 5.5% des médecins, bien qu'interrogés sur le traitement de la douleur, témoigne de la fréquence des ménorragies associées à ces dysménorrhées.

Pour 12.3% de l'échantillon, le tramadol est une option valable dans le traitement des dysménorrhées primaires. La prescription de cet opioïde faible, utilisé généralement en cas d'échec d'un pallier I (AINS ou paracétamol) ou de douleurs d'emblée conséquentes, fait transparaître l'intensité des symptômes auxquels les médecins sont parfois confrontés.

La phytothérapie a également été proposée par quelques médecins. Cette évaluation porte sur des médecins exerçant dans une région où la médecine traditionnelle fait appel à la phytothérapie que sont les « tisanes ». Au sein de l'échantillon interrogé, une utilisation mineure de ces thérapeutiques est décrite. Celles-ci n'ont, à notre connaissance, pas été évaluées dans cette indication. Cependant, l'usage de phytothérapie relativement fréquent par la population réunionnaise (jusqu'à 12%) (219), n'est pas relayé par les pratiques médicales au vu de leur faible prescription par les médecins. Il n'est toutefois pas à exclure que dans notre échantillon de petite taille, le nombre de médecins ayant des compétences en phytothérapie soit faible.

Les thérapeutiques non médicamenteuses font largement appel à la chaleur topique et au repos. Ces deux principales propositions sont décrites dans la littérature comme facilement acceptées par les patientes (113). La prescription de DIU hormonal, d'acupuncture ou d'activité physique sont également largement représentées. Les manipulations ostéopathiques, un régime alimentaire ou des compléments alimentaires particuliers sont plus rarement préconisés.

Le grand nombre de thérapies non-médicamenteuses proposées par les médecins fait écho une fois de plus à la diversité des traitements disponibles dans l'arsenal thérapeutique. Il est à noter que la présence d'un texte libre a permis à 7% des praticiens interrogés de préciser qu'ils ne considèrent aucun traitement non-médicamenteux dans la prise en charge des dysménorrhées.

Par ailleurs, le repos se sanctionne fréquemment d'un arrêt de travail, prescrit par 19.2% de l'échantillon interrogé. Bien que de courte durée (en moyenne 1.32 jour), il traduit le retentissement professionnel et scolaire que peuvent induire ces dysménorrhées, les extrêmes de prescriptions allant jusqu'à quatre jours d'arrêt. L'un des praticiens interrogés a également évoqué le retentissement important sur la qualité de vie comme un motif de recours à un spécialiste. Ces données sont en accord avec la littérature, qui relève un retentissement

important de ces douleurs sur les activités journalières et la qualité de vie pour les patientes, mais également un retentissement économique important avec absentéisme, matérialisé en France par la prescription d'arrêts de travail par les médecins généralistes.

c) Une situation d'ambivalence

Les deux dernières questions abordées dans l'étude ont pour objectif d'explorer brièvement le degré de certitude des médecins interrogés dans leurs préconisations concernant les dysménorrhées primaires.

Une certaine ambivalence transparait sur les deux questions ayant trait à ce sujet. D'une part, les médecins considèrent majoritairement (71.2%) la gestion d'une consultation pour dysménorrhée primaire comme « facile », mais d'autre part ils semblent considérer, en majorité également, qu'un référentiel dédié à la médecine générale pour ce motif de consultation serait bénéfique pour leur pratique quotidienne (89%).

En effet, l'interrogatoire et l'examen clinique rassurants, l'absence d'organocité sous-jacente, l'évolution simple de ces symptômes, ainsi que la représentation des dysménorrhées primaires comme un phénomène « normal », en font une pathologie d'allure bénigne, a priori simple à prendre en charge. Cependant l'absence de référentiel en médecine générale retire au médecin le soutien nécessaire pour mener ce type de consultation à bien, à jauger des traitements les plus sûrs en termes de balance bénéfique/risque, et finalement le prive d'un consensus pouvant l'aider à prendre des décisions collégialement reconnues.

Cette ambivalence semble renforcée par la précision d'un médecin, à la question des thérapeutiques non-médicamenteuses. Il ne proposait aucune thérapie non-médicamenteuse, en ajoutant en encart libre que cela « dépassait ses compétences ». De la même façon, le recours à un avis spécialisé (pour 80.8% des interrogés) est demandé pour 83.1 % des répondants lorsque la dysménorrhée est rebelle aux traitements proposés par le généraliste.

Des recommandations de bonnes pratiques sur le sujet pourraient permettre d'éviter un recours à un deuxième intervenant, en offrant une information et une conduite à tenir aux médecins généralistes les moins à l'aise sur ces diagnostics. Elles seraient, enfin, un moyen de renforcer le lien entre le médecin et sa patientèle, d'aborder des sujets touchant à l'intime, et en permettant aux patientes douloureuses d'être prises en charge et soulagées de leurs douleurs.

Cette ambivalence est peut-être causée en partie par l'abondance d'études existant sur cette thématique, notamment au niveau thérapeutique, sans que les revues systématiques, les méta-analyses ou les recommandations de bonnes pratiques puissent conclure à une

conduite à tenir claire. La grande diversité des prises en charge proposées par les médecins interrogés dans ce travail, au-delà des grandes tendances que sont la prescription d'AINS, de traitements hormonaux, et de chaleur topique, est potentiellement un reflet de la liberté de prescription et de la diversité des patients rencontrés en médecine générale, mais également d'un manque de lignes directrices de la part de la recherche clinique et des sociétés savantes qui en synthétisent les résultats.

E) Conclusion

Les dysménorrhées primaires sont une pathologie fréquente, invalidante, accessible à de nombreux traitements dont notamment les contraceptifs et les AINS, d'après les médecins interrogés. Bien que non-représentatifs de la population médicale de l'Océan Indien, leurs réponses relaient, au-delà des grandes tendances, la vaste diversité des traitements étudiés dans la littérature, qui sont également prescrits dans des situations quotidiennes.

