



**HAL**  
open science

# Le syndrome prémenstruel : physiopathologie, traitements et enquête de terrain auprès des professionnels de santé

Sarah Vaudeville

► **To cite this version:**

Sarah Vaudeville. Le syndrome prémenstruel : physiopathologie, traitements et enquête de terrain auprès des professionnels de santé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03975229

**HAL Id: dumas-03975229**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03975229v1>**

Submitted on 6 Feb 2023

**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.

## **U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2023

Thèse n°19

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

### **DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Sarah VAUDEVILLE

Née le 03 Août 1995 à Bordeaux

Le lundi 28 novembre 2022

### **LE SYNDROME PREMENSTRUEL**

**Physiopathologie, traitements et enquête de terrain  
auprès des professionnels de santé.**

Sous la direction de : Mme Estelle RASCOL

Membres du jury :

Pr. JEAN-FRANÇOIS QUIGNARD

Professeur des Universités

Président du jury

Pr. ESTELLE RASCOL

Maître de Conférence

Directrice

Dr. BERNADETTE BICHET

Pharmacien d'Officine

Assesseur

Dr. NATHALIE RAE

Médecin Gynécologue

Assesseur

# **Remerciements :**

## **À ma directrice de thèse, Madame Estelle RASCOL**

Maître de conférence et chercheur à l'Université de Bordeaux.

*Vous avez su m'orienter dans la bonne direction, me permettant d'avancer sereinement dans mon travail. Votre optimisme et intérêt pour le sujet m'ont d'autant plus motivée. Reconnaisante de votre disponibilité, votre patience et vos précieux conseils, je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à mon travail.*

## **À mon président de jury, Monsieur Jean-François QUIGNARD**

Maître de conférence et chercheur à l'Université de Bordeaux.

*Mon arrivée à la faculté de Bordeaux a commencé avec vos enseignements qui m'ont suivie toutes mes années d'étude en Pharmacie, marquée par votre passion d'enseigner, et votre disponibilité pour vos élèves. Vous m'avez transmis votre goût pour la physiologie. Aujourd'hui vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous exprime toute ma gratitude à cet égard.*

## **À mon juge, Madame Bernadette BICHET**

Pharmacien d'officine à Bordeaux.

*Lors de mon stage de sixième année vous m'accompagniez pour finaliser mes études à travers tous vos conseils et votre soutien. Cela fait maintenant deux ans que j'ai la chance d'exercer à vos côtés. Votre expérience et vos remarques bienveillantes à mon égard me permettent encore aujourd'hui d'améliorer ma façon d'exercer. Votre déontologie et votre altruisme resteront des exemples pour moi. Je vous remercie sincèrement de faire partie de mon jury.*

## **À mon juge, Madame Nathalie RAE**

Gynécologue médical et obstétrique à Bordeaux.

*Vous m'avez fait l'honneur de vous intéresser à mon travail et de m'aider à la diffusion de mon enquête. Je sais l'intérêt tout particulier que vous portez au bien être des femmes et au développement de votre profession dans ce sens, ainsi, c'est pour moi un réel privilège de vous compter parmi les juges.*

## **À mes collègues et ami(e)s de la Pharmacie de la Pyramide**

*Le 13 Mai 2019, étudiante, je passe le pas de la porte espérant pouvoir travailler dans votre pharmacie l'été. Depuis ce jour, impossible de vous quitter. Merci de de m'avoir accueillie dans cette super équipe, vous m'avez fait confiance dès le début et chacun d'entre vous m'a beaucoup appris. Merci pour le soutien que vous m'apportez dans les bons comme dans les mauvais moments, merci pour les sourires au quotidien, les blagues, mais aussi pour le dynamisme, le sérieux et le professionnalisme dont vous faites part. Je suis fière de faire partie de cette grande famille unie à qui je peux enfin répondre que, « oui !! » ma thèse est finie.*

## **À ma famille**

*Merci à mes parents de m'avoir soutenue dans les moments les plus durs et changé les idées quand il le fallait. Merci à ma mère d'avoir été à mes côtés du début à la fin.*

*Tu m'as aidée à rester objective et motivée.*

*Merci à ma grand-mère qui m'a toujours incitée à être indépendante.*

*Je remercie également ma tante que j'admire pour sa détermination et son énergie dans tout ce qu'elle entreprend. Tu es la preuve que « quand on veut on peut ».*

*Merci à mon petit frère dont son enthousiasme pour la vie, sa gentillesse et sa générosité m'inspirent beaucoup.*

*Merci à vous tous sans qui je n'en serais sûrement pas là aujourd'hui. Merci d'avoir été derrière moi tout au long de ces études et de m'avoir encouragée quelles qu'en soient les circonstances.*

## **À mes amis**

*Des classes de collège à aujourd'hui, pour certains, de la PACES à la fin de nos études de pharmacie pour d'autre vous avez été de vrais piliers pour moi.*

*S'il y a des amitiés dont je suis fière, c'est bien les nôtres. À Maud, Marie-Alizée, Edith, et Alizée mes amies en or, merci pour tous les moments de complicité passés et à venir, pour votre soutien inestimable, pour votre écoute, vos avis et votre bienveillance.*

*Merci à mes ami(e)s de fac, Hélène, Fabien, Jérémie, Sam, Philippine, Pierre-louis, Pauline, Manon, Camille M, Camille N, et Marie qui ont su rythmer de joie ces années d'études, ces journées interminables de BU, ces partiels tant redoutés de tous (ou presque), ces nombreux travaux pratiques (Merci Manon), ces soirées, ces repas, ces secrets santas...*

*Un grand merci à mes amis d'enfance qui m'ont toujours soutenue et suivie de près ou de loin. Les années passent, pourtant je nous revois lors de nos innombrables pauses déjeuner au parc bordelais comme si c'était hier. Vous avez rendu ces années plus belles, mais aussi trop courtes...*

*Merci Simon, Mathilde, Théo, Quentin, Ruben, Baptiste, Thibault, Jean-Guillaume.*

## **À Julien,**

*Merci d'être toujours là pour moi. Merci de me rendre meilleure et d'avoir eu le courage de me supporter pendant cette année de thèse. Tes sourires, ton optimisme, et ta sagesse embellissent ma vie au quotidien. Ton soutien, quels que soient mes projets, m'a permis d'arriver au bout du chemin. À mon tour, à présent, de te soutenir dans les tiens.*

*Merci à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'écriture de cette thèse.*

## **Serment de Galien :**

*Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :*

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

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

*Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

# Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Liste des figures</i> .....                                    | <b>12</b> |
| <i>Liste des tableaux</i> .....                                   | <b>12</b> |
| <i>Introduction</i> .....   | <b>13</b> |
| <b>Partie 1 : Le syndrome prémenstruel</b> .....                  | <b>15</b> |
| <b>I- Physiologie du cycle menstruel</b> .....                    | <b>15</b> |
| <b>A- Les différentes étapes du cycle menstruel</b> .....         | <b>15</b> |
| 1- Folliculogenèse : .....  | 17        |
| 2- 1 <sup>ère</sup> partie du cycle : La phase folliculaire ..... | 19        |
| 3- Ovulation .....  | 20        |
| 4- 2 <sup>ème</sup> partie du cycle : La phase lutéale.....       | 20        |
| <b>B- L'axe Hypothalamo-hypophysio-ovarien</b> .....              | <b>21</b> |
| 1- Hormone hypothalamique .....                                   | 24        |
| 2- Hormones hypophysaires ou gonadotropes .....                   | 24        |
| 3- Stéroïdogenèse et hormones ovariennes .....                    | 25        |
| <b>II- Qu'est-ce que le syndrome prémenstruel ?</b> .....         | <b>36</b> |
| <b>A- Définition</b> .....  | <b>36</b> |
| <b>B- Symptômes et classifications</b> .....                      | <b>37</b> |
| 1- Les symptômes du SPM.....                                      | 37        |
| 2- Classifications .....  | 39        |
| <b>C- Diagnostic</b> .....  | <b>40</b> |
| <b>D- Facteurs de risque et physiopathologie</b> .....            | <b>44</b> |
| 1- Facteurs de risque .....                                       | 44        |
| 2- Fluctuations Hormonales .....                                  | 46        |
| 3- Le système sérotoninergique .....                              | 48        |
| 4- Le système gabaergique.....                                    | 51        |
| 5- Génétique.....   | 53        |
| 6- Cortisol et stress.....  | 54        |
| <b>Partie 2 : Prise en charge thérapeutique</b> .....             | <b>55</b> |
| <b>I- Traitements allopathiques</b> .....                         | <b>56</b> |

|                   |  |           |
|-------------------|--|-----------|
| <b>A-</b>         | <b>Traitements agissant sur le cycle menstruel .....</b>                 | <b>56</b> |
| 1-                | Les contraceptifs oraux combinés (COC).....                              | 56        |
| 2-                | Progestatifs, estradiol transcutané et progestérone .....                | 58        |
| 3-                | Les analogues de la GnRH .....   | 59        |
| 4-                | Le Danazol .....   | 60        |
| <b>B-</b>         | <b>Molécules à action centrale.....</b>                                  | <b>60</b> |
| 1-                | Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine.....             | 60        |
| 2-                | Les anxiolytiques .....  | 64        |
| 3-                | La Bromocriptine .....   | 65        |
| 4-                | La Sepranolone (UC1010) – molécule expérimentale .....                   | 65        |
| 5-                | Le Zulresso (brexanolone) – comme piste de traitement .....              | 66        |
| <b>C-</b>         | <b>Molécules à action périphérique .....</b>                             | <b>67</b> |
| 1-                | Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....                      | 67        |
| 2-                | Les antispasmodiques .....   | 68        |
| 3-                | Le Dutastéride .....   | 68        |
| 4-                | La Spironolactone.....   | 69        |
| <b>II-</b>        | <b><i>Micronutrition et mesures hygiéno-diététiques .....</i></b>        | <b>70</b> |
| <b>A-</b>         | <b>La micronutrition .....</b>   | <b>70</b> |
| 1-                | Le magnésium (Mg).....   | 70        |
| 2-                | La vitamine B6 ou pyridoxine .....                                       | 72        |
| 3-                | Le zinc.....   | 73        |
| 4-                | Le calcium.....  | 74        |
| 5-                | La vitamine D.....   | 76        |
| 6-                | La supplémentation en acides gras .....                                  | 77        |
| <b>B-</b>         | <b>Les mesures hygiéno-diététiques .....</b>                             | <b>79</b> |
| 1-                | Alimentation.....  | 79        |
| 2-                | Exercice physique .....  | 80        |
| <b>III-</b>       | <b><i>Médecines alternatives.....</i></b>                                | <b>81</b> |
| A-                | Le yoga comme thérapie de relaxation .....                               | 81        |
| B-                | L'acupuncture et acupression .....                                       | 84        |
| C-                | L'effet placebo.....   | 86        |
| D-                | Le thérapie cognitivo-comportementale (TCC) .....                        | 87        |
| <b>Partie 3 :</b> | <b><i>Enquête de terrain auprès des professionnels de santé.....</i></b> | <b>89</b> |
| <b>A-</b>         | <b>Matériel et méthode .....</b>   | <b>89</b> |



|   |            |
|---|------------|
| <b>B- Résultats</b> .....                                 | <b>90</b>  |
| 1- Section 1 (4 questions) : profil des répondants.....   | 90         |
| 2- Section 2 (6 questions) : généralités sur le SPM ..... | 92         |
| 3- Section 3 (4 questions) : les symptômes du SPM.....    | 97         |
| 4- Section 4 (4 questions) : prise en charge .....        | 102        |
| <b>C- Discussion</b> .....                                | <b>106</b> |
| <b>Conclusion</b> .....                                   | <b>108</b> |
| <b>Bibliographie</b> .....                                | <b>115</b> |

## Liste de abréviations :

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

A4 : androstènedione

ACOG : collège américain des gynécologues et obstétriciens

ACT : thérapie d'acceptation et d'engagement

ACTH : hormone adrénocorticotrope

ADH : hormone antidiurétique

AGE : acides gras essentiels

AMM : autorisation de mise sur le marché

BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BHE : barrière hémato-encéphalique

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français

COC : contraceptifs hormonaux combinés

CRF : facteur de libération de la corticotropine

DHA: acide docosahexaénoïque

DHEA: déhydroépiandrostérone

DRSP: daily record of severity of problems

DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EE : éthinylestradiol

EPA : acides eicosapentaénoïque

ER : récepteurs des œstrogènes

ERE : éléments de réponse aux œstrogènes

E2: estradiol

FDA: food and drugs administration

FSH : hormone folliculostimulante

FSHR : récepteurs à la FSH

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GnRH : hormone de libération de gonadotrophine

HCG : hormone chorionique gonadotrope  
HHO : hypothalamo-hypophyso-ovarien  
HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien  
IMC: indice de masse corporelle  
ISPMD: international society of premenstrual disorders  
ISRS : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine  
LH : hormone lutéinisante  
LHR : récepteurs à la LH  
MAO : monoamine oxydase  
MDQ : menstrual distress questionnaire  
MHD : mesures hygiéno-diététiques  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
PAF : premenstrual assessment form  
PMTS : premenstrual tension scale  
PR : récepteurs à la progestérone  
PREG: pregnenolone  
PRISM: prospective record of the impact and severity of menstrual symptoms  
PROG : progestérone  
RCOG : collège royal des gynécologues et obstétriciens  
RCPG : récepteurs couplés à une protéine G  
REC : réponse d'éveil au cortisol  
SERT : transporteurs de la recapture de la sérotonine  
SNC : système nerveux central  
SPM : syndrome prémenstruel  
TCC : thérapie cognitivo comportementale  
TDPM : trouble dysphorique prémenstruel  
THS : traitement hormonale substitutif  
5-HT : 5 hydroxy tryptamine ou sérotonine  
5-HTP : 5 hydroxy tryptophane

## Liste des figures

|   |     |
|---|-----|
| Figure 1 : Évolution de paramètres physiologiques au cours du cycle menstruel.....                                | 16  |
| Figure 2 : Folliculogenèse ovarienne.....   | 18  |
| Figure 3 : Hormones hypophysaires et organes cibles. ....   | 22  |
| Figure 4 : Régulation hormonale du cycle menstruel. ....  | 23  |
| Figure 5 : Stéroïdogenèse ovarienne. ....   | 26  |
| Figure 6 : Synthèse des œstrogènes. ....  | 27  |
| Figure 7 : Voies de signalisation de ER $\alpha$ . ....   | 29  |
| Figure 8 : Synthèse de la progestérone et ses métabolites actifs. ....  | 33  |
| Figure 9 : Synthèse de la sérotonine dans un neurone du noyau raphé.....  | 49  |
| Figure 10 : Structure et fonctionnement du récepteur GABA-A. ....   | 51  |
| Figure 11 : Effets potentiels du yoga sur le syndrome prémenstruel. ....  | 82  |
| Figure 12 : Niveau de connaissance des répondants sur le SPM.....   | 91  |
| Figure 13 : Quantification des patientes atteintes de SPM par les répondants.....                                 | 92  |
| Figure 14 : Tranche d'âge la plus touchée par le SPM selon les répondants. ....                                   | 93  |
| Figure 15 : Connaissance du SPM par les patientes avant d'être diagnostiquée, selon les répondants. ....          | 94  |
| Figure 16 : Automédication des patientes selon les répondants. ....   | 95  |
| Figure 17 : Méthode diagnostic utilisées par les répondants. ....   | 96  |
| Figure 18 : Évaluation de la fréquence des symptômes par les répondants.....                                      | 97  |
| Figure 19 : Évaluation de l'impact des symptômes sur la qualité de vie des patientes d'après les répondants. .... | 99  |
| Figure 20 : Courbes traduisant les degrés d'invalidité des symptômes. ....  | 100 |
| Figure 21 : Importance des MHD dans le SPM selon les répondants.....  | 102 |
| Figure 22 : Mode de prise des traitements recommandé par les répondants. ....                                     | 105 |

## Liste des tableaux

|   |     |
|---|-----|
| Tableau 1 : Symptômes du SPM, classés par catégories. ....                      | 38  |
| Tableau 2 : Critères de diagnostic du TDPM selon le DSM-V.....                  | 43  |
| Tableau 3 : Doses d'ISRS utilisées* dans le SPM/TDPM. ....                      | 63  |
| Tableau 4 : Traitements prescrits par les répondants pour soulager un SPM. .... | 103 |

## Introduction

La santé menstruelle a été définie comme "un état de complet bien-être physique, mental et social, et pas seulement l'absence de maladie ou d'infirmité, en relation avec le cycle menstruel", par le *Global Menstrual Collective* conformément à la définition de la santé de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).<sup>1</sup> Lors du 50<sup>ème</sup> Conseil des droits de l'homme des Nations unies (13/06/2022 au 08/07/2022) l'OMS a encouragé la communauté internationale à lutter contre l'ignorance menstruelle ainsi qu'à « Reconnaître et appréhender la menstruation comme un sujet de santé et non d'hygiène », en prenant en compte « les dimensions physiques, psychologiques et sociales du parcours de vie d'une femme, de la période précédant la ménarche (apparition des premiers règles) à celui de la ménopause », elle a également souligné le manque d'information et de recherche dans ce domaine.<sup>2</sup>

De la puberté à la ménopause le corps de la femme est rythmé par son cycle menstruel au cours duquel on observe des variations des taux d'hormones sexuelles. Ces fluctuations hormonales sont essentielles à la fonction de reproduction mais, dans certaines conditions et pour des raisons encore à l'étude, des symptômes physiques, affectifs et comportementaux peuvent s'ensuivre. Ils handicapent alors ces femmes au quotidien et dans leurs activités professionnelles. On les regroupe sous le terme de Syndrome Prémenstruel (SPM) dès lors qu'ils sont gênants pour la patiente, présents sur plusieurs cycles, qu'ils n'apparaissent que dans la seconde partie du cycle (phase lutéale) et disparaissent avec les menstruations.<sup>34</sup>

Environ 20 à 40% des femmes en âge de procréer souffrent de SPM au moins une fois dans leur vie. Dans certains pays, jusqu'à 80% des femmes seraient concernées.<sup>37,43</sup> Cet écart de fréquence peut s'expliquer par les différentes méthodes de diagnostic et les signes cliniques communs avec ceux de nombreuses autres pathologies. Il existe autant de traitements qu'il y a de symptômes et la physiopathologie de ce trouble n'est pas entièrement élucidée. Certaines hypothèses existent mais évoluent au cours du temps. Il s'agirait d'un trouble multifactoriel.<sup>6,56</sup>

L'absence de définition claire, la physiopathologie encore à l'étude, les nombreux outils de diagnostic parfois complexes et chronophages, les multiples symptômes et traitements disponibles (dont leur niveau de preuve d'efficacité n'est pas toujours explicite) positionnent la prise en charge du syndrome prémenstruel comme un défi majeur pour les professionnels de santé à l'heure où le concept de santé menstruelle des femmes voit à peine le jour.