Une certaine ambivalence transparait par ailleurs dans ce travail, qui décrit des médecins demandant régulièrement des avis spécialisés, en demande d'un référentiel de médecine générale, mais qui estiment cette situation en consultation comme « facile ».

Ce travail en appelle, bien entendu, d'autres. De nombreuses études sont à réaliser sur ce vaste sujet, que cela soit en termes de dépistage, de thérapeutique, d'information aux patientes, mais également en termes de retentissement individuel ou économique, voire sociétal.

Concernant l'Océan Indien, une étude épidémiologique descriptive serait déjà une avancée, dans des sociétés culturellement et démographiquement différentes de la France métropolitaine, et dont les populations sont plus à risque de subir ces douleurs. Une étude qualitative pour explorer les représentations des médecins et des patientes sur ces sujets pourrait également être réalisée. De ces deux axes émergerait alors une meilleure compréhension des déterminants du recours aux soins pour ces douleurs, et une meilleure prise en charge de ces patientes.

Ceci pourrait engendrer des actions de santé publique, ayant pour objectif une diminution des effets indésirables des traitements via une réduction de l'automédication et une information adaptée des populations et des soignants sur ces sujets, mais aussi et surtout *in fine* une diminution des douleurs et du retentissement sur la qualité de vie. L'impact dans l'économie et l'enseignement pourrait même en être affecté. Ainsi, l'évaluation de ces actions, comme par exemple des séances d'interventions dans les lieux d'enseignement, méthode prometteuse pour améliorer le recours aux soins, pourrait confirmer l'important bénéfice pour ces patientes.

Enfin, l'élaboration d'un référentiel de médecine générale pour la prise en charge des dysménorrhées primaires permettrait de clarifier la place des diverses molécules composant le large éventail thérapeutique disponible. Il pourrait également introduire des notions sur la fréquence et le retentissement de ces douleurs et sur les objectifs d'une consultation pour dysménorrhée primaire, sensibilisant le corps médical à l'importance de ces enjeux. Il pourrait

également bénéficié au lien qui unit médecin et patient, en apportant des indications sur les informations à donner et à prendre, sur des sujets touchant à l'intime et au tabou, et permettant d'explorer avec plus de finesse ces thèmes parfois sensibles, en partant d'un angle médical.

Ce sujet, largement sous-exploré, mérite qu'on lui porte un intérêt particulier. Nos représentations sociales ont tendance à nous faire minimiser ses enjeux, que la littérature nous enjoint pourtant à prendre au sérieux. Il semblerait que malgré des siècles de progrès médicaux, encore aujourd'hui, il est possible d'améliorer grandement la qualité de vie de nombreuses personnes avec des moyens très accessibles : dépistage, information, enseignement. L'omnipraticien, spécialiste du premier recours et des pathologies à forte prévalence, semble être le meilleur maillon du système de soin pour amorcer cette amélioration.

Annexe

Annexe 1 : Questionnaire

Identité					
Vous êtes :	Un homme			Une femme	
Votre tranche d'âge :	Moins de 35 ans	35 – 45 ans	45 – 55 ans	55 – 65 ans	Plus de 65 ans
Votre formation en gynécologie :	Aucune	Stage pendant l'externat ou l'internat	Diplôme universitaire	Formation médicale continue	

Dépistage							
A quelle fréquence estimez-vous ce motif de consultation :	1 fois par jour ou plus	2 fois par semaine	1 fois par semaine	2 fois par mois	1 fois par mois	Moins d'une fois par mois	
La consultation pour « dysménorrhée primaire » se déroule suite à :	Un dépistage systématique, chez toute femme réglée, au moins une fois		Un dépistage orienté, chez les jeunes filles ou adolescentes en âge d'avoir leurs premières règles		Sur une déclaration spontanée de la patiente		Jamais
La dysménorrhée est-elle le plus souvent formulée :	Spontanément, par la patiente seule		Spontanément, par la patiente en présence d'un accompagnant		Spontanément, par un des accompagnants de la patiente		Après une question de la part du médecin
Réalisez-vous un ou des examens complémentaires dans le cadre d'une dysménorrhée suspectée primaire :	Systématiquement			Jamais en première intention			
Si oui, quel type d'examen(s) complémentaire (s) proposez-vous (plusieurs choix possibles) :	Bilan sanguin	Echographie pelvienne	IRM pelvienne	Aucun en première intention		<i>Texte libre</i>	

Prise en charge

Quel traitement prescrivez-vous en première intention dans cette indication, hors cas particuliers et en l'absence de contre-indication ?	Acide méfénamique	Acide tranxénamique	Aromathérapie	Aspirine	Diclofenac	Flurbiprofène					
	Homéopathie	Ibuprofène	Kétoprofène	Naproxène	Paracétamol	Phloroglucinol					
	Phytothérapie	Pilule oestro-progestative	Pilule progestative	Pilule progestative en continu	Tocolytiques (inhibiteurs calciques, bêta-2-mimétiques, atosiban)	Tramadol					
Quels sont les traitements que vous utilisez en pratique courante en deuxième intention, en association, ou en cas de contre-indications (plusieurs réponses possibles) ?	Acide méfénamique	Acide tranxénamique	Aromathérapie	Aspirine	Diclofenac	Flurbiprofène		<i>Texte libre</i>			
	Homéopathie	Ibuprofène	Kétoprofène	Naproxène	Paracétamol	Phloroglucinol					
	Phytothérapie	Pilule oestro-progestative	Pilule progestative	Pilule progestative en continu	Tocolytiques (inhibiteurs calciques, bêta-2-mimétiques, atosiban)	Tramadol					
Quelle autre prise en charge non-médicamenteuse proposez-vous, hors contre-indications :	Acupuncture	Activité physique	Arrêt de travail	Chaleur topique	Compléments (vitamines, oligo-éléments, herbes traditionnelles, infusions)		Dispositif intra-utérin au cuivre				
	Dispositif intra-utérin hormonal	Manipulations ostéopathiques	Régime alimentaire	Repos	TENS (neurostimulation transcutanée à visée antalgique)		<i>Texte libre</i>				
Si vous prescrivez un arrêt de travail, quelle est la durée de celui-ci ? (Si jamais d'arrêt, cochez 0, et si plus de 10 jours, cochez 10)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Avis spécialisé