Ce travail de thèse vise à informer les professionnels de santé des dernières recherches effectuées autour du syndrome pré menstruel. Il permettra de sensibiliser le Pharmacien à cette pathologie bien trop souvent banalisée, afin d'améliorer leur écoute, et l'accompagnement des patientes vers une prise en charge adaptée. Pour cela, nous allons définir le SPM en commençant par un rappel du cycle menstruel puis nous verrons les différentes causes du SPM, les principaux symptômes, et les outils d'aide au diagnostic disponibles. En seconde partie nous aborderons la prise en charge du SPM avec les traitements majoritairement référencés dans la littérature. Après plusieurs recherches, le choix s'est porté sur l'allopathie, la micronutrition et les mesures hygiéno-diététiques pour finir avec quelques thérapies alternatives. En dernière partie, une enquête de terrain auprès des médecins, gynécologues et sage-femmes français permettra de faire une évaluation sur leur façon d'aborder ce trouble, et nous permettra de mettre en parallèle les résultats avec les données de la littérature regroupées dans les deux premières parties.

# **Partie 1 : Le syndrome prémenstruel**

Cette première partie du travail vise à expliquer ce qu'est le syndrome prémenstruel. Une première sous-partie rappelle la physiologie du cycle menstruel en détaillant premièrement, toutes les étapes de ce cycle, et en expliquant par la suite la communication hormonale entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les gonades féminines. La deuxième sous-partie définit le syndrome prémenstruel, ses symptômes et les classifications existantes, puis les différents outils diagnostics disponibles. Pour finir les hypothèses majoritairement recensées dans la littérature sur la physiopathologie du SPM seront abordées.

## **I- Physiologie du cycle menstruel**

Le cycle menstruel d'une femme commence le premier jour des règles et dure en moyenne 28 à 32 jours. Quand on parle de cycle menstruel, cela comprend le cycle ovarien et le cycle utérin tous deux étroitement liés. On peut séparer le cycle menstruel en plusieurs parties.

### **A-Les différentes étapes du cycle menstruel**

Les événements du cycle sont principalement liés à la sécrétion des hormones suivantes : l'hormone folliculostimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH), les œstrogènes et la progestérone.

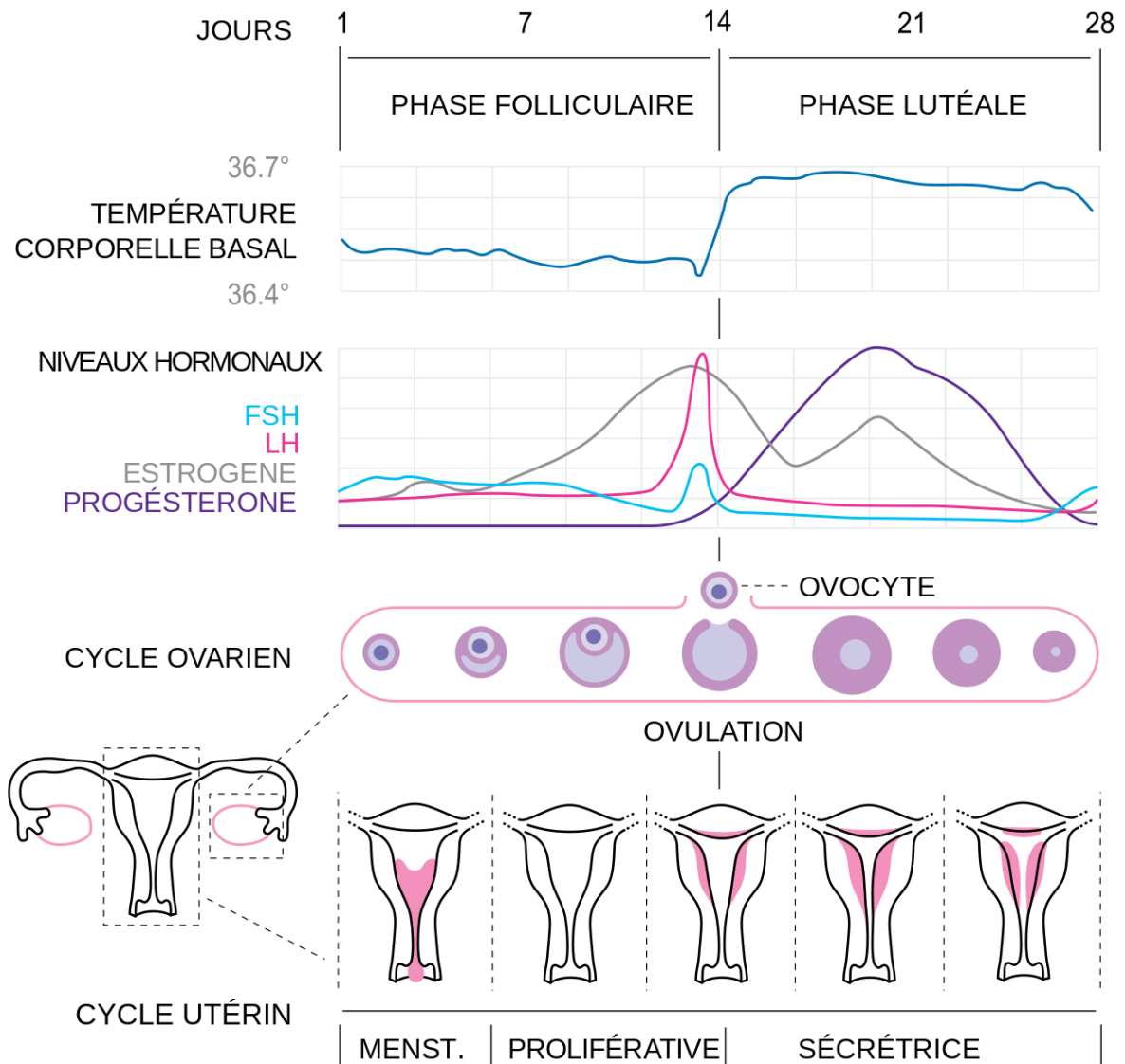


Figure 1 : Évolution de paramètres physiologiques au cours du cycle menstruel.

Cette figure est extraite du site du CNGOF.<sup>7</sup> Ce schéma superpose plusieurs paramètres du cycle menstruel : la durée des différentes phases du cycle, le changement de la température corporelle basale, les taux d'hormones sexuels, la maturation de l'ovule au sein de l'ovaire et les changements physiologique de la muqueuse utérine durant les 28 jours du cycle menstruel.

Comme illustré Figure 1, le cycle ovarien se compose de deux phases : la phase folliculaire et la phase lutéale, séparées par l'ovulation. La phase folliculaire dure environ 14 jours : du premier jour des règles jusqu'à l'ovulation. Pendant cette phase, la température corporelle avoisine les 36,5°C et chute légèrement avant l'ovulation. Sur le plan hormonal, les œstrogènes augmentent progressivement et la FSH diminue



légèrement. Dans l'ovaire le follicule grossit jusqu'au stade pré-ovulatoire où l'ovule est prêt à être expulsé. La muqueuse utérine passe du stade menstruel (4/5 premiers jours) au stade de prolifération. Une forte augmentation d'œstrogène et un pic de LH précèdent l'ovulation qui a lieu au 14<sup>ème</sup> jour du cycle. En l'absence de fécondation, la phase lutéale qui suit dure environ 14 jours. La température basale corporelle de la femme est légèrement plus élevée, autour de 36,7°C. Le niveau d'œstrogène diminue par opposition à la progestérone qui augmente. Dans l'ovaire, le reliquat folliculaire, appelé corps jaune, disparaît progressivement. L'endomètre devient sécrétoire, les glandes grossissent et sécrètent du mucus riche en glycogène et nutriments, le préparant à une éventuelle nidation. En l'absence de nidation, le corps jaune disparaît définitivement, l'ovule est évacué et les menstruations annoncent l'apparition d'un nouveau cycle.

La phase folliculaire constitue donc la première partie du cycle ovarien pendant laquelle un futur ovule est sélectionné parmi une réserve folliculaire établie des mois auparavant. Cette première phase du cycle ovarien constitue également la dernière étape de la folliculogénèse.

## **1- Folliculogénèse :**

Dès le développement fœtal, un pool d'ovocytes se forme. Il se compose de millions de follicules primordiaux dormant, contenant chacun un ovule arrêté au stade de prophase méiotique. De la petite enfance jusqu'à la péri ménopause la folliculogénèse basale permet de former des follicules pré-antraux indépendamment des gonadotrophines. À partir de la puberté, les ovaires, fonctionnent de façon cyclique, en alternance. À chaque cycle, un ovaire va permettre la formation d'un ovule fécondable. On parle de folliculogénèse terminale, cette fois-ci, dépendante des gonadotrophines.<sup>8,9</sup>

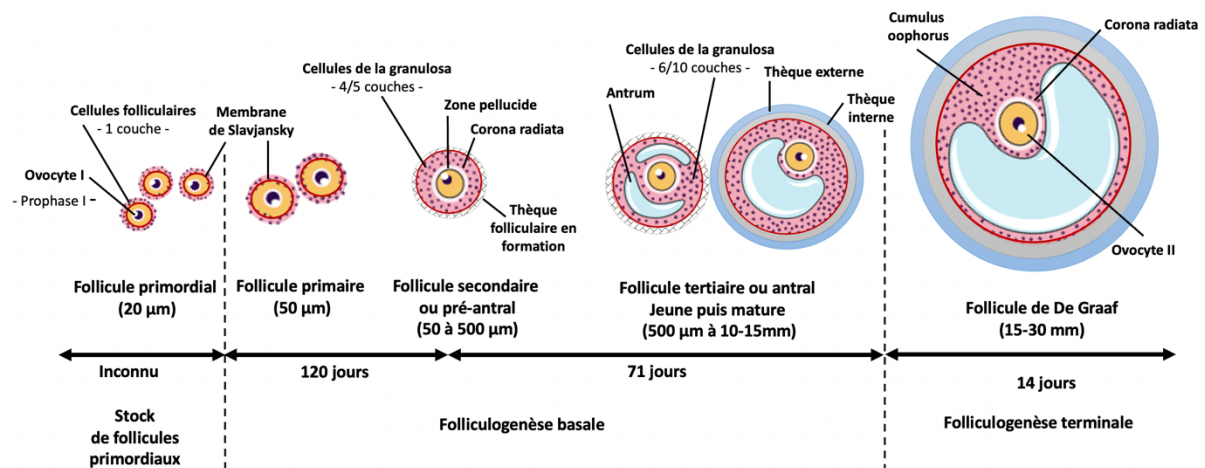


Figure 2 : Folliculogénèse ovarienne.

Ce schéma illustre les différentes étapes de la folliculogénèse ovarienne. On y trouve les différents stades de follicules, leurs spécificités, ainsi que la durée de chaque étape du développement folliculaire. Ce schéma s'inspire de la figure 12.1 du livre : *Endocrinologie et communication cellulaire*.<sup>10</sup> Il a été créé avec les images libre accès de Smart Servier Medical Art sur Power Point.

La folliculogénèse (Figure 2) correspond au processus de maturation progressive du follicule ovarien. Pendant le développement embryonnaire, les cellules germinales primordiales deviennent des ovocytes primaires bloqués en stade diplotène de prophase I, elles s'entourent de cellules somatiques et forment le stock de follicules primordiaux ovariens (15-25µm). C'est à partir de cette réserve folliculaire que commence la folliculogénèse basale dès le quatrième mois de vie fœtale. Tout au long de l'enfance des follicules primordiaux passent par les stades de follicules primaires, puis secondaires ou pré-antraux (0,1-0,2 mm). Pendant l'équivalent de presque trois cycles, les follicules secondaires vont donner des follicules antraux (2-5mm) ou follicules tertiaires, caractérisés par l'apparition d'une cavité remplie de liquide, l'antrum, et l'acquisition de la compétence méiotique par l'ovocyte. Cette croissance basale qui dure plusieurs mois est indépendante des gonadotrophines, elle est probablement due à des facteurs juxtacrines qui restent à définir.

La folliculogénèse terminale, elle, dure 14 jours. Elle commence à la puberté avec la libération pulsatile de FSH et de LH par l'hypophyse. En effet la folliculogénèse terminale est strictement dépendante de la présence de FSH, et de LH pour les stades de maturation terminaux. Elle a lieu pendant la phase folliculaire de chaque cycle

ovarien et se sépare en trois étapes qui sont : le recrutement d'une cohorte folliculaire (5 à 10 follicules tertiaires), la sélection du follicule dominant (follicule pré-ovulatoire) et sa maturation (qui consiste à terminer la première division méiotique, et former l'ovocyte II constitué de quatre cellules haploïdes issues de la seconde division méiotique).<sup>10</sup> La première partie du cycle ovarien communément appelée « phase folliculaire », correspond donc en réalité à la folliculogenèse terminale.

## **2- 1<sup>ère</sup> partie du cycle : La phase folliculaire**

Elle commence le premier jour des menstruations et se termine avec l'ovulation. Durant la phase folliculaire (14 à 16 jours), la FSH et les œstrogènes permettent la maturation des follicules antraux, puis du follicule dominant appelé follicule de De Graaf (Figure 2). La FSH stimule les cellules de la granulosa et induit l'expression de l'aromatase, enzyme permettant la synthèse d'œstradiol (Figure 5). Elle induit également l'expression des récepteurs à la LH sur les cellules de la granulosa (Figure 4) qui participent à l'augmentation des taux d'œstradiol ainsi qu'à la réponse au pic de LH hypophysaire en milieu de cycle. Peu à peu le follicule devient indépendant de la FSH et devient le follicule dominant. En effet, la granulosa synthétise une quantité à peu près constante d'œstradiol, alors qu'avec la croissance du follicule, la thèque devient autonome dans sa production d'œstrogènes et potentialise ses sécrétions.<sup>10</sup> Ainsi, le follicule le plus mature supprime petit à petit (par rétrocontrôle négatif) la FSH et engendre l'atrésie des autres follicules. L'augmentation progressive d'œstradiol au cours de la phase folliculaire va également favoriser la prolifération de l'endomètre, l'induction des récepteurs de la progestérone ainsi que la modification de la glaire cervicale, qui prend une consistance aqueuse pour faciliter la pénétration des spermatozoïdes mobiles. L'œstradiol augmente progressivement pour atteindre son taux maximum au 13<sup>ème</sup> jour du cycle (autour de 300 à 400 pg/ml) et déclencher l'ovulation.<sup>8</sup>

### **3- Ovulation**

Le taux d'œstrogènes augmente à mesure que le follicule grossit, jusqu'à dépasser un certain seuil (200pg/ml) qui, par rétrocontrôle positif, provoque un pic de LH (Figures 1 et 4). L'ovulation se produit 36h après le début de la poussée de LH, elle permet l'expulsion du gamète immature (Ovocyte II) hors du follicule de De Graaf et la reprise de la maturation nucléaire méiotique de l'ovocyte.<sup>8</sup> L'ovulation sépare la phase folliculaire de la phase lutéale.

### **4- 2<sup>ème</sup> partie du cycle : La phase lutéale**

Lors de la phase lutéale, et donc une fois l'ovule expulsé, le reliquat folliculaire se referme autour de l'antrum et forme le corps jaune. Les cellules de la granulosa, de la thèque et du stroma grossissent et se remplissent de cholestérol à partir duquel seront synthétisés les stéroïdes sexuels, principalement la progestérone. Ces hormones bloquent la libération de FSH par rétrocontrôle négatif pour empêcher que le développement folliculaire se poursuive durant la phase lutéale. Sous l'effet de la progestérone, l'endomètre se différencie et devient sécrétoire. Au début de la phase lutéale, la sécrétion de progestérone est stable et n'est pas corrélée aux pulsations de LH, alors qu'au milieu et à la fin de la phase lutéale, la sécrétion de progestérone est épisodique et corrélée à la libération pulsatile de LH.<sup>11</sup> Tant que le niveau de progestérone est assez élevé la muqueuse endométriale ne se détache pas. S'il n'y a pas de fécondation, le taux de LH chute par rétrocontrôle négatif de la progestérone, ce qui induit la destruction du corps jaune appelé lutéolyse. La chute brutale d'hormones (œstrogènes et progestérone) marque la fin du cycle par l'apparition des menstruations.

S'il y a fécondation, les récepteurs à la LH restent stimulés par l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) sécrétée par le placenta. Le corps jaune devient « gravide » ou corps jaune « gestatif », il maintient un taux de progestérone nécessaire à la nidation de l'œuf dans l'endomètre.<sup>8,9</sup> L'enchaînement précis des différentes étapes du cycle menstruel est contrôlé par un système de communication hormonale appelé axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO).

## **B- L'axe Hypothalamo-hypophyso-ovarien**

L'hypothalamus est une structure nerveuse située sous le thalamus, sur la partie ventrale du diencephale. Il reçoit des informations de quasi toutes les régions du SNC et les utilise pour fournir des informations à l'hypophyse via la tige pituitaire qui les relie. L'hypophyse est une toute petite glande endocrine située dans une structure osseuse appelée selle turcique. En réponse aux messages fournis par l'hypothalamus, l'hypophyse libère différentes hormones qui stimulent certaines glandes endocrines et certains tissus dans l'ensemble de l'organisme. Les variations des taux d'hormones circulantes, produites par ces glandes endocrines, sont détectées par l'hypothalamus qui pourra freiner ou accentuer la stimulation de l'hypophyse pour maintenir l'homéostasie. On parle respectivement de rétrocontrôle négatif ou positif. Ainsi la sécrétion des hormones hypophysaires est soumise au contrôle de l'hypothalamus.<sup>12</sup> Comme le montre la Figure 3, les principales hormones hypophysaires sont : la GH (hormone de croissance) qui contrôle la croissance et la reproduction des cellules (muscles, os, organes...), la TSH qui stimule la glande thyroïdienne et sa synthèse d'hormones thyroïdiennes T3/T4, l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) qui contrôle les glandes surrénales et leur synthèse de cortisol, la FSH et la LH qui activent la sécrétion de testostérone et la spermatogenèse testiculaire chez l'homme ainsi que la sécrétion d'œstrogènes, la folliculogenèse ovarienne et l'ovulation chez la femme.<sup>12</sup> On trouve également la prolactine qui stimule la croissance des glandes mammaires et la synthèse de lait.<sup>13</sup> Celles qui sont sécrétées par l'hypothalamus et stockées dans l'hypophyse (pour n'être libérées que dans certaines conditions) sont l'ocytocine qui agit sur l'utérus lors de l'accouchement et les glandes mammaires lors de l'allaitement, et l'ADH (hormone anti diurétique) qui agit sur les reins pour limiter les pertes d'eau en cas de déshydratation.<sup>12</sup>

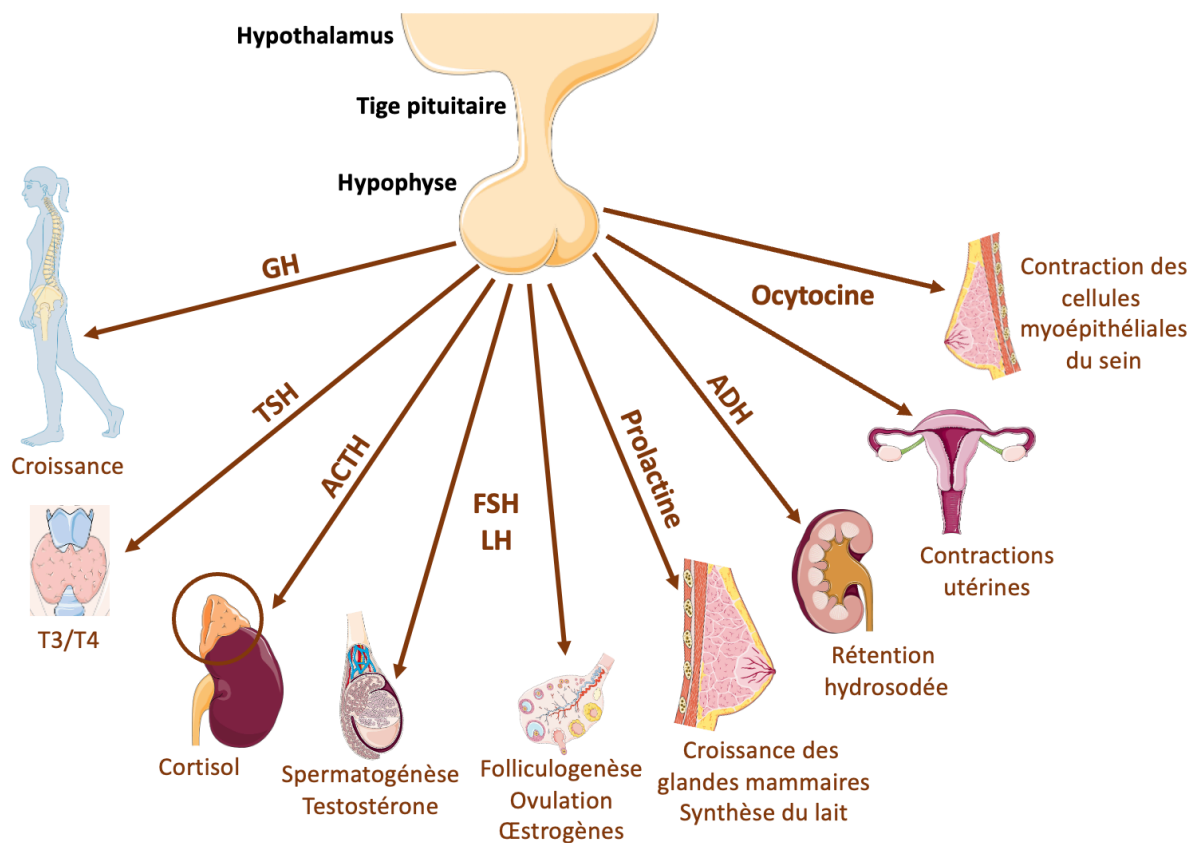


Figure 3 : Hormones hypophysaires et organes cibles.

Ce schéma détaille l'action des hormones hypophysaires sur les différents tissus et organes cibles. Il s'inspire que la Figure « L'hypophyse et ses organes cibles » de la « Revue générale du système endocrinien »<sup>12</sup> et a été créé sur power point avec les images libre accès du Smart Servier Médical art.

Nous allons aborder plus en détail comment l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires se coordonnent pour former l'axe HHO et réguler la fonction reproductive féminine (figure 4). L'hypothalamus sécrète la GnRH, celle-ci agit sur l'hypophyse et entraîne la sécrétion de FSH et LH. La FSH agit au niveau folliculaire, principalement sur les cellules de la granulosa. Elle augmente l'expression de l'aromatase et par conséquent la synthèse d'estrogène par l'ovaire. L'estradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse. Cependant, à très forte dose il stimule les sécrétions de GnRH qui vont à leurs tours déclencher le pic de LH. La FSH induit également l'expression de récepteurs à la LH (LHR) sur les cellules de la granulosa. Dans la deuxième partie du cycle menstruel, la LH agit sur le corps jaune en augmentant sa synthèse de progestérone. Cette même hormone exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et freine ainsi la sécrétion de FSH.

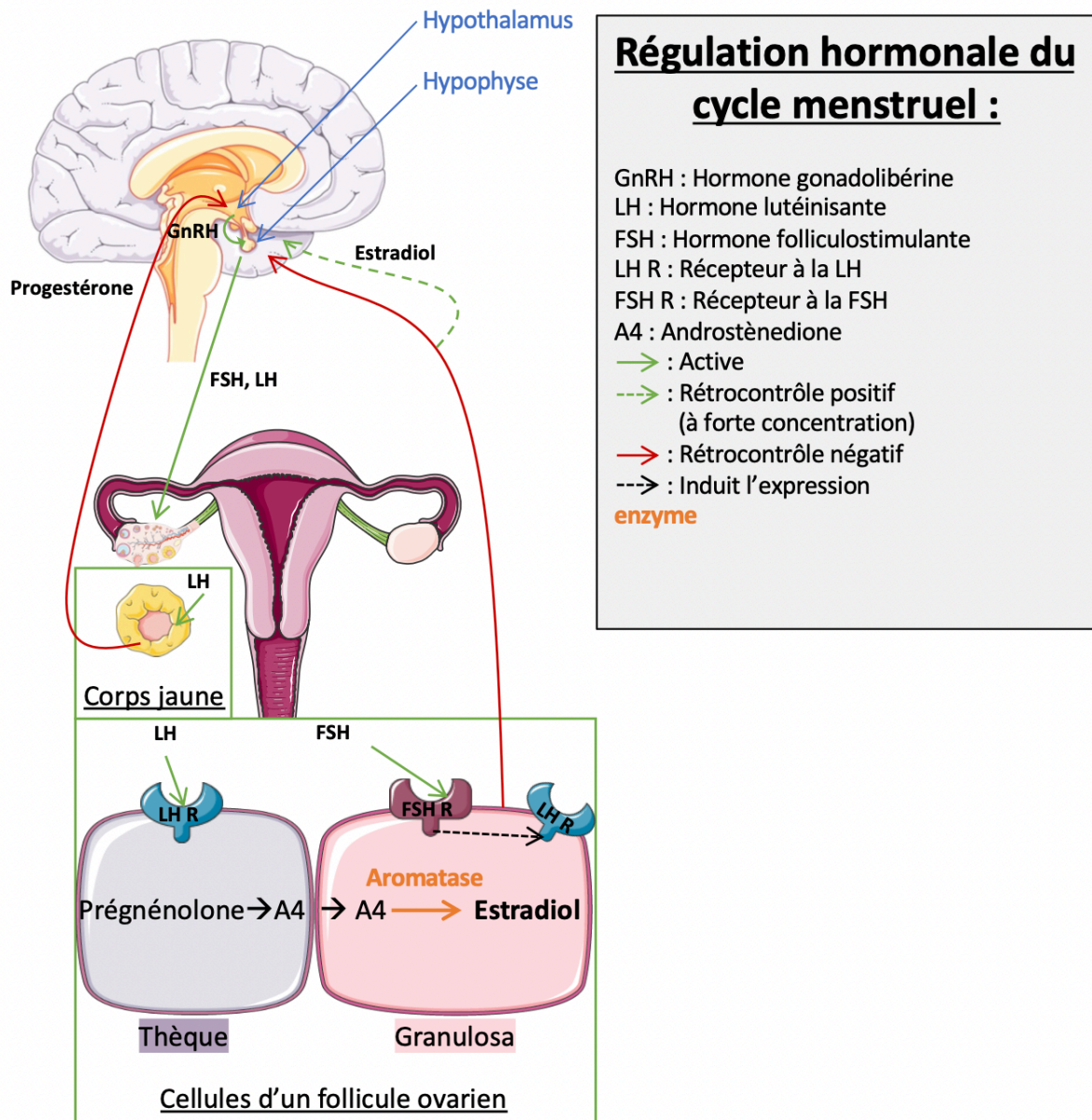


Figure 4 : Régulation hormonale du cycle menstruel.

Ce schéma détaille la communication hormonale qui a lieu entre l'hypothalamus, l'hypophyse et l'ovaire, plus particulièrement les follicules ovariens matures. Dans l'encadré vert se trouve un zoom du follicule avec un cellule de la thèque (violet) et une cellule de la granulosa (rose). Les deux types de cellule se coordonnent pour synthétiser les œstrogènes. Ce schéma s'inspire des figures 63.8 et 63.9 du livre <sup>8</sup>, il a été réalisé avec les images libre accès de Smart Servier Medical Art sur power point.

Ainsi chaque hormone possède des fonctions bien précises que nous allons détailler.

## 1- Hormone hypothalamique

- GNRH ou Gonadolibérine

Est une neurohormone, un décapeptide sécrété de façon pulsatile par des neurones de l'hypothalamus, au niveau du noyau arqué et de l'aire pré-optique. Elle agit sur son récepteur hypophysaire qui est un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) composé de 7 domaines transmembranaires. Une fois liée à son récepteur, la GnRH active l'expression de gène codant pour des hormones hypophysaires, la FSH et la LH, aussi appelées gonadotrophines hypophysaires.

C'est la fréquence des pulsations de sécrétions de GnRH qui régule la synthèse préférentielle de LH ou de FSH au cours du cycle. La GnRH atteint l'antéhypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire.<sup>14</sup>

## 2- Hormones hypophysaires ou gonadotropes

Les hormones LH et FSH sont des glycoprotéines formées de deux sous-unités : alpha (commune à toutes les gonadotrophines) et bêta (spécifique). Sous l'action des pulses de GnRH, elles sont sécrétées par exocytose, depuis l'antéhypophyse, directement dans la circulation sanguine. Elles vont agir au niveau des ovaires afin de stimuler la folliculogénèse.<sup>14</sup>

- FSH

De la fin de la phase lutéale jusqu'à la phase folliculaire précoce du cycle, des sécrétions fréquentes de GnRH (toutes les 90min) permettent une libération de FSH. En synergie avec les œstrogènes, cette gonadotrophine stimule la croissance des cellules de la granulosa qui deviennent cuboïdes et se multiplient. La FSH induit également l'aromatase, enzyme permettant la conversion des androgènes (produits par la thèque) en estradiol. Il est donc nécessaire d'avoir des niveaux plus élevés de FSH que de LH en début de cycle pour augmenter l'aromatation et les taux d'estradiol. L'estradiol et la FSH augmentent la production de liquide folliculaire, qui s'accumule dans une cavité, formant ainsi le stade de follicule antral. La FSH induit également l'expression de récepteurs à la LH sur les cellules thécales et de la granulosa. Ces récepteurs permettraient au follicule de De Graaf, premièrement, de



maintenir la synthèse d'estradiol, rendant le follicule moins sensible à la chute progressive de FSH au cours de la phase folliculaire. Deuxièmement, ils permettent au follicule dominant de répondre au pic de LH en milieu de cycle avec l'ovulation.<sup>8</sup>

- LH

Le pic de LH déclenche l'ovulation du follicule dominant.

La LH stimule les cellules de la thèque pour produire des androgènes qui seront aromatisés dans les cellules de la granulosa en estradiol. LH a donc un rôle synergique à la FSH puisqu'elle augmente le substrat de l'aromatase. (Figure 5)

Elle favorise la libération de progestérone par le corps jaune.<sup>8</sup>

### 3- Stéroïdogénèse et hormones ovariennes

- La stéroïdogénèse

La stéroïdogénèse correspond à la voie de biosynthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol, elle est la même quel que soit l'organe générateur de stéroïdes. Le type et la quantité de stéroïdes synthétisés et sécrétés dépendent de l'expression d'enzymes spécifiques à chacun de ces organes. Il existe des stéroïdes surrénaliens synthétisés principalement dans les glandes corticosurrénales il s'agit des glucocorticoïdes, dont le plus connu est le cortisol, des minéralocorticoïdes avec l'aldostérone et des androgènes surrénaliens. Les ovaires bien qu'étant des glandes stéroïdo-géniques complètes, diffèrent des autres organes car ils ne sont pas capables de produire des glucocorticoïdes ou des minéralocorticoïdes, il leur manque certaines enzymes. En revanche l'ovaire est capable de synthétiser *de novo* les stéroïdes sexuels. Il s'agit des œstrogènes caractérisés par 18 atomes de carbone (estradiol, estriol, estrone), des androgènes caractérisés par 19 atomes de carbone (déhydroépiandrostérone, androstènedione, testostérone) et les progestatifs caractérisés par 21 atomes de carbones (progestérone, seul progestatif naturel sécrété par le corps jaune et le placenta).<sup>15</sup>

Comme le montre la figure 5, la synthèse des hormones stéroïdes sexuelles au sein de l'ovaire a lieu dans le follicule, grâce à la coordination des cellules de la granulosa et des cellules thécales. La LH entraîne une stimulation de sécrétion d'androgènes

ovarien par les cellules thécales, et la FSH stimule leur aromatisation en œstrogènes dans les cellules de la granulosa.

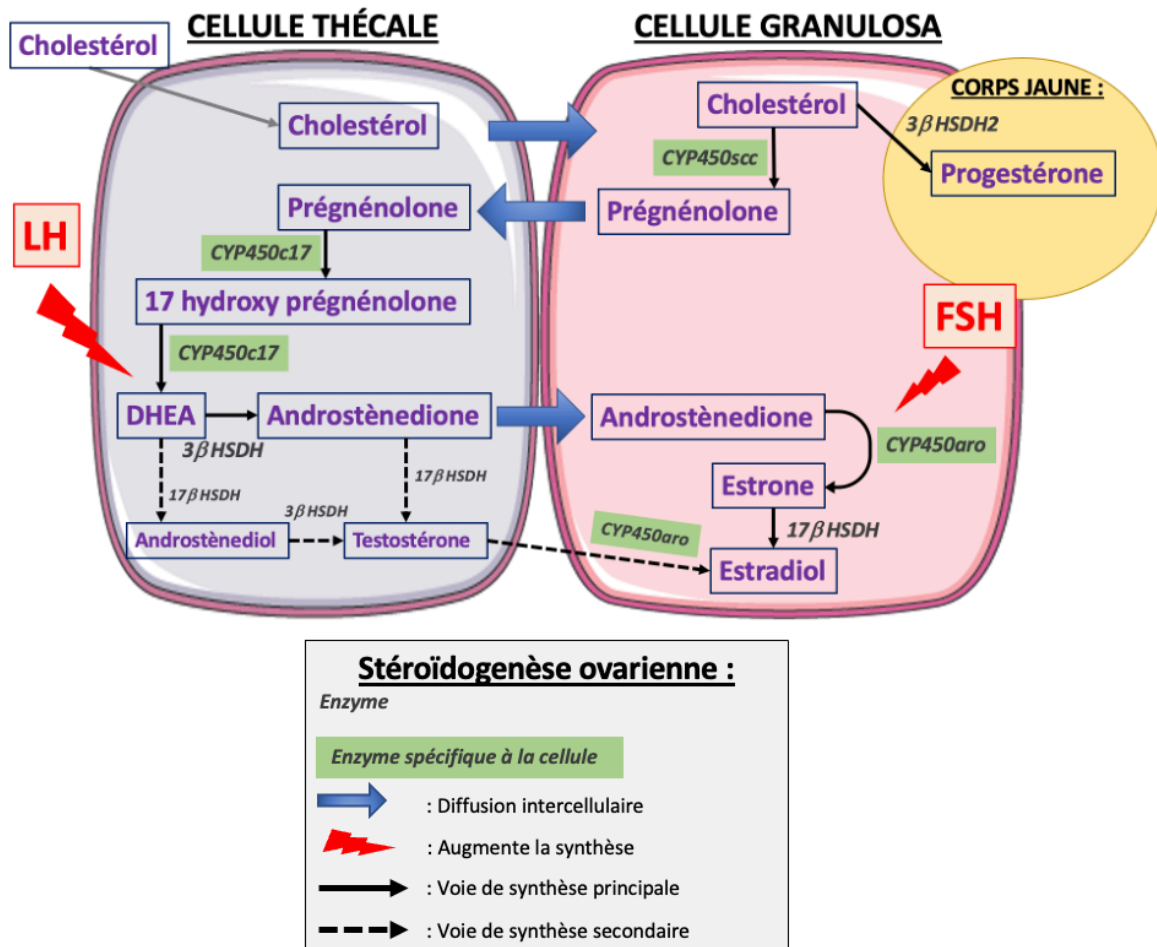


Figure 5 : Stéroïdogénèse ovarienne.

Cette figure représente la coordination cellulaire du follicule lors de la stéroïdogénèse ovarienne. Celle-ci s'effectue entre les cellules thécales (grises) et les cellules de la granulosa (roses). Ce schéma s'inspire de la figure 14B de la revue *Endocrine Reviews*<sup>16</sup> et utilise les images libres accès de Smart servier medical art.