Avez-vous déjà eu recours à un avis gynécologique pour ce motif ?	Oui		Non	
S'agit-il d'un avis ...	Téléphonique	Consultation gynécologique en cabinet		Consultation gynécologique aux urgences
Pour quelle raison ?	Dysménorrhée suspecte d'être secondaire	Dysménorrhée rebelle	Contre-indications aux traitements habituels	<i>Texte libre</i>

Pour finir

Percevez-vous la prise en charge d'une dysménorrhée primaire comme difficile ou facile ?	Facile		Difficile	
Enfin, estimez-vous qu'un référentiel de médecine générale serait bénéfique pour votre pratique ?	Oui		Non	

Références

1. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Soliman NA, Soliman R, El Kholy M. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country. *Acta Biomed.* 16 2017;87(3):233-46.
2. Armour M, Parry K, Al-Dabbas MA, Curry C, Holmes K, MacMillan F, et al. Self-care strategies and sources of knowledge on menstruation in 12,526 young women with dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2019;14(7):e0220103.
3. Hillen TI, Grbavac SL, Johnston PJ, Straton JA, Keogh JM. Primary dysmenorrhea in young Western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment. *J Adolesc Health.* juill 1999;25(1):40-5.
4. Burnett MA, Antao V, Black A, Feldman K, Grenville A, Lea R, et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* août 2005;27(8):765-70.
5. Lauret L, Jouanolou C. Exploration des déterminants du retard diagnostique de l'endométriose, à partir de l'expérience vécue des femmes [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences médicales Rangueil; 2017.
6. Chen CX, Draucker CB, Carpenter JS. What women say about their dysmenorrhea: a qualitative thematic analysis. *BMC Womens Health [Internet].* 2 mars 2018;18.
7. Ghaderi F, Asghari Jafarabadi M, Mohseni Bandpei MA. Dysmenorrhea and self-care strategies in Iranian female students: a regression modeling of pain severity and underlying factors. *Int J Adolesc Med Health.* 18 juill 2016;29(6).
8. Jung H-S, Lee J. The effectiveness of an educational intervention on proper analgesic use for dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2013;170(2):480-6.
9. Tang J, Xu H. [Analysis of self-management education on improving the symptoms of female college students with primary dysmenorrhea in Shaoyang]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* avr 2016;41(4):434-9.
10. J. Berkley K. Primary Dysmenorrhea: An Urgent Mandate - IASP. *Pain: Clinical Updates [Internet].* oct 2013;21(3).
11. Définitions : tabou - Dictionnaire de français Larousse.
12. Célérier M-C. Le sang menstruel. *Champ psychosomatique.* 2005;no 40(4):25-37.
13. Le Naour J-Y, Valenti C. Du sang et des femmes. Histoire médicale de la menstruation à la Belle Époque. *Clio Femmes, Genre, Histoire.* 1 nov 2001;(14):207-29.
14. Audouard C. Histoire de règles: entre religion et médecine. CEFA; 2010. 9 p.
15. Strange J-M. Menstrual fictions: languages of medicine and menstruation, c. 1850–1930. *Women's History Review.* 1 sept 2000;9(3):607-28.
16. Bhartiya A. Menstruation, Religion and Society. *International Journal of Social Science and Humanity.* 2013;523-7.

17. Buckley T, Gottlieb A. *Blood Magic: The Anthropology of Menstruation*. University of California Press; 1988. 346 p.
18. Miramon C de. *La fin d'un tabou? L'interdiction de communier pour la femme menstruée au Moyen Âge. Le cas du XIIe siècle*. 1999
19. Houseman M. Des rituels contemporains de première menstruation. 2010;40(1):57-66.
20. Vinel V. *Mémoires de sang : transmission et silences autour des menstrues (France urbaine)* [Internet]. 2008
21. Nader M. *Les enjeux de la suppression hormonale des menstruations : une analyse des discours de professionnels de la santé* [Internet]. 2007
22. Sanabria E. Pourquoi saigner ?. Menstruations, dons de sang et équilibre corporel (Salvador de Bahia, Brésil)*. *Terrain Anthropologie & sciences humaines*. 7 mars 2011;(56):42-57.
23. Jolas T, Pingaud M-C, Verdier Y, Zonabend F. *Une Campagne voisine: Minot, un village bourguignon*. Les Editions de la MSH; 1990. 514 p.
24. Mardon A. Honte et dégoût dans la fabrication du féminin. *Ethnologie française*. 3 janv 2011;Vol. 41(1):33-40.
25. Mardon A. Les premières règles des jeunes filles : puberté et entrée dans l'adolescence. *Societes contemporaines*. 10 sept 2009;n° 75(3):109-29.
26. Hasson KA. Not a "Real" Period?: Social and Material Constructions of Menstruation. *Gender & Society*. 1 déc 2016;30(6):958-83.
27. Shibano N. *Transformation d'un tabou : la menstruation dans la société japonaise* [Internet]. 2016
28. Griffith FL (Francis L. Hieratic papyri from Kahun and Gurob (principally of the middle kingdom) [Internet]. London : Quaritch; 1898. 184 p.
29. *Kahun Medical Papyrus* [Internet].
30. Bodiou L. De l'utilité du ventre des femmes : Lectures médicales du corps féminin*. In: Prost F, Wilgaux J, éditeurs. *Penser et représenter le corps dans l'Antiquité* [Internet]. Rennes: Presses universitaires de Rennes; 2015. p. 153-66. (Histoire).
31. Hippocrates. *Aphorisms*. Library of Alexandria; 1900. 61 p.
32. Backe J. [History of menstruation--an aspect of the medical history of the woman]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 1996;36(4):201-7.
33. Jocelyn HD, Setchell BP. Regnier de Graaf on the human reproductive organs. An annotated translation of *Tractatus de Virorum Organis Generationi Inservientibus* (1668) and *De Mulierub Organis Generationi Inservientibus Tractatus Novus* (1962). *J Reprod Fertil Suppl*. déc 1972;17:1-222.
34. *Estrogen and the Menstrual Cycle in Humans* | The Embryo Project Encyclopedia [Internet].