Le cholestérol est capté par la thèque, et diffuse vers la granulosa où il est converti en prégnérolone à l'intérieur de la mitochondrie par le cytochrome P450 de clivage de la chaîne latérale (CYP450scc). Comme son nom l'indique, le CYP450scc (20- $\alpha$  hydroxylase, 22-hydroxylase, desmolase) clive la chaîne latérale du cholestérol pour former la prégnérolone (Figure 5 et 6). À ce niveau, les cellules de la granulosa n'expriment pas le cytochrome P450C17 et arrêtent la synthèse au stade des stéroïdes

C21 : prégnénolone (PREG) et progestérone (PROG). Ces derniers diffusent ensuite dans la chaîne interne où ils seront transformés en stéroïdes androgènes. La prégnénolone sert de substrat au CYP450C17 pour former la 17-hydroxyprégnénolone (17OHPREG), puis la déhydroépiandrostérone (DHEA). La 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ HSDH) forme l'androstènedione (A4). C'est sous l'action de l'aromatase, que la majorité de l'A4 va subir une aromatisation en œstrogènes. Dans les cellules de la granulosa l'A4 est donc convertie en estrone par l'aromatase (CYP450aro) puis en estradiol par la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 $\beta$ HSDH). Parallèlement et de façon minoritaire, le follicule produit également de la testostérone que l'aromatase transforme en estradiol. L'ovaire est capable de stéroïdogénèse *de novo* mais peut aussi utiliser comme substrat de synthèse la DHEA d'origine surrénalienne.<sup>16, 17</sup>

- Les œstrogènes

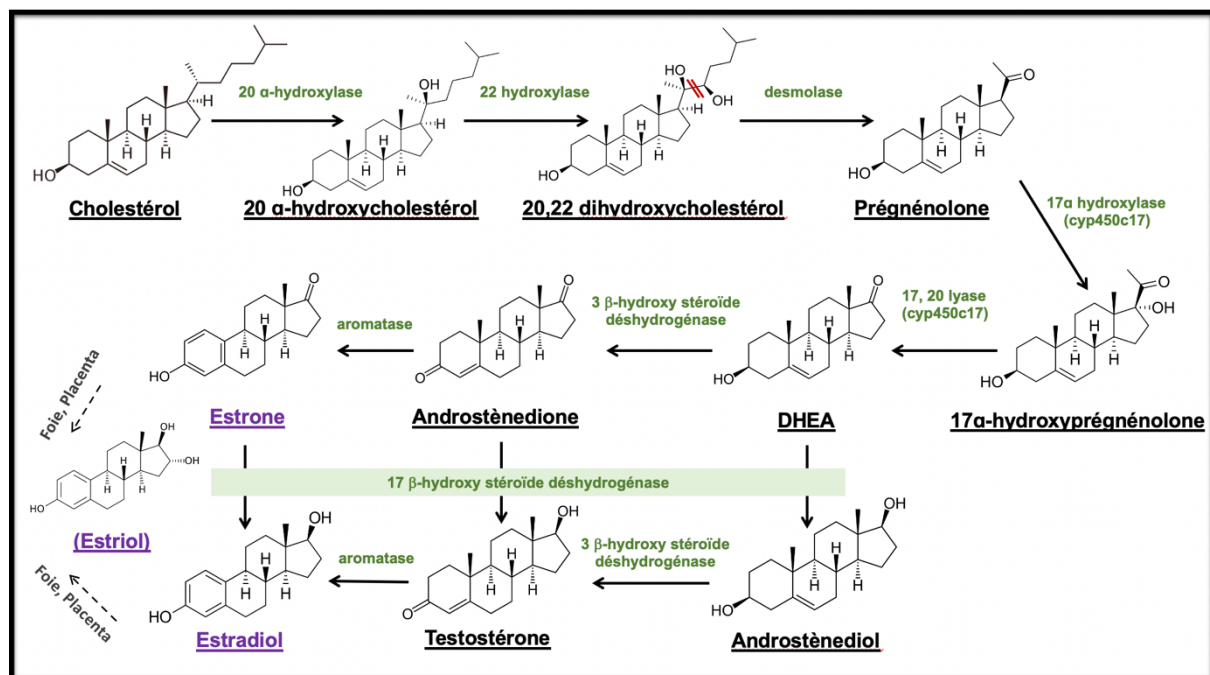


Figure 6 : Synthèse des œstrogènes.

Ce schéma détaille les structures chimiques des différents intermédiaires de synthèse des œstrogènes. Les enzymes sont en vert. Ce schéma s'inspire de la figure 12.5 du chapitre 12 du livre « endocrinologie et communications cellulaires »<sup>10</sup> et de la figure « stéroïdogénèse » de la page « Hormones stéroïdiennes synthèse et catabolisme » du site [vétopsy.fr](http://vétopsy.fr).<sup>18</sup> Les structures moléculaires sont prises sur wikipedia.

Les œstrogènes sont synthétisés à partir du cholestérol (Figure 6) par le follicule, les cellules interstitielles de l'ovaire, le corps jaune, le placenta, ou encore par conversion périphérique dans les graisses. Il existe trois œstrogènes naturels : l'E2 ou estradiol ou 17 $\beta$  estradiol et deux de ses métabolites, l'estrone (qui peut aussi être produit par conversion de l'A4) et l'estriol (produit en quantité significative seulement pendant la grossesse).<sup>10</sup>

L'estradiol est l'œstrogène le plus présent dans la circulation c'est également le plus puissant des trois car c'est celui qui possède la plus grande affinité avec les récepteurs aux œstrogènes (ER). Les ER appartiennent à la super famille des récepteurs nucléaires, il en existe deux sous-types : ER $\alpha$  et ER $\beta$ , les deux sont présents dans les ovaires, l'utérus, les seins, le système cardiovasculaire, la peau et le cerveau. De façon plus spécifique ER $\alpha$  se retrouve au niveau du foie et du rein, ER $\beta$  au niveau des os et des voies urinaires. Leurs rôles et mécanismes d'action varient pour chaque tissu. De ce fait, les œstrogènes peuvent agir sur de nombreux organes ; on dénombre plus de 400 actions cellulaires recensées dans la littérature.<sup>19</sup> Actuellement le fonctionnement des ER est encore à l'étude mais certains mécanismes d'activation du ER $\alpha$  sont de mieux en mieux compris.

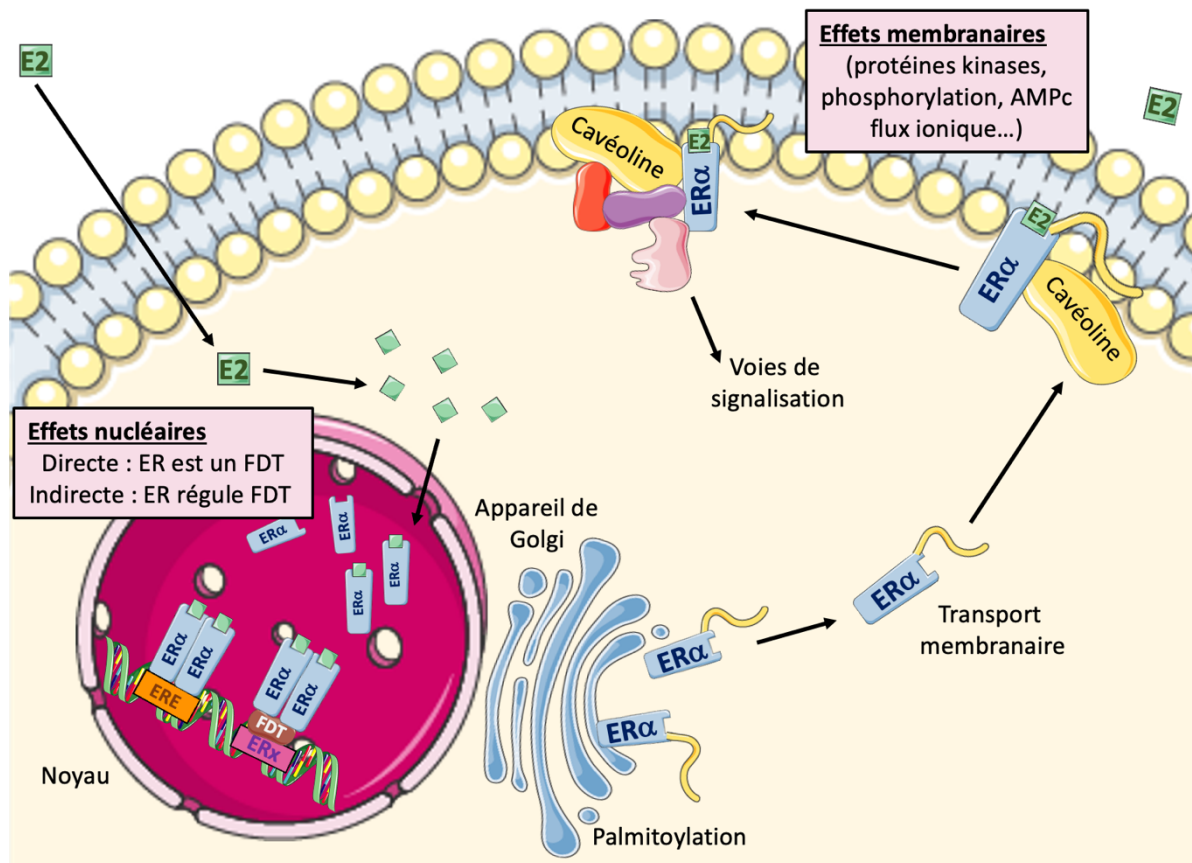


Figure 7 : Voies de signalisation de ER $\alpha$ .

Ce schéma représente le fonctionnement des récepteurs aux œstrogènes ER $\alpha$ .

FDT : Facteur de transcription, ERx : Éléments de réponse à un autre FDT.

Il s'agit d'une adaptation de la figure 1 de l'article de Poulard, C et al.<sup>20</sup> et de la figure 3 de l'article d'Adlanmerini M et al.<sup>21</sup> créé sur power point avec les images libres accès de Smart Servier Medical Art.

Dans la Figure 7, l'E2, liposoluble, traverse les membranes cellulaires par diffusion passive, se lie aux ER nucléaires. Les complexes ER-E2 subissent des changements de conformation pour se dimériser, et se lier directement à des séquences d'ADN connues sous le nom d'éléments de réponse aux œstrogènes (ERE), dans ce cas-là les ER jouent un rôle direct de facteur de transcription. Les complexes ER-E2 dimérisés peuvent aussi se lier indirectement à l'ADN par l'intermédiaire d'autres facteurs de transcription pour réguler de manière différentielle la transcription de gènes.<sup>22</sup> On parle de voie de signalisation génomique qui prend plusieurs heures. D'autres effets non génomiques plus rapides existent. Dans l'appareil de Golgi, ER $\alpha$  subit une palmitoylation lui permettant de s'insérer à la membrane plasmique où il va

se lier à son ligand et interagir par la suite avec la cavéoline formant ainsi une plateforme de signalisation membranaire pouvant déclencher de multiples voies d'activation intracellulaires comme la voie de la MAP kinase par exemple pouvant générer des seconds messagers intracellulaires.<sup>20, 21</sup>

### **Principales fonctions des œstrogènes :**

L'œstradiol a des propriétés à la fois inhibitrices et stimulantes sur la sécrétion et la libération de GnRH, LH et FSH. Les effets dépendent de la phase du cycle et du taux d'augmentation de l'œstradiol.<sup>8</sup> En effet, une forte dose prolongée d'estrogènes entraînerait une atrophie ovarienne par action directe et rétrocontrôle hypophysaire.<sup>10</sup>

Ils participent au développement des organes reproducteurs féminin en stimulant la croissance des muscles lisses et le développement de la muqueuse utérine et du vagin. Ils augmentent aussi la contractilité myométriale de l'utérus et le péristaltisme tubaire.<sup>10,23</sup>

Les œstrogènes stimulent la synthèse de prolactine par les cellules lactotropes antéhypophysaires.<sup>13</sup> Au niveau des cellules mammaires, ils favorisent la synthèse de l'ADN, l'activité mitotique, la différenciation et la prolifération des cellules mammaires du tissu conjonctif. Ils favorisent la croissance des canaux galactophores.<sup>10,23</sup>

Les estrogènes augmentent la synthèse des triglycérides, du HDL-cholestérol, ainsi que l'élimination du LDL-cholestérol.<sup>19</sup>

Les estrogènes activent rapidement la voie de synthèse de l'acide nitrique (NO) via l'activation rapide de la eNOS (monoxyde d'azote synthase endothéliale).<sup>21</sup> Ils favorisent la vasodilatation périphérique ainsi que la dissipation de chaleur ce qui permettrait le maintien d'une température corporelle plus basse et limiterait les bouffées de chaleur.<sup>24</sup> L'activation de ER $\beta$  diminue la pression artérielle, la vasoconstriction, la résistance vasculaire, et atténue l'hypertrophie cardiaque (effets cardioprotecteurs).<sup>22</sup>

Ils peuvent stimuler le système rénine-angiotensine-aldostérone en induisant la synthèse de l'angiotensinogène dans le foie aboutissant à la production d'aldostérone, hormone favorisant les rétentions hydrosodées. Il a été suggéré que cet effet des œstrogènes est à l'origine de symptômes liés aux menstruations, tels que les ballonnements, et contribue également à la prise de poids.<sup>10,25</sup>

Il a été démontré que les œstrogènes augmentent la réactivité post-synaptique sérotoninergique.<sup>25</sup>

Les œstrogènes stimulent l'expression des facteurs neurotrophiques (NGF, BDNF) et stimulent la régénération axonale et la synaptogenèse dans l'hypothalamus. Ils augmentent également la densité des épines dendritiques sur les neurones pyramidaux de l'hippocampe.<sup>25</sup>

Les œstrogènes ont des propriétés anti-acnéiques. En effet, à haute concentration, ils suppriment la production de sébum. On observe des taux bas de sébum autour de l'ovulation. Environ 45% des femmes souffrant d'acné vulgaire connaissent une exacerbation prémenstruelle.<sup>26</sup>

Les œstrogènes sont importants pour maintenir la formation osseuse. En effet ils inhibent l'activation du remodelage osseux médié par l'ostéocyte. Ils inhibent la résorption osseuse en induisant l'apoptose des ostéoclastes, et limitant l'ostéoclastogenèse. Ils contribuent au maintien de la formation osseuse en augmentant la durée de vie des ostéoblastes ainsi qu'en limitant leur apoptose.<sup>27</sup>

Ils joueraient un rôle néfaste sur les allergies (asthme, eczéma, rhinite...). Entre 30 et 40% des femmes asthmatiques présentent une aggravation prémenstruelle, lors des phases de changements rapide des concentrations en estrogènes. Les œstrogènes orienteraient la réponse immunitaire en faveur des mécanismes allergiques. Ils pourraient renforcer la fonction des cellules présentatrices d'antigènes, polariser les lymphocytes T CD4+ vers le type 2 (LTh2 CD4+), favoriser la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobuline E (IgE) et favoriser la dégranulation des mastocytes et basophiles.<sup>28</sup> Il a été émis l'hypothèse que des

niveaux élevés d'œstrogène plasmatique augmentent le taux de dégranulation des mastocytes, entraînant une augmentation de la réactivité cutanée aux allergènes.<sup>26</sup>

De plus, il a été démontré que les estrogènes influencent l'épaisseur, l'élasticité et la teneur en eau de la peau. Lorsque le rapport œstrogène/progestérone est au plus bas, la peau joue moins bien son rôle de barrière. Ainsi, lors de la phase lutéale, la peau est plus sèche, plus fine et davantage sujette aux irritations de contact. L'augmentation de la vascularisation cutanée pendant la période prémenstruelle tend également à aggraver les états prurigineux comme l'eczéma et le prurit vulvaire.<sup>26</sup>

- **La progestérone**

La progestérone est sécrétée par les surrénales, l'ovaire et le système nerveux central (SNC) à partir du cholestérol. Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique pour interagir avec son récepteur (PR) très présent dans l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus et le cortex frontal.<sup>29</sup>

Comme le montre la figure 8, le cholestérol est converti en prégnénolone par le CYP450<sub>scc</sub> (20 $\alpha$ -hydrolase, 22 hydroxylase et desmolase), puis la 3 $\beta$ HSDH convertit la prégnénolone en progestérone. Dans l'ovaire et le cerveau, la progestérone est d'abord réduite en 5 $\alpha$ -dihydroprogestérone (5 $\alpha$ -DHP). La 5 $\alpha$ -DHP est ensuite métabolisée en alloprégnanolone (ou 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one ou 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tétrahydroxyprogestérone) par la 3 $\alpha$ -HSDH. L'alloprégnanolone peut être reconvertie en 5 $\alpha$ -DHP par la 3 $\alpha$ -hydroxy stéroïde oxydase (3 $\alpha$ -HSO).<sup>30</sup>

Les promoteurs proximaux du gène codant pour les récepteurs de la progestérone (PR) contiennent des éléments de réponse aux œstrogènes (ERE), ainsi l'expression des PR est fortement régulée à la hausse par l'œstradiol dans l'utérus, les glandes mammaires, et le SNC. À contrario ces mêmes PR inductibles seraient régulés à la baisse par une exposition prolongée à la progestérone.<sup>30</sup>

Les PR sont des récepteurs cytoplasmiques qui, lorsqu'ils sont activés par liaison du ligand, se transloquent dans le noyau, se dimérisent et se lient à l'ADN sur une



séquence palindromique d'un gène afin d'activer sa transcription. Ils peuvent aussi interagir directement avec des protéines kinases cytoplasmiques (Figure 8). L'activation de ces kinases par les PR peut contribuer à la phosphorylation des PR résidant dans le noyau, favorisant ainsi leur activité transcriptionnelle. Les kinases activées par le PR ne ciblent pas seulement les éléments transcriptionnels, elles peuvent également affecter rapidement des cibles extranucléaires. Cela pourrait jouer un rôle particulièrement important dans les compartiments du système nerveux, où les récepteurs sont situés loin des corps cellulaires neuronaux.<sup>30</sup>