35. Pickles VR. Prostaglandins and dysmenorrhea. Historical survey. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1979;87:7-12.
36. Bryant JA, Heathcote DG, Pickles VR. The search for « menotoxin ». *Lancet.* 2 avr 1977;1(8014):753.
37. Hillard PA. Menstrual suppression: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014;6:631-7.
38. Silverthorn DU. *Human Physiology: An Integrated Approach.* Pearson Education; 2013. 890 p.
39. Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology: An Integrated Approach.* Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001
40. Le cycle menstruel - communiqué de presse. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français;
41. Beccuti G, Ghizzoni L. Normal and Abnormal Puberty. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., éditeurs. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
42. Marques P, Skorupskaitė K, George JT, Anderson RA. Physiology of GnRH and Gonadotropin Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., éditeurs. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
43. Saint-Dizier M, Chastant-Maillard S. *La reproduction animale et humaine.* Editions Quae; 2014. 800 p.
44. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., éditeurs. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
45. Sherwood L. *Physiologie humaine.* De Boeck Supérieur; 2015. 712 p.
46. Chiazze L. The Length and Variability of the Human Menstrual Cycle. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 5 févr 1968;203(6):377.
47. Brooker C. *Le corps humain: Étude, structure et fonction.* De Boeck Supérieur; 2000. 596 p.
48. Raven PH, Johnson GB, Singer SR, Losos JB. *Biology [Internet].* 6th ed. Boston : McGraw-Hill; 2002
49. Cole LA, Ladner DG, Byrn FW. The normal variabilities of the menstrual cycle. *Fertility and Sterility.* 1 févr 2009;91(2):522-7.
50. Assurance Maladie. Règles douloureuses. Site internet : ameli.fr pour les assurés ; 2019 [consulté le 19 novembre 2019]
51. Office on Women's Health. Menstrual Cycle. Site internet : US Department of health and human Services. 2018 [consulté le 19 février 2019]
52. National Health service. Painful periods (dysmenorrhoea). Site internet : NHS Choices.

Londres ; 2017 [consulté le 15 août 2019]

53. Scott F. Gilbert and Michael J. F. Barresi. Cycles ovarien et utérin.
54. Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update*. 1 août 2006;12(4):363-72.
55. Lyons RA, Djahanbakhch O, Mahmood T, Saridogan E, Sattar S, Sheaff MT, et al. Fallopian tube ciliary beat frequency in relation to the stage of menstrual cycle and anatomical site. *Hum Reprod*. mars 2002;17(3):584-8.
56. Jansen RP. Cyclic changes in the human fallopian tube isthmus and their functional importance. *Am J Obstet Gynecol*. 1 févr 1980;136(3):292-308.
57. Maybin JA, Critchley HOD. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update*. nov 2015;21(6):748-61.
58. Nussey S, Whitehead S. *The gonad*. BIOS Scientific Publishers; 2001
59. Flug D, Largo RH, Prader A. Menstrual patterns in adolescent Swiss girls: a longitudinal study. *Ann Hum Biol*. déc 1984;11(6):495-508.
60. De Sanctis V, Rigon F, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Age at Menarche and Menstrual Abnormalities in Adolescence: Does it Matter? The Evidence from a Large Survey among Italian Secondary Schoolgirls. *Indian J Pediatr*. janv 2019;86(Suppl 1):34-41.
61. Ferin M, Jewelewicz R, Warren M. *The Menstrual Cycle: Physiology, Reproductive Disorders, and Infertility*. Oxford University Press; 1993. 272 p.
62. Adams Hillard PJ. Menstruation in adolescents: what's normal, what's not. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:29-35.
63. Sonya S. Dasharathy, Sunni L. Mumford, Anna Z. Pollack, Neil J. Perkins, Donald R. Mattison, Jean Wactawski-Wende, and Enrique F. Schisterman. Menstrual Bleeding Patterns Among Regularly Menstruating Women. *Am J Epidemiol*. 2012 Mar 15; 175(6): 536–545.
64. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1966;45(3):320-51.
65. A. Gaudinau et al. Âge à la ménarche : résultats français de l'étude Health Behaviour in School-aged Children. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Volume 38, n° 6:385-387
66. Silvestri D. *The vulva: Anatomy, physiology, and pathology*. 24 avr 2013
67. Chen L, Qu J, Xiang C. The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 3 janv 2019;10(1):1.
68. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. sept 2005;34(5):513.
69. NICE CKS. Dysmenorrhoea. Site internet : NICE Clinical Knowledge Summaries (CKS).

70. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. déc 2015;21(6):762-78.
71. Coco AS. Primary Dysmenorrhea. *AFP*. 1 août 1999;60(2):489.
72. Dawood MY. Primary Dysmenorrhea: Advances in Pathogenesis and Management. *Obstetrics & Gynecology*. août 2006;108(2):428-41.
73. Liang JH, Shen AQ, Zheng XH, Zhang M, Feng W, Fan MX, et al. [Morphological alterations in gray matter related to primary dysmenorrhea]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 19 avr 2016;96(15):1208-11.
74. Low I, Wei S-Y, Lee P-S, Li W-C, Lee L-C, Hsieh J-C, et al. Neuroimaging Studies of Primary Dysmenorrhea. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1099:179-99.
75. Wei S-Y, Chen L-F, Lin M-W, Li W-C, Low I, Yang C-J, et al. The OPRM1 A118G polymorphism modulates the descending pain modulatory system for individual pain experience in young women with primary dysmenorrhea. *Sci Rep*. 06 2017;7:39906.
76. Margueritte F. Algies pelviennes chroniques : prévalence et caractéristiques associées dans la cohorte Constances. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 avr 2016;64(2):134.
77. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 15 nov 1982;144(6):655-60.
78. Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *Br J Obstet Gynaecol*. juill 1990;97(7):588-94.
79. Speer L. Dysmenorrhea. *AFP*. 15 janv 2005;71(2):285-91.
80. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*. 1 avr 2006;332(7544):749-55.
81. De Sanctis V, Soliman A, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge. *Pediatr Endocrinol Rev*. déc 2015;13(2):512-20.
82. Ju H, Jones M, Mishra G. The Prevalence and Risk Factors of Dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*. 1 janv 2014;36(1):104-13.
83. Omani Samani R, Almasi Hashiani A, Razavi M, Vesali S, Rezaeinejad M, Maroufizadeh S, et al. The prevalence of menstrual disorders in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. nov 2018;16(11):665-78.
84. Najafi N, Khalkhali H, Moghaddam Tabrizi F, Zarrin R. Major dietary patterns in relation to menstrual pain: a nested case control study. *BMC Womens Health*. 21 2018;18(1):69.
85. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology*. juill 1994;5(4):469-72.
86. Jenabi E, Khazaei S, Veisani Y. The relationship between smoking and dysmenorrhea: A meta-analysis. *Women Health*. 27 nov 2018;1-10.

87. Bajalan Z, Moafi F, MoradiBaglooei M, Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* sept 2019;40(3):185-94.
88. Zhu X, Wong F, Bensoussan A, Lo SK, Zhou C, Yu J. Are there any cross-ethnic differences in menstrual profiles? A pilot comparative study on Australian and Chinese women with primary dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res.* oct 2010;36(5):1093-101.
89. Zurawiecka M, Wronka I. Association of primary dysmenorrhea with anthropometrical and socio-economic factors in Polish university students. *J Obstet Gynaecol Res.* juill 2018;44(7):1259-67.
90. Chen CX, Shieh C, Draucker CB, Carpenter JS. Reasons women do not seek health care for dysmenorrhea. *J Clin Nurs.* janv 2018;27(1-2):e301-8.
91. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum.* 1996;17(4):354-6.
92. 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.
93. Woosley JA, Lichstein KL. Dysmenorrhea, the menstrual cycle, and sleep. *Behav Med.* 2014;40(1):14-21.
94. Baker FC, Driver HS, Rogers GG, Paiker J, Mitchell D. High nocturnal body temperatures and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhea. *Am J Physiol.* 1999;277(6):E1013-1021.
95. Potur DC, Bilgin NC, Komurcu N. Prevalence of dysmenorrhea in university students in Turkey: effect on daily activities and evaluation of different pain management methods. *Pain Manag Nurs.* déc 2014;15(4):768-77.
96. Aktaş D. Prevalence and Factors Affecting Dysmenorrhea in Female University Students: Effect on General Comfort Level. *Pain Manag Nurs.* août 2015;16(4):534-43.
97. Chia CF, Lai JHY, Cheung PK, Kwong LT, Lau FPM, Leung KH, et al. Dysmenorrhoea among Hong Kong university students: prevalence, impact, and management. *Hong Kong Med J.* juin 2013;19(3):222-8.
98. Narring F, Yaron M, Ambresin A-E. [Dysmenorrhea: a problem for the pediatrician?]. *Arch Pediatr.* févr 2012;19(2):125-30.
99. Rencz F, Péntek M, Stalmeier PFM, Brodszky V, Ruzsa G, Gradwohl E, et al. Bleeding out the quality-adjusted life years: evaluating the burden of primary dysmenorrhea using time trade-off and willingness-to-pay methods. *Pain.* nov 2017;158(11):2259-67.
100. Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, Rossi B, Nomoto K, Hayakawa M, et al. Burden of menstrual symptoms in Japanese women - an analysis of medical care-seeking behavior from a survey-based study. *Int J Womens Health.* 2013;6:11-23.
101. Soliman AM, Coyne KS, Gries KS, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES. The Effect of Endometriosis Symptoms on Absenteeism and Presenteeism in the Workplace and at Home. *J Manag Care Spec Pharm.* juill 2017;23(7):745-54.

102. Schoep ME, Adang EMM, Maas JWM, De Bie B, Aarts JWM, Nieboer TE. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32 748 women. *BMJ Open*. 27 juin 2019;9(6):e026186.
103. Akiyama S, Tanaka E, Cristeau O, Onishi Y, Osuga Y. Evaluation of the treatment patterns and economic burden of dysmenorrhea in Japanese women, using a claims database. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:295-306.
104. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Conférence nationale des PU-PH en Gynécologie-Obstétrique. : Item 292 : Algies pelviennes chez la femme. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2006. p. 193-201. In.
105. Gourbail L. Recommandations de la HAS : prise en charge de l'endométriose. 2017;39.
106. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life*. 15 sept 2014;7(3):349-57.
107. Chen CX, Kwekkeboom KL, Ward SE. Beliefs About Dysmenorrhea and Their Relationship to Self-Management. *Res Nurs Health*. 2016;39(4):263-76.
108. Roux F, Burns S, Chih HJ, Hendriks J. Developing and trialling a school-based ovulatory-menstrual health literacy programme for adolescent girls: a quasi-experimental mixed-method protocol. *BMJ Open*. 20 mars 2019;9(3):e023582.
109. Teherán AA, Piñeros LG, Pulido F, Mejía Guatibonza MC. WaLIDD score, a new tool to diagnose dysmenorrhea and predict medical leave in university students. *Int J Womens Health*. 2018;10:35-45.
110. Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):390-400.
111. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 juill 2015;(7):CD001751.
112. Fiche de transparence ANSM, RMO Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. Thériaque; 1998
113. Graz B, Savoy M, Buclin T, Bonvin E. [Dysmenorrhea: patience, pills or hot-water bottle?]. *Rev Med Suisse*. 26 nov 2014;10(452):2285-8.
114. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. oct 2012;13(15):2157-70.
115. Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Mol Pain*. déc 2018;14:1744806918770320.
116. Luo F, Huang X, Liu X, Wang L, Xu N. Comparative efficacy and safety of NSAIDs-controlled acupuncture in the treatment of patients with primary dysmenorrhoea: a Bayesian network meta-analysis. *J Int Med Res*. janv 2019;47(1):19-30.
117. Milsom I, Minic M, Dawood MY, Akin MD, Spann J, Niland NF, et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with

- ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther.* sept 2002;24(9):1384-400.
118. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* juill 1998;105(7):780-9.
 119. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:185-95.
 120. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. AINS et risque cardiovasculaire - Point d'information [Internet]. Presse - Communiqués; 2005
 121. Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* avr 2004;17(2):75-9.
 122. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* 1 mars 2014;89(5):341-6.
 123. Latthe PM, Champaneria R. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid.* 21 oct 2014;2014.
 124. Mishell DR. Noncontraceptive health benefits of oral steroidal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 15 mars 1982;142(6 Pt 2):809-16.
 125. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception.* janv 1999;59(1 Suppl):29S-33S.
 126. Milsom I, Sundell G, Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception.* nov 1990;42(5):497-506.
 127. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 oct 2009;(4):CD002120.
 128. Petraglia F, Parke S, Serrani M, Mellinger U, Römer T. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet.* juin 2014;125(3):270-4.
 129. Jaisamrarn U, Santibenchakul S. A comparison of combined oral contraceptives containing chlormadinone acetate versus drospirenone for the treatment of acne and dysmenorrhea: a randomized trial. *Contracept Reprod Med.* 2018;3:5.
 130. Rectificatif AMM française Mise au point ANSM - EMA 26/01/2018 [Internet]. Thériaque; 2018
 131. Bonnema RA, McNamara MC, Spencer AL. Contraception choices in women with underlying medical conditions. *Am Fam Physician.* 15 sept 2010;82(6):621-8.
 132. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* sept 2005;34(5):513.
 133. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol.* mars 2013;121(3):632-43.
 134. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial.

- Obstet Gynecol. juin 2012;119(6):1143-50.
135. King J. Noncontraceptive uses of hormonal contraception. *J Midwifery Womens Health*. déc 2011;56(6):628-35.
 136. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*. janv 2010;115(1):206-18.
 137. Taniguchi F, Ota I, Iba Y, Toda T, Tagashira Y, Ohata Y, et al. The efficacy and safety of dydrogesterone for treatment of dysmenorrhea: An open-label multicenter clinical study. *J Obstet Gynaecol Res*. janv 2019;45(1):168-75.
 138. French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2008;10(1):1-7.
 139. Zahradnik H-P, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception*. mars 2010;81(3):185-96.
 140. Levonorgestrel-releasing intrauterine device used for dysmenorrhea: five-year literature review. - PubMed - NCBI [Internet].
 141. Kelekci S, Kelekci KH, Yilmaz B. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis. *Contraception*. nov 2012;86(5):458-63.
 142. Fox MC, Klipping C, Nguyen AM, Frenkl TL, Cruz SM, Wang Y, et al. A phase 2b multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of vaginal rings containing norgestrel acetate or etonogestrel and 17 β -estradiol in the treatment of women with primary dysmenorrhea. *Contraception*. févr 2019;99(2):125-30.
 143. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. - PubMed - NCBI [Internet].
 144. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2007;(4):CD000068.
 145. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 déc 2010;(12):CD008475.
 146. Klotz U. Paracetamol (acetaminophen) - a popular and widely used nonopioid analgesic. *Arzneimittelforschung*. août 2012;62(8):355-9.
 147. Di Girolamo G, Sánchez AJ, De Los Santos AR, González CD. Is acetaminophen, and its combination with pamabrom, an effective therapeutic option in primary dysmenorrhoea? *Expert Opin Pharmacother*. mars 2004;5(3):561-70.
 148. ANSM. Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage - Point d'Information [Internet]. 2018
 149. Andersch B, Milsom I, Rybo G. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988;67(7):645-8.

150. Juvkam KH, Gudim HB. [Drug therapy of menstruation related complaints]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 20 mai 2011;131(9-10):956-8.
151. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ*. 7 sept 1996;313(7057):579-82.
152. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol*. mars 2013;121(3):632-43.
153. de los Santos AR, Zmijanovich R, Pérez Macri S, Martí ML, Di Girolamo G. Antispasmodic/analgesic associations in primary dysmenorrhea double-blind crossover placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2001;21(1):21-9.
154. Hernández Bueno JA, de la Jara Díaz J, Sedeño Cruz F, Llorens Torres F. [Analgesic-antispasmodic effect and safety of lysine clonixinate and L-hyoscinbutylbromide in the treatment of dysmenorrhea]. *Ginecol Obstet Mex*. janv 1998;66:35-9.
155. Facchinetti F, Sgarbi L, Piccinini F, Volpe A. A comparison of glyceryl trinitrate with diclofenac for the treatment of primary dysmenorrhea: an open, randomized, cross-over trial. *Gynecol Endocrinol*. févr 2002;16(1):39-43.
156. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. août 2006;108(2):428-41.
157. Clara B, Paul V, Denis P, Stéphanie M, Hélène V-R, Rémy B. Efficacy of phloroglucinol for the treatment of pain of gynaecologic or obstetrical origin: a systematic review of literature of randomised controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 21 août 2019;
158. Forman A, Anderson KE, Ulmsten U. Combined effects of diflunisal and nifedipine on uterine contractility in dysmenorrhoeic patients. *Prostaglandins*. févr 1982;23(2):237-46.
159. Andersson KE, Ulmsten U. Effects of nifedipine on myometrial activity and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol*. févr 1978;85(2):142-8.
160. Palma-Aguirre JA, Rodríguez-Palomares C. [Nifedipine in gynecology and obstetrics]. *Ginecol Obstet Mex*. sept 1992;60:251-9.
161. Akerlund M, Andersson KE, Ingemarsson I. Effects of terbutaline on myometrial activity, uterine blood flow, and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol*. sept 1976;83(9):673-8.
162. Akerlund M, Andersson KE. Effects of terbutaline on human myometrial activity and endometrial blood flow. *Obstet Gynecol*. mai 1976;47(5):529-35.
163. Akerlund M. Targeting the oxytocin receptor to relax the myometrium. *Expert Opin Ther Targets*. juin 2006;10(3):423-7.
164. Akerlund M. Vasopressin and oxytocin in normal reproduction and in the pathophysiology of preterm labour and primary dysmenorrhoea. Development of receptor antagonists for therapeutic use in these conditions. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2004;49:18-21.