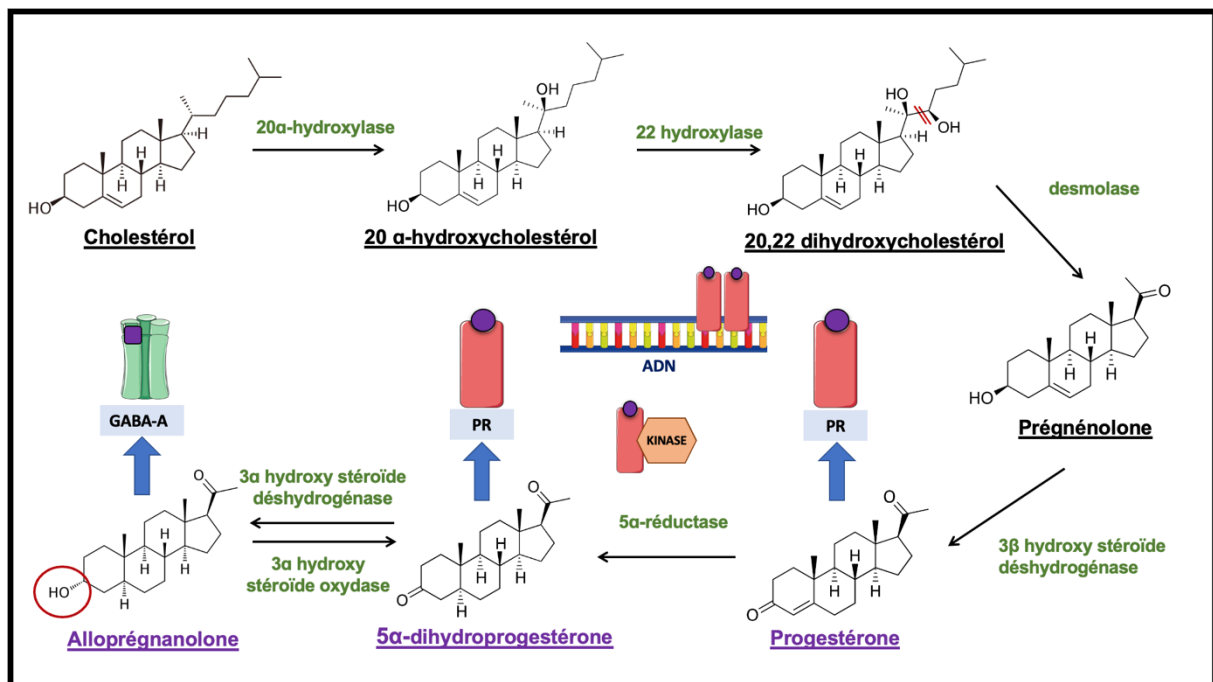


Figure 8 : Synthèse de la progestérone et ses métabolites actifs.

Ce schéma détaille les différents intermédiaires de synthèse de la progestérone ainsi que ces deux métabolites actifs, la 5 $\alpha$ -DHP et l'alloprégnanolone. On y trouve également les récepteurs sur lesquels ils agissent. Ce schéma s'inspire de la figure 1 de l'article <sup>30</sup> et utilise des structures moléculaires de wikipedia ainsi que des images libre accès de Smart servier medical art.

Via les PR, la progestérone va agir sur la fonction reproductive. En revanche, les effets psychopharmacologiques centraux résultent principalement de son métabolite actif, l'alloprégnanolone. En raison de son groupe hydroxyle en C3 (Figure 8), l'alloprégnanolone n'a aucune affinité pour le PR intracellulaire, mais est un puissant stéroïde neuroactif, modulateur allostérique des récepteurs GABA-A (Figure 10).<sup>4</sup>

Il agirait positivement sur ces récepteurs, induisant une action anxiolytique, antidépresseur, anesthésique, anticonvulsivant, analgésique et sédatif.<sup>30,31,32</sup>

### **Principales fonctions de la progestérone :**

De manière simplifiée on peut dire que la plupart des effets de la progestérone complètent ceux des œstrogènes ou bien s'y opposent. Elle n'agit que sur les tissus ayant déjà subi l'influence des œstrogènes.

La progestérone agit sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien en modulant la sécrétion de FSH et de LH, établissant ainsi un mécanisme de rétroaction négative sur la stéroïdogenèse ovarienne.<sup>15</sup>

La progestérone participe à la croissance folliculaire et la production d'œstrogènes par les cellules de la granulosa.<sup>15</sup>

La progestérone permet la transition endométriale du stade prolifératif au stade sécrétoire (développement des glandes endométriales, vascularisation, production d'éléments nutritifs pour l'ovule). Après sensibilisation de l'utérus par les œstrogènes (augmentation d'expression des PR) pendant la phase folliculaire, la progestérone entraîne la formation de dentelle endométriale, les glandes utérines deviennent flexueuses, riches en glycogène.<sup>33</sup> Elle facilite la nidation de l'embryon et est essentielle au maintien de la grossesse.<sup>15</sup> La progestérone possède également une action suppressive sur les ER des cellules épithéliales stromales et myométriales diminuant ainsi l'activité contractile du myomètre.<sup>11</sup>

La décroissance des ER, induite par les concentrations lutéales de progestérone, aurait un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules mammaires, les ramenant à un état inactif.<sup>23</sup> En revanche, la progestérone agit en synergie avec la prolactine pour stimuler la croissance des acini.<sup>33</sup>

La progestérone entre en compétition avec l'aldostérone au niveau des récepteurs, présentant ainsi une activité anti-minéralocorticoïde.<sup>25</sup>

Cet effet se traduit par une augmentation de l'excrétion de sodium urinaire.

La progestérone, par opposition à l'estradiol, limite la vasodilatation et les mécanismes de dissipation de la chaleur, on lui confère une action thermogénique. Elle favorise un maintien de la chaleur et une température corporelle plus élevée que la température basale.<sup>24</sup> L'élévation de la température est de l'ordre de 0,5 degré.<sup>33</sup>

La progestérone est le précurseur de la myéline.<sup>33</sup> Elle serait un agent neuroprotecteur et pro myélinisant. Il a été démontré que les PR jouent un rôle clé dans la viabilité des neurones après un accident ischémique cérébral et dans la remyélinisation des axones après une lésion démyélinisante.<sup>30</sup>

On sait également que la progestérone atténue l'activation de l'indoleamine-2, 3-dioxygénase (IDO) induite par l'inflammation et réduit le catabolisme du tryptophane en kynurenine et en métabolites neurotoxiques.<sup>11</sup>

La progestérone augmente l'activité des MAO et diminue donc la disponibilité de la sérotonine dans le SNC.<sup>4</sup>

Tous les effets des hormones sexuelles (non exhaustifs) que nous avons abordés vont nous permettre de mieux comprendre l'implication de ces hormones, directe ou indirecte, dans la physiopathologie du SPM.

Maintenant que la physiologie du cycle menstruel « normal » a été détaillé, nous allons définir le syndrome prémenstruel et ses symptômes cliniques, aborder son diagnostic et finir par exposer les dernières recherches sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacent.

## **II- Qu'est-ce que le syndrome prémenstruel ?**

Autrefois qualifiée de « maladie imaginaire » ou de simple « période difficile » à passer, le syndrome prémenstruel est aujourd'hui reconnu comme un trouble gynécologique à part entière interférant dans la santé menstruelle des femmes.

### **A- Définition**

Les premières définitions du SPM datent de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. On rapporte que quelques jours avant les menstruations des symptômes gênants peuvent apparaître tels que des « coliques, picotements aux seins, maux de tête » et que « tout rentre dans l'ordre » une fois les menstruations passées. Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, la première définition conceptuelle voit le jour. On qualifie les symptômes prémenstruels, associés à une augmentation du taux d'hormone féminine, de « tension prémenstruelle ». Cette notion sera discutée par la suite et Greene et Dalton définiront en 1953 le syndrome prémenstruel comme « un ensemble de symptômes somatiques et psychiques apparaissant de manière cyclique ». Ils en dénombrent une trentaine qu'ils divisent en 4 catégories : « les symptômes de rétention d'eau, les troubles cutanéomuqueux, les douleurs et enfin, les troubles psychiatriques. » Au fil des années cette définition évolue et davantage de symptômes sont répertoriés. On se rend compte que ce trouble impacte de plus en plus la vie des femmes, aussi bien quotidiennement qu'au travail. En 1994 le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) IV introduit une forme psychiatrique du SPM, impliquant une symptomatologie sévère à caractère dysphorique nommée le trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) qui concernerait, aujourd'hui, 3 à 8% des femmes.<sup>34</sup> Le TDPM a été inclus comme nouvelle catégorie diagnostique des troubles dépressifs dans le DSM-V, et récemment (2019) définie comme un diagnostic gynécologique dans la Classification internationale des maladies (CIM-11) de l'OMS.<sup>29</sup> En effet, le trouble dysphorique prémenstruel pourrait être comparé à une forme extrême de SPM, dans la littérature les deux formes sont souvent étudiées ensemble bien qu'il s'agisse de deux pathologies distinctes.

Concernant le SPM, il n'existe pas de définition consensuelle. On peut cependant noter qu'il se caractérise par des symptômes physiques, émotionnels et/ou comportementaux modérés à sévères, qui ne sont dus à aucune maladie organique et qui sont présents sur au moins deux cycles, pendant la phase lutéale, pour disparaître quelques jours après les menstruations. La particularité du SPM est la cyclicité des symptômes.<sup>35</sup> Aujourd'hui la plupart des femmes en âge de procréer présentent des symptômes prémenstruels. Au niveau mondial, on estime que 30 à 40 % des femmes situées entre la puberté et la ménopause sont concernées par un syndrome prémenstruel qui, bien souvent, nécessite une prise en charge.<sup>36</sup>

## **B- Symptômes et classifications**

### **1- Les symptômes du SPM**

Le syndrome prémenstruel regroupe des centaines de signes cliniques. Parmi les plus fréquents on retrouve la fatigue, le manque d'énergie, des douleurs pelviennes (crampes, ballonnements) des mastodynies (douleur et tension mammaire) une prise de poids, l'apparition d'œdèmes des extrémités, des troubles digestifs (nausée, vomissements, transit accéléré ou ralenti), des troubles neurologiques (céphalées, vertiges), des troubles psychiques (tristesse, anxiété, saute d'humeur, irritabilité, colère). (Cf Tableau 1) On peut aussi observer une recrudescence d'acné, une augmentation ou perte d'appétit, de l'insomnie, une baisse de la concentration ou encore des impatiences. Le SPM pourrait également aggraver les allergies (eczéma, asthme, rhinite...)<sup>3,6</sup>

Parmi tous ces symptômes certains sont plus fréquents et constituent une triade caractéristique<sup>34</sup> :

- Tension mammaire (seins tendus, sensibles, douloureux).
- Tension abdominopelvienne (douleur, ballonnement, lourdeur, constipation)
- Tension psychique (irritabilité, anxiété, humeur dépressive, troubles du sommeil, céphalées).

Finalement les symptômes recensés peuvent composer trois catégories : ceux impactant le comportement de la patiente, ceux d'ordre émotionnel, et ceux qui impactent davantage le physique. Voir tableau 1.

Tableau 1 : Symptômes du SPM, classés par catégories.

| <b>Symptômes du SPM les plus fréquents :</b> |   |
|--|---|
| Comportement                                 | Fatigue   |
|  | Insomnie ou hypersomnie                           |
|  | Vertiges  |
|  | Troubles sexuels, perte de libido                 |
|  | Excès de nourriture, boulimie                     |
| Émotionnel                                   | Nervosité   |
|  | Colère  |
|  | Humeur dépressive                                 |
|  | Anxiété   |
|  | Sautes d'humeur, irritabilité                     |
|  | Difficultés de concentration                      |
|  | Confusion   |
|  | Oublis  |
|  | Sensibilité émotionnel                            |
|  | Insensibilité émotionnel                          |
|  | Mauvaise estime de soi, perte de confiance en soi |
|  | Agitation   |
|  | Impatience, frénésie                              |
| Physique                                     | Migraine  |
|  | Mastodynie, mastalgie                             |
|  | Douleurs abdominale et/ou dorsale                 |
|  | Ballonnement, prise de poids                      |
|  | Chevilles, mains et/ou pieds gonflées             |
|  | Nausées   |
|  | Douleurs musculaires et/ou articulaires           |

Inspiré du tableau 1 de la revue <sup>37</sup>.

## 2- Classifications

Selon l'International Society of Premenstrual Disorders (ISPMD), il existe deux classes de SPM définies lors du 4<sup>ème</sup> consensus de la société savante.

Premièrement les SPM « classiques » présentant des symptômes non spécifiques (tels que ceux cités plus haut), entravant le fonctionnement quotidien et/ou les performances professionnelles ou scolaires, et/ou les relations interpersonnelles et se reproduisant lors des cycles ovulatoires spontanés. Il s'agit des SPM les plus fréquents.

Deuxièmement les SPM « variants » divisés en 4 sous types <sup>38</sup> :

- L'exacerbation prémenstruelle d'un trouble sous-jacent (diabète, épilepsie, asthme...). La patiente souffre de symptômes associés à son trouble tout le long du cycle mais ils seront aggravés lors de la phase lutéale.
- Les SPM « non ovulatoire » chez les femmes qui prennent des médicaments pour supprimer leurs menstruations, mais où l'activité folliculaire ovarienne se poursuit et peut provoquer des symptômes.
- Les SPM causés par les progestatifs exogènes présents dans les contraceptifs oraux combinés (COC) ou traitement hormonal substitutif (THS).
- Les SPM chez les femmes présentant une hystérectomie, une ablation de l'endomètre ou un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel, et par conséquent n'ayant pas de menstruations.

Au sein même de ces classes on pourrait diviser à nouveau les SPM typiques et variants en fonction des symptômes ressentis par la patiente. C'est ce que propose la classification du Dr Guy Abraham <sup>6</sup> :

Le SPM-A « anxiety » : présentant comme principaux symptômes l'anxiété, irritabilité, insomnie et trouble de l'humeur.

Le SPM-H « hydration » : avec des gonflements, la rétention d'eau, et la peau sèche.

Le SPM-C « craving » : où l'on trouve des crises d'hypoglycémie, des fringales sucrées.

SPM-D « depression » : présentant des symptômes dépressifs tels que la tristesse, la confusion, ou des idées noires.

Il n'existe aucune échelle ou classification du degré de sévérité (léger, modéré, sévère) du SPM à laquelle se référer. Pourtant, dans la littérature, la sévérité des troubles est souvent renseignée. Elle est évaluée lors du diagnostic, à l'aide des différents outils disponibles.

## **C- Diagnostic**

L'une des difficultés du diagnostic est de déterminer si les patientes sont réellement atteintes de SPM et ont besoin d'un traitement. Il n'existe actuellement aucun test biochimique pour diagnostiquer un SPM. L'examen biologique, physique ou d'imagerie permet uniquement d'exclure d'autres affections qui imitent les symptômes physiques du SPM, comme le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose, des troubles rhumatologiques, des maladies thyroïdiennes, le syndrome du côlon irritable, la cystite interstitielle. Un trouble affectif sous-jacent peut également exister, comme un trouble dépressif majeur, le trouble anxieux généralisé, le trouble dysthymique ou le trouble affectif saisonnier.<sup>39</sup>

La nature intermittente et la gêne suffisante des symptômes au cours de la phase lutéale du cycle menstruel sont des éléments clés du diagnostic. Pour mettre en évidence cela, différentes échelles et méthodes de diagnostic du SPM existent dans le monde entier. On trouve des questionnaires rétrospectifs comme le formulaire d'évaluation prémenstruelle, ou « Premenstrual assessment form » (PAF/95 items) largement utilisé. Il s'agit d'un auto-questionnaire à remplir par la patiente, élaboré en 1882 par Halbreich et al.<sup>40</sup> Une version plus courte et plus simple d'utilisation développée par Allen et al. existe, il s'agit du « Shortened premenstrual assessment form » (SPAF/10 items) – Annexe 1– La patiente attribue un score de 1 (inchangé) à 6 (changement extrême) à chaque item. Le score total définit le degré de sévérité du SPM. L'échelle de tension prémenstruelle ou « Premenstrual tension scale » (PMTS/36 items) est une échelle élaborée par Steiner en 1980.<sup>41</sup> Elle comporte deux parties, un auto-questionnaire rempli par la patiente (PMTS-SR) et un autre questionnaire à remplir par un « observateur » (PMTS-O) qui peut être un de ses proches. Les deux échelles sont conçues pour se refléter l'une l'autre. Elles évaluent 10 domaines de symptômes. Sur la PMTS-O l'observateur évalue 8 items avec des



scores allant de 0 à 4 et 2 items de 0 à 2. Sur la PMTS-SR le patient évalue 36 symptômes individuels issus de 10 domaines par un « oui » ou « non ». Les deux échelles doivent être remplies deux fois, en fin de phase folliculaire puis en fin de phase lutéale du même cycle. Ainsi, des scores faibles démontrent l'absence de symptômes ou des symptômes légers, et des scores élevés indiquent des symptômes sévères. Afin d'établir le diagnostic de SPM sévère, les symptômes doivent être pratiquement absents ou très légers pendant la phase folliculaire et modérés à sévères pendant la phase lutéale.<sup>41</sup> Cependant, les questionnaires rétrospectifs peuvent être hyper inclusifs, c'est-à-dire surestimer les troubles, le jugement de la patiente risque d'être perturbé par la transformation du souvenir.<sup>5</sup> C'est seulement lorsque le schéma des symptômes peut sembler suffisamment clair ou les symptômes suffisamment graves qu'un outil de dépistage rétrospectif peut être utilisé pour ne pas retarder le traitement. L'ISPMD a conclu que, parmi les questionnaires rétrospectifs, le questionnaire « Premenstrual Symptoms Screening Tool » (PSST/19 items) – Annexe 2 – permet de déterminer simplement et rapidement si les femmes peuvent être considérées comme souffrantes d'un TDPM.<sup>40</sup>

D'autres questionnaires prospectifs qui semblent plus fiables existent, comme le « Menstrual Distress Questionnaire » (MDQ/47 items) qui date de 1968 mais demeure un outil référence dans de nombreuses études cliniques. Le questionnaire PRISM « Prospective Record of the Impact and Severity of Menstrual symptoms » – Annexe 3 – est un calendrier simple et facile à interpréter permettant d'évaluer la période des symptômes, leur intensité et leurs répercussions sur le mode de vie de la patiente.<sup>3</sup> C'est un des questionnaires les plus connus et très utilisés dans les études cliniques et épidémiologiques sur le SPM. Enfin, la tenue d'un journal quotidien de la gravité des problèmes ou « Daily Record of Severity of Problems » (DRSP/21 items) – Annexe 4 – à remplir par la patiente, est un instrument validé qui est utilisé de manière prospective tout au long d'un cycle menstruel pour suivre 11 symptômes, leurs niveaux de sévérité et d'intensité associés.<sup>42</sup> Il n'est pas seulement utilisé pour le diagnostic, il permet également d'évaluer la réponse d'une patiente à un traitement, et d'en évaluer ainsi son efficacité.<sup>39</sup>

Le collège américain des gynécologues et obstétriciens (ACOG) préconise une évaluation prospective. Pour confirmer un SPM, cette évaluation doit comporter la présence d'au moins un des six principaux symptômes affectifs (crises de colère,

dépression, anxiété, confusion, irritabilité et retrait social) et un des quatre symptômes somatiques (ballonnement abdominal, maux de tête, sensibilité des seins et gonflement des extrémités) pendant la phase lutéale, au cours des trois cycles menstruels précédents et ayant cessé dans les quatre jours suivant l'apparition des règles.<sup>37</sup> Le collège royal des gynécologues et obstétriciens (RCOG) a également sorti un guide du management du SPM en novembre 2016 dans lequel il précise que lorsque le diagnostic de syndrome prémenstruel n'est pas clair à partir d'un enregistrement prospectif durant 2 mois avec le DRSP, les analogues de la GnRH peuvent être utilisés pour établir et/ou soutenir un diagnostic de syndrome prémenstruel.<sup>43</sup>

L'ISPMMD a classé, lors du 4<sup>ème</sup> consensus de 2016, des normes standards de diagnostic par ordre décroissant de vote :

1. Pour chaque évaluation de patiente présentant des symptômes de type SPM, il convient de recueillir une anamnèse précise, incluant la nature des symptômes, ainsi que leur gravité et le moment où ils surviennent par rapport au cycle menstruel.
2. Les patientes doivent tenir un journal standardisé des symptômes pendant au moins deux cycles.
3. Le diagnostic doit être confirmé si le journal montre une prédominance des symptômes pendant la phase lutéale et une absence relative de symptômes pendant la phase folliculaire.
4. Avant de remettre à un patient un journal des symptômes pour diagnostiquer les symptômes du SPM, le processus de notation doit être expliqué au patient afin de produire une séquence précise et fiable des symptômes.
5. Lors de l'établissement de la sévérité des symptômes du SPM, les déficiences doivent être classées et quantifiées lorsque la femme présente des symptômes et lorsqu'elle n'en présente pas.
6. Lorsqu'un journal des symptômes a été rempli avec succès, il doit montrer une augmentation d'un ou de plusieurs des symptômes suivants : irritabilité, anxiété, altérations de l'humeur ou dépression dans la semaine précédant les menstruations, avant de poser un diagnostic de SPM.
7. Les symptômes du SPM doivent être si gênants que la vie familiale, la vie sociale et la capacité de travailler sont altérées pendant au moins 3 jours ou que la vie familiale et la vie sociale sont altérées pendant 5 jours.

8. Les psychiatres doivent avoir une bonne connaissance pratique des cycles endocriniens féminins.
9. Pour les femmes souffrant de douleurs pelviennes ou d'un gonflement abdominal, un examen physique complet comprenant un examen abdominal et pelvien doit être effectué afin d'exclure toute autre cause sous-jacente de leurs symptômes.
10. Les femmes souffrant de problèmes psychiatriques permanents qui se plaignent d'une exacerbation prémenstruelle doivent être évaluées par un psychiatre.
11. Les antécédents gynécologiques doivent être vérifiés, y compris les symptômes avant, pendant et après la grossesse.
12. Pour le diagnostic de SPM « classique », aucun autre trouble sous-jacent ne doit être présent.
13. Les patients souffrant de symptômes du syndrome prémenstruel doivent être examinés dans une clinique spécialisée dans ce domaine, qui dispose du temps nécessaire pour identifier leurs symptômes et poser un diagnostic.<sup>44</sup>

Il est également important de différencier le SPM du TDPM. Dans le DSM-5 (mai 2013), on trouve des indications pour diagnostiquer le TDPM résumé dans le tableau 2.<sup>42</sup> Il faut également prendre en compte les facteurs de risques de la patiente et ses antécédents sociaux qui peuvent participer au développement du SPM.

*Tableau 2 : Critères de diagnostic du TDPM selon le DSM-V.*

| <b>Critères diagnostique du TDPM selon les recommandation du DSM-V</b>   |  |  |
|--|--|--|
| Les perturbations observées doivent avoir fait l'objet d'un relevé prospectif des symptômes durant minimum deux cycles menstruels. | Les symptômes sont associés à une détresse cliniquement significative ou à une interférence avec le travail, l'école, les activités sociales habituelles ou les relations avec les autres (éviterement des activités sociales, diminution de la productivité et de l'efficacité au travail, à l'école ou au domicile). | La perturbation n'est pas l'exacerbation des symptômes d'un autre trouble ( ex : une dépression majeure, un trouble de panique, un trouble de la personnalité) ni liée à la consommation de substances psychoactives, de médicaments, ou à un problème de santé existant ( ex : hyperthyroïdie). |
| <b>Au moins cinq symptômes suivants doivent être présents :</b>  |  |  |
| Un ou plusieurs de ces symptômes doivent être présents :   | Labilité émotionnelle (ex : humeur changeante, tristesse soudaine, sensibilité augmentée face au rejet...).  |  |
|  | Irritabilité, colère, conflits interpersonnel augmenté.  |  |
|  | Humeur dépressive, sentiment de désespoir, pensées autocritiques.  |  |
|  | Anxiété, tension, sentiment d'être à cran.   |  |
| Un ou plusieurs de ces symptômes doivent être présents en plus de celui/ceux du dessus pour atteindre un total de cinq symptômes : | Diminution de l'intérêt pour les activités ordinaires.   |  |
|  | Difficulté de concentration.   |  |
|  | Se sentir facilement fatigué, avoir un manque énergie.   |  |
|  | Appétit modifié : suralimentation, fringales.  |  |
|  | Hypersomnie ou insomnie.   |  |
|  | Sentiment d'être dépassé ou de ne pas avoir le contrôle.   |  |
| Ballonnements, sensibilité ou gonflement de la poitrine, prise de poids, douleurs articulaires et/ou musculaires.                  |  |  |

*Inspiré de la figure 1 de l'article <sup>39</sup> et du DSM-V <sup>45</sup>.*

## **D- Facteurs de risque et physiopathologie**

Actuellement plusieurs hypothèses existent, sans qu'aucune n'ait réellement fait consensus. La physiopathologie du syndrome prémenstruel est très complexe et fait intervenir de nombreux facteurs génétiques, culturels, physiologiques, en particulier la neurophysiologie, et psychologiques.<sup>46</sup> On pense en premier lieu au déséquilibre hormonal. Étant donné que les symptômes du SPM se manifestent de manière cyclique, plus particulièrement à partir de l'ovulation jusqu'aux règles suivantes, on suppose que les hormones sexuelles sont impliquées dans la physiopathologie.<sup>5</sup> Selon des recherches récentes il y aurait des mécanismes neurologiques spécifiques qui pourraient être impliqués, telle qu'une sensibilité altérée du système inhibiteur central gabaergique à l'alloprégnanolone par exemple ou encore une transmission sérotoninergique ainsi qu'un taux de sérotonine modifié. L'inflammation, périphérique et neuronale, serait également impliquée. D'autres facteurs sont à prendre en compte, tels que l'hérédité. Récemment des études ont mis en évidence certains aspects génétiques et épigénétiques du SPM/TDPM. Le profil psychologique, l'exposition au stress chronique, à des événements traumatiques, une dysfonction thyroïdienne, ou encore un IMC élevé sont à évaluer.<sup>29,47</sup>

### **1- Facteurs de risque**

- Tabac et alcool

Choi, S et Hamidovic, A ont effectué une méta-analyse<sup>48</sup> des études examinant la relation entre le tabagisme et le SPM, ils ont conclu que le tabagisme était associé à un risque accru de syndrome prémenstruel. Parfois le risque est jusqu'à 2,1 fois plus élevé<sup>49</sup>. Statistiquement, le trouble dysphorique prémenstruel a montré une association plus forte avec le tabagisme que le syndrome prémenstruel. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette association. Le fait de fumer régule les états d'humeur négatifs ressentis par les fumeuses dépressives et la nicotine possède des effets gratifiants médiés par les systèmes sérotoninergiques, cholinergiques et dopaminergiques. Les œstrogènes augmentent la valeur gratifiante de la nicotine, alors que la progestérone diminue la motivation pour la nicotine. Nous verrons plus tard que, dans le cadre d'un SPM, la réponse de l'axe HHS est moins efficace face au

stress que chez un individu sain. Associée aux résultats de l'hypo-réactivité de l'axe HHS chez les fumeurs, la prise prolongée de nicotine détériore davantage la fonctionnalité de la réponse au stress dans le SPM. Le tabagisme peut être considéré comme un facteur de risque de développer ou aggraver un SPM car la nicotine a des effets sur le circuit neurologique qui augmente la sensibilité aux facteurs de stress environnementaux.<sup>48</sup> La consommation d'alcool serait également plus fréquente chez les femmes souffrant de problèmes menstruels que chez celles ne présentant pas de symptômes.<sup>50</sup> Les chercheurs ont constaté que le risque de SPM était 45 % plus élevé chez les femmes qui déclaraient boire que chez les non-buveuses et 79% plus élevé chez les femmes buvant plus d'un verre par jour.<sup>51</sup>

Malgré la relation entre tabac, alcool et SPM/TDPM, on ne sait pas si le tabagisme et la consommation d'alcool prédisposent les femmes à développer un SPM/TDPM ou si les femmes souffrant de ces troubles sont plus susceptibles de fumer ou de consommer de l'alcool, peut-être pour supporter davantage leurs symptômes ou les soulager.

- Alimentation

Une étude a montré que la consommation d'aliments riches en calories et en sucre chez les étudiantes universitaires entraînait une prévalence plus élevée du SPM.<sup>52</sup> Mais dans cette étude il a été difficile d'évaluer si l'augmentation de l'apport calorique et des macronutriments était concomitante au SPM ou le résultat des changements comportementaux qui y sont associés.

Il existerait également une association entre diabète sucré et apparition d'un SPM.<sup>53</sup> L'insuline, dont la sécrétion est stimulée par l'hyperglycémie, pourrait moduler les récepteurs de la GnRH et augmenter ainsi la sécrétion de LH. L'insuline et la LH améliorent la stéroïdogénèse du corps jaune avec la sécrétion de progestérone.<sup>54,55</sup>

- Poids

Plusieurs études ont constaté une relation positive entre l'IMC et le SPM, certaines précisent que la graisse abdominale était le facteur prédictif le plus important des symptômes de SPM<sup>50,56</sup>. Dans une étude menée en 2013<sup>57</sup>, la prévalence du SPM était 2,8 fois plus élevée chez les femmes obèses que chez les femmes en sous poids, ces femmes présentaient davantage de ballonnements, crampes abdominales, maux de dos et fringales. Une autre étude<sup>58</sup> menée sur une population française a révélé

qu'un IMC < 18,5 possédait un effet protecteur sur le SPM statistiquement significatif. Bien que toutes les études sur ce sujet n'aient pas obtenu les mêmes résultats, un nombre important d'études associent le surpoids comme étant positivement corrélé à la présence de SPM. De plus, on sait que les femmes obèses présentent davantage d'anomalies hormonales, d'insomnies et de stress, qui sont autant de symptômes courants du syndrome prémenstruel.<sup>59</sup>

- Vulnérabilité émotionnelle et vécue de la patiente

Des facteurs environnementaux ont été suggérés comme augmentant la vulnérabilité au trouble dysphorique prémenstruel, au trouble dépressif majeur, à la dépression post-partum (DPP) et au trouble anxieux généralisé tels que la perte prématurée d'un parent, l'exposition à une éducation parentale pathogène, les abus sexuels ou autre maltraitance pendant l'enfance, une absence de soutien social, des abus physiques ou émotionnels, ou quelconque événement traumatique dans la petite enfance, ...

Il a été prouvé que les abus sexuels et/ou physique sont plus fréquents chez les femmes souffrant de SPM/TDPM que chez les témoins.<sup>57</sup>

Cette vulnérabilité individuelle, qui évolue constamment, peut aussi influencer la manifestation des symptômes et leur sévérité. Il existe des prédispositions à ces événements négatifs tels que la classe sociale, une faible estime de soi, une humeur dysphorique, certains traits de personnalité, pouvant parfois être héréditaires.<sup>25</sup>

## **2- Fluctuations Hormonales**

Il est clair que ni l'estrogène seul ni la progestérone isolée ne sont la cause du SPM. On associe le trouble à un climat hormonal. Ainsi deux grandes situations sont à considérer :

Il peut s'agir d'un réel déséquilibre des concentrations en hormones sexuelles, œstrogène et progestérone. On parle d'hyperœstrogénie vraie lorsque les taux d'œstrogènes sont augmentés et celui de la progestérone, inchangé. Ou bien d'hyperœstrogénie relative lorsqu'il s'agit d'une diminution du taux de progestérone face à un taux d'œstrogènes normal. Respectivement pour la progestérone on évoque une hyperprogestéronémie vraie ou relative.<sup>6</sup> On sait que l'hyperœstrogénie (relative ou absolue) induirait une hyperperméabilité capillaire. Ces mécanismes expliqueraient

certaines symptômes du SPM (œdèmes, mastodynies, céphalées, congestion pelvienne, trouble du transit, jambes lourdes...).<sup>60</sup> Aussi, depuis les années 80 on suppose que la progestérone, produite par le corps jaune, serait le principal responsable de l'apparition des symptômes. La baisse des taux plasmatiques de progestérone à l'état d'équilibre, combinée à la diminution des taux de progestérone pendant la phase lutéale (surtout tardive), peut permettre de prévoir le SPM.<sup>11</sup> Les femmes souffrant de SPM présenteraient une baisse plus rapide de la progestérone en fin de phase lutéale que les femmes témoins.<sup>61</sup> Cependant, de nombreuses études n'ont pas été en mesure de fournir des preuves d'un excès ou d'une carence en progestérone dans l'étiologie du SPM. Il semble que le récepteur de la progestérone ne soit pas impliqué seul dans le processus. En effet, ni l'administration d'un antagoniste des PR, ni l'administration de progestérone seule, ne corrige les symptômes. L'administration de progestérone exogène ou d'un progestatif chez des femmes non souffrantes peut même, parfois, engendrer des symptômes semblables à ceux du SPM.<sup>4</sup> Dans la plupart des cas, aucune différence cohérente dans les fluctuations hormonales au cours du cycle menstruel entre les femmes présentant un SPM/TDPM de niveau clinique et les témoins normaux n'a été trouvée.

L'autre situation à prendre en compte serait la présence d'une vulnérabilité neurobiologique. On sait que, chez certaines femmes, il existe un risque accru de symptômes dépressifs et de troubles affectifs lors des chutes ou des fluctuations drastiques de leurs hormones gonadiques.<sup>62</sup> Ces femmes peuvent avoir une réponse anormale aux changements hormonaux ovariens même si les concentrations sériques d'hormones sont dans les limites normales, en particulier lors du pic d'œstrogène pré-ovulatoire, de l'augmentation post-ovulatoire de la progestérone, ou bien de sa chute en fin de phase lutéale.<sup>343757</sup> Ces variations cycliques (sans doute plus marquées chez certaines patientes) des œstrogènes et de la progestérone circulants entraîneraient des modifications des systèmes opioïde, GABA et sérotonine.<sup>37</sup> En effet les stéroïdes sexuels passent la barrière hémato-encéphalique et viennent agir au niveau de l'hypothalamus et des amygdales (régulant les émotions et le comportement). Ces femmes sont susceptibles de présenter un trouble psychiatrique ou une pathologie concomitante, parfois exacerbée par leur SPM.