165. French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2008;10(1):1-7.
166. Adhikari PP, Talukdar S, Borah A. Ethnomedicobotanical study of indigenous knowledge on medicinal plants used for the treatment of reproductive problems in Nalbari district, Assam, India. *J Ethnopharmacol*. 10 janv 2018;210:386-407.
167. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 mars 2016;3:CD002124.
168. Pellow J, Nienhuis C. Medicinal plants for primary dysmenorrhoea: A systematic review. *Complement Ther Med*. avr 2018;37:13-26.
169. Les compléments alimentaires [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2019
170. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD002124.
171. Zarei S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Effati-Daryani F. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Pain Med*. 01 2017;18(1):3-13.
172. Moini A, Ebrahimi T, Shirzad N, Hosseini R, Radfar M, Bandarian F, et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. juin 2016;32(6):502-5.
173. Zhu X, Proctor M, Bensoussan A, Wu E, Smith CA. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 avr 2008;(2):CD005288.
174. Lee MS, Lee HW, Khalil M, Lim HS, Lim H-J. Aromatherapy for Managing Pain in Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Med*. 10 nov 2018;7(11).
175. Sut N, Kahyaoglu-Sut H. Effect of aromatherapy massage on pain in primary dysmenorrhea: A meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. mai 2017;27:5-10.
176. Song J-A, Lee M-K, Min E, Kim M-E, Fike G, Hur M-H. Effects of aromatherapy on dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. août 2018;84:1-11.
177. Fiche de transparence ANSM, RMO Dérivés morphiniques [Internet]. Thériaque; 2019
178. Fiche de transparence ANSM, RMO Néfopam [Internet]. Thériaque; 2016
179. J D. Acute pain and pain control: state of the art. *Ann Emerg Med* 2000 Aug;36(2):171.
180. Jo J, Lee SH. Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life. *Sci Rep*. 2 nov 2018;8(1):16252.
181. Igwea SE, Tabansi-Ochuogu CS, Abaraogu UO. TENS and heat therapy for pain relief and quality of life improvement in individuals with primary dysmenorrhea: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. août 2016;24:86-91.

182. Armour M, Smith CA, Steel KA, Macmillan F. The effectiveness of self-care and lifestyle interventions in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 17 janv 2019;19(1):22.
183. 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.
184. Kannan P, Cheung K-K, Lau BW-M. Does aerobic exercise induced-analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine-mediated mechanisms in primary dysmenorrhea? *Med Hypotheses.* févr 2019;123:50-4.
185. Some physiotherapy treatments may relieve menstrual pain in women with primary dysmenorrhea: a systematic review. - PubMed - NCBI [Internet].
186. Daley AJ. Exercise and primary dysmenorrhoea : a comprehensive and critical review of the literature. *Sports Med.* 2008;38(8):659-70.
187. Matthewman G, Lee A, Kaur JG, Daley AJ. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):255.e1-255.e20.
188. Rakhshae Z. Effect of three yoga poses (cobra, cat and fish poses) in women with primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* août 2011;24(4):192-6.
189. 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. *J Bodyw Mov Ther.* oct 2017;21(4):840-6.
190. Zhang F, Sun M, Han S, Shen X, Luo Y, Zhong D, et al. Acupuncture for Primary Dysmenorrhea: An Overview of Systematic Reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:8791538.
191. Smith CA, Armour M, Zhu X, Li X, Lu ZY, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2016;4:CD007854.
192. Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As Acupressure Decreases Pain, Acupuncture May Improve Some Aspects of Quality of Life for Women with Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Acupunct Meridian Stud.* oct 2015;8(5):220-8.
193. Xu T, Hui L, Juan YL, Min SG, Hua WT. Effects of moxibustion or acupoint therapy for the treatment of primary dysmenorrhea: a meta-analysis. *Altern Ther Health Med.* août 2014;20(4):33-42.
194. Woo HL, Ji HR, Pak YK, Lee H, Heo SJ, Lee JM, et al. The efficacy and safety of acupuncture in women with primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* juin 2018;97(23):e11007.
195. Yu S-Y, Lv Z-T, Zhang Q, Yang S, Wu X, Hu Y-P, et al. Electroacupuncture is Beneficial for Primary Dysmenorrhea: The Evidence from Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:1791258.

196. Sharghi M, Mansurkhani SM, Larky DA, Kooti W, Niksefat M, Firoozbakht M, et al. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA Assist Reprod.* 31 janv 2019;23(1):51-7.
197. Xu Y, Zhao W, Li T, Bu H, Zhao Z, Zhao Y, et al. Effects of acupoint-stimulation for the treatment of primary dysmenorrhoea compared with NSAIDs: a systematic review and meta-analysis of 19 RCTs. *BMC Complement Altern Med.* 31 août 2017;17(1):436.
198. Proctor ML, Hing W, Johnson TC, Murphy PA. Spinal manipulation for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002119.
199. Abaraogu UO, Igwe SE, Tabansi-Ochiogu CS, Duru DO. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Manipulative Therapy in Women with Primary Dysmenorrhea. *Explore (NY).* déc 2017;13(6):386-92.
200. Barassi G, Bellomo RG, Porreca A, Di Felice PA, Prosperi L, Saggini R. Somato-Visceral Effects in the Treatment of Dysmenorrhea: Neuromuscular Manual Therapy and Standard Pharmacological Treatment. *J Altern Complement Med.* mars 2018;24(3):291-9.
201. do Carmo Almeida TC, Dos Santos Figueiredo FW, Barbosa Filho VC, de Abreu LC, Fonseca FLA, Adami F. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Proinflammatory Cytokines: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1094352.
202. Bai H-Y, Bai H-Y, Yang Z-Q. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation therapy for the treatment of primary dysmenorrheal. *Medicine (Baltimore).* sept 2017;96(36):e7959.
203. Latthe PM, Proctor ML, Farquhar CM, Johnson N, Khan KS. Surgical interruption of pelvic nerve pathways in dysmenorrhea: a systematic review of effectiveness. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(1):4-15.
204. Carter JE. Surgical treatment for chronic pelvic pain. *JSLs.* juin 1998;2(2):129-39.
205. Charles C, Bernard B, Jean-François B, Daniel V, Michel G, Gilles B, et al. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique de l'enfant. 2009;167.
206. Directive clinique de consensus sur la dysménorrhée primaire. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 1 déc 2005;27(12):1131-46.
207. Darii Plopa N, Castella S. La dysménorrhée : de la cause au traitement, la Revue de Médecine générale. Octobre 2015 ; 326-22.
208. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and Initial Management of Dysmenorrhea. *AFP.* 1 mars 2014;89(5):341-6.
209. Dias SFL, Pereira LCA, Oliveira AP de, Santos RFD. Scientific and technological prospection on transdermal formulations and complementary therapies for the treatment of primary dysmenorrhea. *Expert Opin Ther Pat.* 2019;29(2):115-26.
210. Nappi RE, Kaunitz AM, Bitzer J. Extended regimen combined oral contraception: A review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016;21(2):106-15.

211. SEASONIQUE®- Copyright VIDAL 2015 [Internet].
212. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien - Point d'Information [Internet]. Presse - Communiqués;
213. L. Compagnon et al, Définitions et descriptions des compétences en médecine générale. Exercer 2013;108:148-55
214. Code de la santé publique - Article R4031-2.
215. Les médecins généralistes à La Réunion, données 2018 | Agence de Santé Océan Indien
216. Conseil National de l'Ordre des Médecins. La démographie médicale. Atlas démographique régional - DOM-TOM; 2019
217. Observatoire de Médecine Générale. Top 50 des RC les plus fréquents
218. La population réunionnaise à l'horizon 2050 - Autant de seniors que de jeunes - Insee Analyses Réunion - 29
219. DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance - Automédication et effets indésirables : étude transversale descriptive auprès de 666 personnes consultant dans le quart Nord-Ouest de l'île de la Réunion entre septembre 2013 et mai 2014
220. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. - PubMed - NCBI
221. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. The BMJ. 2014
222. Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. Haute Autorité de Santé.
223. INVS. Baromètres santé 2016 : Contraception. 2019
224. Contraception : pourquoi les femmes délaissent la pilule ?. IFOP.

**Dysménorrhée primaire dans l'Océan Indien :
une étude descriptive des pratiques médicales de premier recours****Résumé**

Introduction : Malgré quelques données connues comme une prévalence très élevée, un retentissement majeur et des traitements efficaces, la littérature sur les dysménorrhées primaires essentielles est incomplète, au regard notamment de la prise en charge par les médecins généralistes.

Méthode : Nous avons mené une étude épidémiologique descriptive transversale sur les pratiques de prescription des médecins généralistes libéraux de l'Océan Indien, avec comme objectif de renseigner les traitements les plus fréquemment proposés.

Résultats : La prescription d'AINS, de contraceptifs oraux et de chaleur topique sont les traitements les plus souvent proposés, mais de nombreux autres traitements ont pu être relevés (jusqu'à 19 classes thérapeutiques différentes).

Conclusion : L'échantillon interrogé propose, en dehors des grandes tendances, une large gamme de traitements qui reflète la diversité des situations en médecine générale, mais également l'absence de référentiel codifié pour la prise en charge de ces douleurs. Les traitements proposés restent largement discutés dans la littérature.

Discipline : Médecine générale, Gynécologie

Mots-Clés : Dysménorrhée primaire, médecine générale, étude épidémiologique, prescriptions médicamenteuses, prescriptions non médicamenteuses

**Primary dysmenorrhea in the Indian Ocean:
a descriptive study of primary medical practices****Abstract**

Background : Despite some data known, like its very high prevalence, a major impact on quality of life, and effective treatments, the literature on primary dysmenorrhea is incomplete, especially with regard to the care provided by general practitioners.

Method : We conducted a cross-sectional descriptive epidemiological study on the prescribing practices of general practitioners in the Indian Ocean, with the aim of informing the most frequently proposed treatments.

Results : Prescription of NSAIDs, oral contraceptives and topical heat are the treatments most often offered, but many other treatments have been identified (up to 19 different therapeutic classes).

Conclusion : The sample surveyed proposes, apart from major trends, a wide range of treatments that reflects the diversity of situations in general practice, but also the lack of a codified reference documentation for the management of primary dysmenorrhea. The proposed treatments remain largely discussed in the literature.

Discipline : General Practice, Gynecology

Keywords : Primary dysmenorrhea, general practice, epidemiological study, drug prescriptions, non-drug studies