### 3- Le système sérotoninergique

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une indolamine de la famille des monoamines. Elle est synthétisée par les cellules entéro-chromaffines de l'intestin et majoritairement stockée dans les plaquettes. Au niveau périphérique elle possède de multiples actions comme ses effets inotropes et chronotropes positifs sur le muscle cardiaque, ou vasoconstricteurs sur les vaisseaux, elle joue un rôle d'hormone et ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Au niveau central, dans les noyaux du raphé, c'est à partir du L-tryptophane (qui traverse la BHE) qu'elle est synthétisée (Figure 9) et exerce un rôle de neurotransmetteur. Les neurones sérotoninergiques sont impliqués dans diverses fonctions comme la mémoire, l'apprentissage, la prise alimentaire, la thermorégulation, la nociception ou encore la régulation des comportements sexuels, ainsi que la modulation de la production de cortisol et de prolactine. La sérotonine est également le précurseur de la mélatonine responsable du rythme veille/sommeil.<sup>63</sup>

Le L-Tryptophane est un acide aminé essentiel apporté exclusivement par l'alimentation. Il est transformé en 5 hydroxy-tryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase 2 (TPH-2). Cette réaction d'hydroxylation est l'étape limitante de la synthèse de sérotonine. Le 5-HTP formé est ensuite décarboxylé par la décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA) pour donner la 5-HT finale. Ces réactions nécessitent la présence de micronutriments, notamment de magnésium, de zinc et de nombreuses vitamines telle que la vitamine B6. La sérotonine synthétisée est ensuite stockée dans les vésicules synaptiques via un transporteur vésiculaire de monoamine VMAT-2. Une fois libérée dans la fente synaptique, la 5-HT peut être recaptée par le transporteur membranaire sérotoninergique SERT afin d'être restockée ou bien catabolisée par les monoamines oxydase de type A (MAO-A) neuronales ou mitochondriales en acide 5 hydroxy-indole acétique (5-HIAA). La 5-HT possède une quinzaine de récepteurs qui sont pour la plupart des RCPG, tous présents sur la membrane neuronale postsynaptique. On distingue sept familles : 5-HT1 (1A, 1B/D, 1E, 1F) ; 5-HT2 (2A, 2B, 2C) ; 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5 (5A, 5B), 5-HT6 et 5-HT7. Seuls 5-HT1A et 5-HT1B/D sont aussi localisés au niveau présynaptique et sur la membrane des corps cellulaires où ils exercent un rétrocontrôle négatif sur l'activité électrique des



neurones sérotoninergiques, diminuant la synthèse et la libération de 5-HT dans les terminaisons neuronales.<sup>63</sup>

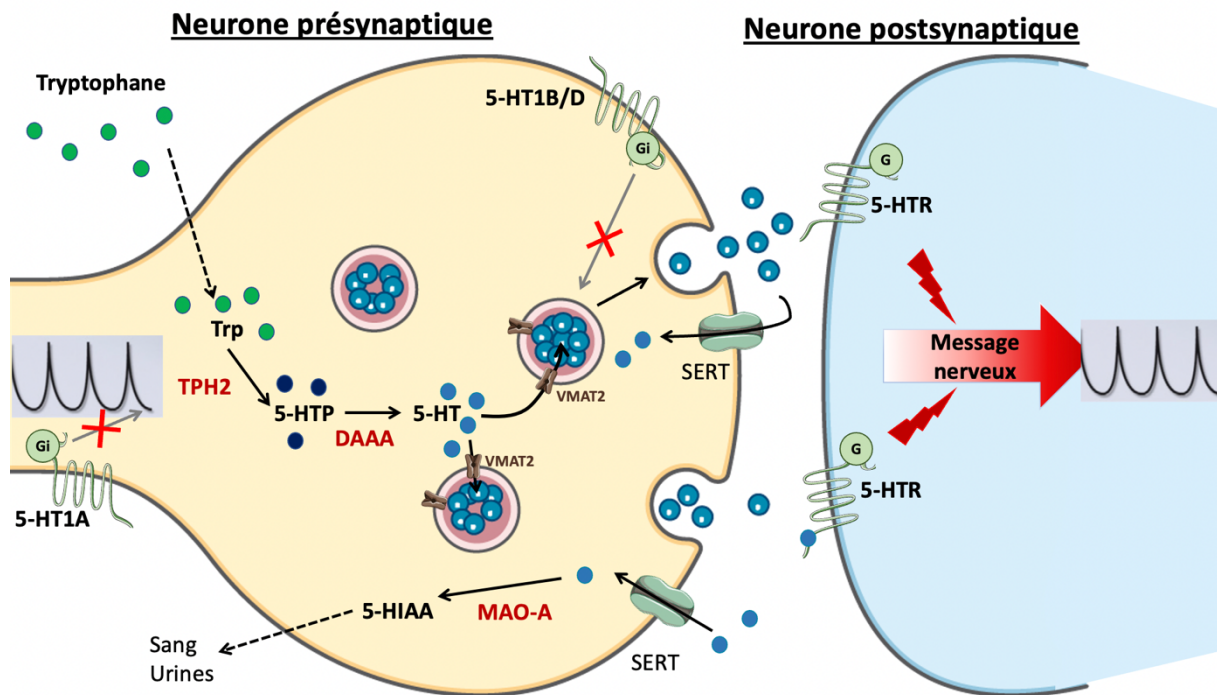


Figure 9 : Synthèse de la sérotonine dans un neurone du noyau raphé.

Ce schéma représente la synthèse de sérotonine au niveau central dans le bouton présynaptique d'un neurone des noyaux du raphé (jaune). Le tryptophane apporté par l'alimentation traverse la BHE pour être transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par l'enzyme tryptophane hydroxylase 2 (TPH2). Ensuite la décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA) forme la sérotonine (5-HT). La 5-HT est stockée dans des vésicules via le transporteur vésiculaire des monoamines de type 2 (VMAT2). Un influx nerveux entraîne la libération de sérotonine dans la fente synaptique. La 5-HT va ensuite agir sur l'un des différents sous type de récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques. La majorité de la sérotonine libérée est recaptée par le transporteur sérotoninergique SERT. La 5-HT recaptée sera soit dégradée en acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA) par la monoamine oxydase de type A (MAO-A) soit réintégrée dans les vésicules. Lorsque le récepteur somato-dendritiques 5-HT1A est activé, il freine l'activité électrique du neurone sérotoninergique. Le récepteur 5HT1B/C présynaptique quant à lui diminue la synthèse et la libération de sérotonine. Ce schéma est inspiré de la Figure 3 de l'article <sup>63</sup> et utilise les images libres accès de Smart servier medical art.

Bien souvent on associe la dépression, les troubles du sommeil et les fringales à un manque de sérotonine.<sup>57</sup> Par exemple le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> est connu pour contrôler l'appétit et le sommeil.<sup>62</sup> Or les symptômes de la dysphorie prémenstruelle ressemblent beaucoup aux symptômes dépressifs atypiques. Cela fait maintenant plusieurs années que des études ont pu confirmer le rôle de la sérotonine dans le développement de certains symptômes du SPM (irritabilité, anxiété, humeur dépressive, dévalorisation de soi, augmentation de l'appétit et prise de poids, troubles du sommeil, labilité de l'affect, difficultés de concentration).<sup>4</sup>

Certaines études, mais pas toutes, se rejoignent sur le fait que les taux plasmatiques de sérotonine en phase lutéale (moyenne et tardive) sont plus faibles chez les femmes souffrant de SPM que chez les individus sains. On observerait également chez les individus une diminution de l'absorption de sérotonine plaquettaire probablement due à une plus faible densité de transporteur de la sérotonine (SERT) ainsi qu'une diminution d'activité des MAO plaquettaires.<sup>4,57</sup>

Les stéroïdes sexuels ovariens agissent sur les MAO et sont également impliqués dans le captage, le renouvellement, la liaison et le transport de la sérotonine. Ils influencent ainsi la disponibilité de la sérotonine dans le cerveau.<sup>4,29,37</sup>

L'article de Österlund, M. K. et al.<sup>64</sup> reprend les données d'études qui prouvent que les œstrogènes possèdent un effet agoniste direct sur le système sérotoninergique. Par exemple, ils augmentent l'activité de la Tryptophane hydroxylase (enzyme limitante dans la vitesse de synthèse de la sérotonine) et réduisent la synthèse d'ARNm codant pour les MAO. Ils augmentent également la dégradation des MAO. Aussi, ils régulent à la baisse l'expression des autorécepteurs somato-dendritiques 5HT-1A responsables du rétrocontrôle négatif de la libération de sérotonine dans la fente synaptique et leurs sites de liaison à la 5-HTP. Ils pourraient même désensibiliser ces récepteurs en une semaine ou moins (contrairement aux ISRS qui mettent 2 à 4 semaines).

## 4- Le système gabaergique

L'acide gamma aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. Lorsque deux molécules de GABA se fixent sur un récepteur GABA, son canal central perméable aux ions chlorure s'ouvre. Un influx d'ion chlorure ( $\text{Cl}^-$ ) entraîne l'hyperpolarisation cellulaire qui peut inhiber la propagation du signal nerveux (Figure 10). En revanche, un excès de GABA peut désensibiliser les récepteurs.<sup>65</sup> Le GABA est sécrété par les neurones du cortex, du cervelet, des ganglions de la base et de la moelle épinière. Il est stocké dans des vésicules situées au niveau du terminal présynaptique des neurones gabaergiques <sup>46,57</sup>

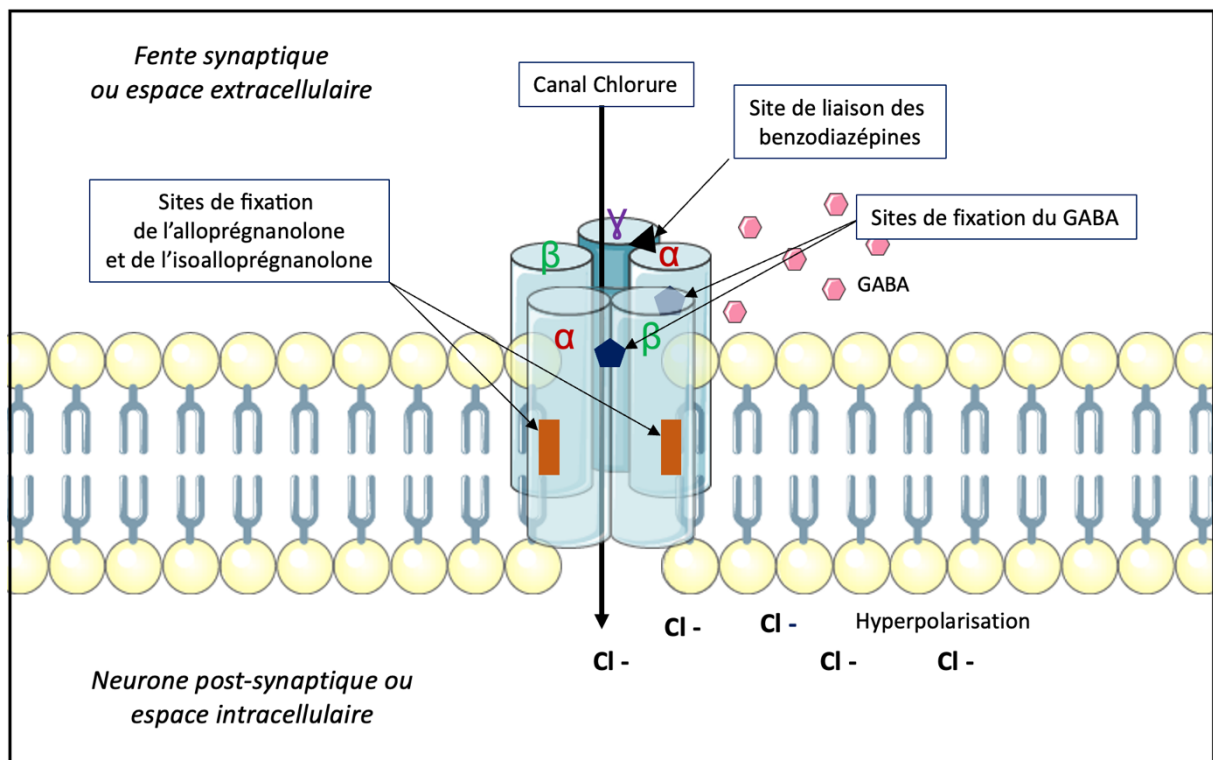


Figure 10 : Structure et fonctionnement du récepteur GABA-A synaptique.

Ce schéma représente un récepteur GABA-A synaptique, ses sous-unités, ses sites de liaisons à différents ligands (non exhaustif) et son mode d'action. Il s'inspire des figures 2 et 3 de l'article <sup>66</sup>. Il a été créé sur Power Point avec les images libres accès de Smart Servier médical art.

Les récepteurs GABA sont composés de 5 unités ( $2\alpha$ ,  $2\beta$ , et une  $\delta$  ou  $\gamma$ ) et d'un pore central (Figure 10). Ils sont localisés soit au niveau synaptiques (sous unité  $\gamma$ ) soit extra-synaptiques (sous unité  $\delta$ ).<sup>65</sup> Les récepteurs GABA synaptiques assurent l'inhibition phasique des courants nerveux post-synaptiques en augmentant le seuil d'excitabilité des neurones. Les récepteurs GABA extra-synaptiques, eux, sont responsables d'une inhibition persistante de l'excitabilité neuronale.<sup>30</sup>

Il existe de nombreuses formes de récepteurs GABA. Ceux que l'on retrouve en majorité dans le SNC sont les récepteurs-canaux GABA-A post-synaptiques, ce sont des glycoprotéines transmembranaires formées de 5 sous unités qui fonctionnent comme décrit plus haut. La fixation de 2 molécules de GABA ouvre le canal  $Cl^-$  induisant une hyperpolarisation cellulaire qui augmente le seuil d'excitabilité neuronale inhibant ainsi l'influx nerveux (Figure 10). Des récepteurs GABA-B et GABA-C existent également mais sont moins nombreux.

Les récepteurs GABA-A possèdent également des sites de liaison à d'autres molécules (benzodiazépine, alcool, barbiturique, alloprégnanolone...) (Figure 10) qui peuvent modifier leurs conformations et les rendre plus ou moins sensibles au GABA.<sup>65</sup>

Des modèles animaux suggèrent que les femmes atteintes de SPM/TDPM peuvent présenter des déficiences dans les mécanismes de régulation des sous-unités GABA-A pouvant conduire à une diminution de l'inhibition médiée par le GABA pendant la phase lutéale symptomatique.<sup>4</sup> Aussi, une diminution des taux d'alloprégnanolone peut contribuer à une incapacité à renforcer l'inhibition du GABA pendant les états de vulnérabilité du SNC comme lors d'exposition au stress ou aux changements hormonaux rapides de la période prémenstruelle.<sup>25</sup> L'alloprégnanolone, métabolite actif de la progestérone, présente une forte affinité pour les récepteurs GABA synaptiques et extra-synaptiques du cerveau. Elle régule l'activité de ces récepteurs par l'intermédiaire de deux sites de liaison distincts, situés dans les domaines transmembranaires des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , et différents du site de liaison des benzodiazépines (Figure 10).<sup>4,30</sup> L'hypothèse qui suggère un rôle modulateur de l'alloprégnanolone dans le système GABAergique est soutenue par l'amélioration observée des symptômes du SPM lorsque des agents tels que la benzodiazépine et l'alprazolam, qui augmentent l'activité GABAergique, sont utilisés.<sup>29</sup>

Bixo et al.<sup>67</sup> ont démontré que l'alloprégnanolone est le facteur déclenchant des symptômes d'humeur négative dans le TDPM et que son isomère endogène,

l'isoallopregnolone, antagonise les effets de l'allopregnolone dans des modèles expérimentaux animaux et humains.

L'allopregnolone aurait une action bimodale sur les symptômes négatifs de l'humeur. Outre l'importance de la concentration d'allopregnolone dans la détermination de l'effet agoniste sur les récepteurs GABA-A, la durée de l'exposition joue également un rôle critique. Il a été proposé que des concentrations élevées à court terme d'allopregnolone entraînent des effets anxiolytiques, anti-agressifs, sédatif et anticonvulsivants similaires à ceux des benzodiazépines, des barbituriques et de l'alcool, tandis que de faibles concentrations au long court auraient un effet anxiogène. Une des hypothèses serait qu'à long terme, l'allopregnolone induit un changement de configuration des GABA-A. Cela diminue leurs sensibilité aux GABA (ainsi qu'aux autres agonistes) et les détache de leur site de liaison initiale. Une exposition prolongée à l'allopregnolone limiterait également l'expression des récepteurs. Ces altérations de configurations seraient responsables des symptômes d'humeur négative associés au SPM.<sup>29,57,68</sup>

En conclusion on peut penser que pendant la phase lutéale du cycle, chez certaines femmes, les concentrations de progestérone et de son métabolite qui augmentent désensibilisent le récepteur de son ligand inhibiteur GABA.

## 5- Génétique

Récemment, certaines études ont suggéré que des polymorphismes mononucléosidiques du gène ESR1, codant pour le récepteur aux estrogènes ER $\alpha$ , étaient significativement présents chez des femmes atteintes de SPM/TDPM. Ces polymorphismes seraient présents dans des portions non codantes du gène, autrement appelées introns. Cela aurait un impact sur l'expression du gène, mais également sur la protéine traduite. On observerait une altération de la signalisation des récepteurs, ainsi qu'une sensibilité plus importante du récepteur aux variations hormonales physiologiques.<sup>46</sup>

En 2014, Lyudmyla V. Pakharenko et al suggéraient que le polymorphisme GG du variant A-315-G du gène ESR-1 était significativement associé à la présence de formes œdémateuses et sévères de syndrome prémenstruel.<sup>70</sup> En 2020, les mêmes auteurs ont ne nouveau étudié le variant A-351G (AG, AA ou GG) du gène ESR1 et

les niveaux sanguin d'œstradiol chez des patientes avec SPM. Ils ont conclu que le polymorphisme GG chez les femmes atteintes de SPM « grave » pouvait être en lien avec une augmentation plus importante du taux d'estradiol dans la phase lutéale que dans la phase folliculaire par rapport au groupe de femmes en bonne santé.<sup>69</sup> Les résultats de ces deux études vont dans le même sens et confirme l'implication de la génétique dans la physiopathologie de certains SPM. Ainsi, l'exploration génétique des patientes pourrait être une piste de recherche afin de déterminer de nouveaux marqueurs de développement du SPM/TDPM.

Aujourd'hui il reste encore beaucoup de travail pour comprendre les mécanismes génétiques qui sous-tendent le développement d'un SPM/TDPM, mais il est certain qu'il existe une prédisposition génétique qui se manifeste par une susceptibilité à la dérégulation du système nerveux central (SNC) et une altération des mécanismes d'adaptation.<sup>25</sup>

## **6- Cortisol et stress**

Les femmes souffrant de SPM présentent des niveaux de cortisol de base significativement plus élevés pendant la phase lutéale, par rapport aux témoins.<sup>57</sup> Plusieurs études ont mis en évidence la relation entre une exposition à un stress chronique, une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et le SPM. D'autant plus que la récurrence cyclique de symptômes négatifs à la fin de la phase lutéale peut être considérée comme un événement stressant qui, à long terme, pourrait entraîner l'épuisement de l'axe HHS. Une étude a récemment montré que la réponse d'éveil au cortisol (REC) (mesure reflétant le fonctionnement de l'axe HHS) chez les femmes souffrant de SPM était amoindrie et ce, quelle que soit la phase du cycle par rapport à des individus sains. Cette REC atténuée pourrait affaiblir la capacité des individus à répondre aux exigences d'une situation stressante, entraînant une vulnérabilité accrue aux problèmes de santé somatique et mentale. Les résultats de cette étude soutiennent l'idée qu'une activité basale atténuée de l'axe HHS pourrait être un facteur de risque important pour le SPM et que les réponses au stress basal interviennent sûrement dans la physiopathologie du SPM.<sup>71</sup>

On sait que l'alloprégnanolone régule la réponse de l'axe HHS face à un stress aigu.<sup>72</sup> L'alloprégnanolone va potentialiser la transmission GABAergique, favorisant l'anxiolyse et atténuant la réponse au stress et va également atténuer la libération du facteur de libération de la corticotropine (CRF) par l'hypothalamus, ce qui réduit la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales. Chez les femmes atteintes de SPM, la libération d'alloprégnanolone en réponse à la stimulation de l'axe HHS était atténuée. Dans le TDPM il semblerait que ce soient les récepteurs GABA qui ne répondent pas correctement aux fluctuations d'alloprégnanolone au cours du cycle menstruel, exerçant ainsi un mauvais contrôle sur l'axe HHS lors d'épisodes de stress. Ainsi on peut supposer qu'une altération de réponse GABAergique à l'alloprégnanolone jouerait un rôle dans la régulation de l'axe HHS et dans la physiopathologie du SPM/TDPM.<sup>73</sup>

Maintenant que nous avons défini les symptômes du SPM et les mécanismes physiopathologiques qui les régulent, nous allons aborder sa prise en charge thérapeutique.

## **Partie 2 : Prise en charge thérapeutique**

Dans cette deuxième partie, nous allons détailler certaines thérapeutiques retrouvées dans la littérature pour soulager les symptômes des femmes souffrant de SPM afin qu'elles puissent retrouver une vie quotidienne normale. Diverses approches sont proposées. Des traitements médicamenteux peuvent être envisagés. La micronutrition peut également aider les patientes souffrant de troubles légers à modérés ou même venir soutenir un traitement médicamenteux. Des mesures liées aux modes de vie s'avèrent également essentielles dans la gestion d'un SPM. Enfin certaines pratiques de relaxation pourraient s'avérer bénéfiques dans la gestion du stress, facteur central du SPM. Dans certains cas, la thérapie cognitivo-comportementale peut être une méthode complémentaire aux autres traitements. Les femmes souffrant de SPM sévère peuvent bénéficier d'une prise en charge par une équipe multidisciplinaire comprenant un médecin généraliste, un gynécologue généraliste ou un gynécologue spécialisé dans le SPM, un professionnel de la santé mentale (psychiatre, psychologue clinique ou conseiller) et un diététicien.<sup>43</sup>

## **I- Traitements allopathiques**

Cette partie aborde les traitements médicamenteux utilisés pour la prise en charge d'un SPM et/ou d'un TDPM. Le SPM et TDPM étant des troubles présentant certains symptômes et mécanismes physiopathologiques identiques, les traitements sont, parfois, étudiés dans les deux syndromes. Pour toutes les molécules ou classes thérapeutiques abordées, leur mécanisme d'action et leur niveau de preuve d'efficacité sont décrits, selon les données publiées dans la littérature. Les traitements ont été classés selon leur « cible » d'action : en premier lieu, nous verrons ceux qui vont agir sur le cycle menstruel de façon « globale », ensuite les molécules ciblant le SNC, dites d'action « centrale », et enfin celles ciblant des organes précis, qui agissent localement, dites d'action « périphérique ».

### **A-Traitements agissant sur le cycle menstruel**

#### **1- Les contraceptifs oraux combinés (COC)**

Les COC sont composés d'un progestatif et d'un estrogène, le plus souvent le 17- $\alpha$ -éthynyl-estradiol (EE), à des concentrations permettant une action anti-gonadotrope contraceptive. L'intérêt de cette contraception hormonale est de bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien afin d'obtenir des cycles anovulatoires. Les effets indésirables des COC sur l'humeur peuvent être liés aux progestatifs dérivés de la testostérone (19-nortestostérone) et les effets secondaires physiques, comme les ballonnements ou la sensibilité des seins, peuvent être en partie attribués à la rétention d'eau et probablement liés à la composante estrogénique des pilules contraceptives orales.<sup>4</sup> Ainsi, les patientes doivent être informées que les COC sont connus pour aggraver, dans certains cas, les symptômes du SPM/TDPM.<sup>44</sup>

L'ISPMS recommande les contraceptifs oraux contenant de la drospirénone en cas de SPM/TDPM léger à modéré. En effet, la contraception orale la plus efficace, ne générant pas de symptôme du SPM, serait une combinaison du progestatif



drospirénone 3mg et de l'EE 20 $\mu$ g avec un intervalle sans hormone plus court (4 jours plutôt que 7 jours). Les COC contenant de la drospirénone sont approuvés par la Food and Drugs Administration (FDA) pour la prise en charge du TDPM.<sup>74</sup> En théorie, le succès de cette formulation réside dans la drospirénone, dérivé de la spironolactone, qui se lie aux récepteurs de l'aldostérone et des androgènes, diminuant potentiellement les symptômes somatiques de ballonnement et de sensibilité des seins, ainsi que l'acné et, peut-être, l'agression/irritabilité.<sup>68,75</sup> Ce médicament doit être considéré comme un traitement pharmaceutique de première intention (s'il n'est pas contre-indiqué chez la patiente), pour des femmes présentant des symptômes de SPM légers à modérés et recherchant une contraception hormonale. En cas de persistance des symptômes du SPM et/ou de présence de saignements intermédiaires qui ne s'améliorent pas après trois mois d'utilisation, la dose d'EE peut être augmentée à 30 $\mu$ g et un régime 21+7 peut être commencé.<sup>37,38,43</sup> Malgré plusieurs articles rejoignant l'idée que l'association drospirénone 3mg et d'EE 20 $\mu$ g était la plus efficace, l'équipe de Wit et al. a publié une méta-analyse concluant qu'il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre les formulations contenant de la drospirénone et celles n'en contenant pas ou entre un régime de 24 jours et les autres régimes.<sup>76</sup> Les auteurs rappellent également que la drospirénone associée à l'EE, présente un risque accru de caillots sanguins par rapport à d'autres contraceptifs hormonaux ce qui rend la contraception contre-indiquée chez de nombreuses femmes (âge, antécédents familiaux, IMC, tabagisme et hypertension). D'après cette étude, les COC représentent une option thérapeutique valable pour traiter l'ensemble de la symptomatologie prémenstruelle, en particulier la symptomatologie physique, chez les femmes souffrant de SPM ou de TDPM qui recherchent également une contraception mais ne seraient pas efficaces pour traiter les symptômes dépressifs prémenstruels. Pour ces symptômes-là, d'autres options thérapeutiques visant plus sélectivement le système nerveux central peuvent constituer une approche plus efficace comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et la thérapie cognitivo-comportementale.

## 2- Progestatifs, estradiol transcutané et progestérone

Les récepteurs aux hormones stéroïdes présentent des similitudes importantes. De ce fait, les molécules à action progestative peuvent également avoir des effets indésirables via les autres récepteurs nucléaires (androgéniques, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes ou oestrogéniques).<sup>77</sup> L'utilisation d'un progestatif seul s'est avérée inefficace dans de nombreuses études, parfois il était même responsable de la réapparition des symptômes.<sup>4</sup> En effet, les progestatifs synthétiques peuvent avoir des effets secondaires importants, tels que la dysphorie, la dépression, l'anxiété, la fatigue, ainsi que des maux de tête, des états d'hypercoagulation, une androgénicité accrue, une réduction du taux de cholestérol HDL et une rétention d'eau.<sup>11</sup>

L'ISPMMD désapprouve cette option thérapeutique dans le cadre d'un SPM bien établi.<sup>44</sup>

Selon le RCOG, l'estradiol percutané associé à la prise de progestatifs de manière cyclique peut être une option thérapeutique pour soulager les symptômes physiques et émotionnels du SPM sévère. En revanche, ils recommandent d'utiliser la dose la plus faible possible de progestérone ou progestatif (100 à 200mg)<sup>38</sup> afin d'en minimiser les effets indésirables et préconisent l'utilisation de progestérone micronisée. Lors du traitement des femmes avec l'estradiol percutané, un traitement cyclique de 12 jours (minimum) de progestérone orale ou vaginale ou de progestatif à long terme avec le SIU-LNG 52 mg doit être utilisé pour la prévention de l'hyperplasie de l'endomètre<sup>43</sup>. De plus, une durée de 10 jours ou moins de progestérone ou de progestatifs par cycle serait associée à la survenue de cancer de l'endomètre.<sup>77</sup>

Le SIU-LNG 52 est une alternative au progestatif administré par voie orale (qui peut réintroduire les symptômes du SPM). Ce dispositif intra-utérin libère un progestatif de synthèse, le lévonorgestrel, et contourne ainsi les problèmes associés au progestatif oral en ayant un effet local sur l'endomètre avec des niveaux sériques très faibles.<sup>4</sup>

### 3- Les analogues de la GnRH

Les analogues ou agonistes de la GnRH sont des décapeptides synthétiques qui vont se lier au récepteur de la GnRH au niveau de l'hypothalamus, inhibant de façon réversible la sécrétion de LH et FSH hypophysaires. Cela met les ovaires au repos et inhibe le cycle menstruel. Il met la patiente en état de « ménopause médicale ».

Chez les femmes présentant des symptômes graves qui ne peuvent pas répondre ou tolérer les ISRS ou les COC, l'étape suivante pourrait être d'envisager la GnRH qui permet une « ovariectomie médicale réversible ».<sup>37</sup> Bien qu'il s'agisse d'une indication non homologuée, l'ISPMMD s'accorde sur le fait que « les médecins doivent envisager l'utilisation d'analogues de la GnRH lorsque les symptômes du SPM sont graves et ne répondent pas au traitement par ISRS » et que « lorsque toutes les autres méthodes de traitement du SPM/PMDD modéré à sévère ont été épuisées ».<sup>44</sup> En effet les analogues de la GnRH à action prolongée sont très efficaces pour traiter les SPM sévères mais doivent être administrés pendant 6 mois maximum. En effet, à long terme, la carence en œstrogènes peut provoquer une atrophie et sécheresse vaginale, une augmentation du risque cardiovasculaire et de l'ostéoporose. À court terme, le traitement provoque des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur, maux de têtes, sueurs nocturnes), des baisses de moral, de l'anxiété, de l'irritabilité et des insomnies ou encore des douleurs musculaires.<sup>4</sup>

Pour les cas où les analogues de la GnRH seraient utilisés au long court, un traitement d'appoint hormonal doit être ajouté, soit un THS combiné continu (œstradiol par voie orale 0,5 mg 1 fois/jour associé à de la progestérone microdosée 100 mg au coucher) ou la Tibolone 2,5mg (un progestatif avec action oestrogénique). Il ne faudra pas donner des œstrogènes seuls au long court à cause des risques d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. Aussi, en cas de prise prolongée d'analogue de GnRH, il conviendra d'évaluer la densité minérale osseuse des patientes tous les ans.<sup>43</sup>

En France les spécialités disponibles sont, pour les agonistes des récepteurs de la GnRH : la Triptoréline, la Leuproréline et la Nafaréline ou encore la Goséréline.

La Gonadoréline est le seul analogue de synthèse identique à la GnRH.<sup>78</sup>

## **4- Le Danazol**

Le Danazol est un agoniste partiel androgénique de synthèse et un anti-gonadotrope, inhibant la sécrétion de FSH et LH.<sup>75</sup> Il induit une hypo-œstrogénie, une atrophie de l'endomètre, supprime le cycle menstruel et l'ovulation.<sup>78</sup> Des études ont montré qu'une administration de Danazol pendant la phase lutéale peut limiter les mastalgies.<sup>79</sup> Le Danazol à 200mg deux fois par jour réduit les symptômes du SPM bien que des effets secondaires virilisants incluant la prise de poids, l'acné, l'hirsutisme et l'approfondissement de la voix limitent son utilisation.<sup>80</sup> Il faudra également y associer une contraception à cause des risques de virilisation du fœtus.<sup>68</sup>

## **B-Molécules à action centrale.**

### **1- Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine**

- **Mécanisme d'action des ISRS**

Les antidépresseurs de seconde génération qui inhibent la recapture de la sérotonine, aussi appelés ISRS, sont des molécules qui agissent au niveau central. Elles inhibent sélectivement les transporteurs membranaires de la recapture présynaptique de la sérotonine appelés SERT. Le blocage de la recapture de la sérotonine permet son accumulation dans la fente synaptique. Cela amplifie son action sur tous ses récepteurs y compris les récepteurs à la sérotonine post-synaptique. L'activité antidépressive des ISRS n'est donc pas seulement portée par le blocage du SERT mais par l'activation des récepteurs 5-HT post-synaptiques faisant suite à l'augmentation de la transmission sérotoninergique.<sup>63,81</sup> Cependant lors des premières semaines de traitement, la prise d'ISRS entraîne une suractivation des autorécepteurs inhibiteurs (couplés à une protéine G inhibitrice de l'adénylate cyclase) 5-HT<sub>1A</sub> somato-dendritiques et 5-HT<sub>1B/D</sub> terminaux. Cette activation diminuerait la synthèse et la sécrétion de sérotonine dans la fente synaptique. Il existe donc au début du traitement un risque d'aggravation de l'état dépressif, mais également un risque suicidaire (plus important chez le sujet jeune < 25 ans) en raison d'une levée des inhibitions comportementales alors que l'effet antidépresseur n'est pas encore obtenu.

C'est l'exposition prolongée aux ISRS qui entraîne une désensibilisation fonctionnelle progressive de ces autorécepteurs inhibiteurs et lève l'inhibition neuronale sur la synthèse et la libération de 5-HT. Cela explique pourquoi les ISRS nécessitent 2 à 4 semaines d'administration avant d'observer un bénéfice thérapeutique dans le traitement de la dépression et des troubles anxieux. Ils imposent donc une surveillance médicale durant les premières semaines.<sup>29,64,81</sup>

Pourtant, il n'y a pas de délai thérapeutique lorsque les ISRS sont utilisés pour traiter la dysphorie prémenstruelle. La réponse au traitement s'obtient au bout de quelques jours. Cela suggère que le modèle d'action synaptique décrit ci-dessus ne serait peut-être pas le principal mode d'action pharmacologique dans le cas des SPM/TDPM.<sup>82</sup> L'hypothèse rapportée par Landèn & Thase implique le système dopaminergique. Les stéroïdes sexuels féminin réduiraient la fonction des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> présents sur les neurones dopaminergiques, d'autant plus en phase lutéale. Lors de la prise d'ISRS, l'augmentation immédiate de sérotonine lèverait l'inhibition (médiée par les stéroïdes sexuels) des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> augmentant ainsi rapidement la libération centrale de dopamine.<sup>62</sup>

Une autre hypothèse serait celle que les ISRS et notamment le chlorhydrate de fluoxétine boosterait la 3 $\beta$ HSDH (Figure 8) augmentant les niveaux d'allopregnolone cérébrale dans la phase lutéale tardive, ce qui serait favorable pour apaiser un SPM/TDPM. Ce qui suggère qu'un dérèglement du métabolisme de la progestérone, responsable de niveaux anormaux d'allopregnolone, peut être corrigé par un ISRS.<sup>33,73</sup>

Les travaux de Steinberg et al. rejoignent également cette hypothèse. Ils ont pu constater durant leur étude que les sujets souffrants de TDPM traités par fluoxétine (20 mg/j après apparition des symptômes et jusqu'à l'apparition des menstruations) ont montré une amélioration des symptômes (anxiété, tristesse, sautes d'humeur et irritabilité) rapide allant de 1 à 6 jours. Selon eux, les ISRS augmenteraient la production de neurostéroïdes (comme l'allopregnolone) entraînant une augmentation du système GABA. Il semblerait que le système GABA interfère avec les autorécepteurs inhibiteurs 5HT<sub>1A</sub> en réduisant leur fonction. Le mécanisme par lequel cela se produit reste à clarifier mais pourrait être responsable de l'action thérapeutique « rapide » des ISRS dans le TDPM.<sup>83</sup>

- **Recommandations et spécialités thérapeutiques disponibles**

En 2013, une revue Cochrane<sup>84</sup> a fait l'analyse de 31 essais contrôlés randomisés dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation des ISRS comme traitement du syndrome prémenstruel. Les molécules étudiées furent la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, l'escitalopram et le citalopram. Les auteurs conclurent que les ISRS améliorent les symptômes émotionnels et physiques du SPM/TDPM, qu'ils soient pris uniquement pendant la phase lutéale ou en continu ; bien que des recherches supplémentaires sur les deux régimes de prise semblent nécessaires pour le confirmer. Les effets indésirables restent assez fréquents associés à une dose modérée d'ISRS, en particulier les nausées et l'asthénie, les maux de tête, la diarrhée, les vertiges mais s'atténuent généralement après quelques jours de traitement.<sup>85</sup>

La même année, lors de son dernier consensus, l'ISPMMD a établi des normes standards de gestion des SPM. En première position ils citent que lorsqu'un diagnostic de SPM/TDPM est établi avec succès, les ISRS doivent être considérés comme un traitement de première intention. Ils sont particulièrement recommandés pour les SPM modérés/sévères.<sup>85</sup> Avant même d'initier le traitement, il conviendra de discuter des effets indésirables précoces tels que l'anxiété, l'insomnie, les nausées, ou troubles sexuels. Les patients qui sont mis sous ISRS doivent se voir proposer un rendez-vous de suivi une semaine après le début du traitement afin d'évaluer l'augmentation de l'anxiété.<sup>44</sup>

Tableau 3 : Doses d'ISRS utilisées\* dans le SPM/TDPM.

| ISRS         | Dose initiale | Dose d'entretien | Dose maximale   |
|--------------|---------------|------------------|---|
| Citalopram   | 10mg          | 20-30mg          | Continue : 30mg<br>Intermittent : 40mg                                  |
| Escitalopram | 5-10mg        | 10-20mg          | Continue : 20mg<br>Intermittent 20mg                                    |
| Fluoxétine   | 10mg          | 20mg             | Continue : 30mg<br>Phase lutéale : 30mg<br>Début de symptômes :<br>20mg |
| Paroxétine   | 10mg          | 20-30mg          | Continue : 30mg<br>Intermittent : 40mg                                  |
| Sertraline   | 10mg          | 50-150mg         | Continue : 200mg<br>Intermittent : 150mg                                |

\*Ce tableau regroupe différents dosages d'ISRS retrouvés dans la littérature pour traiter les SPM/TDPM.<sup>37</sup>

Il existe trois protocoles utilisés pour le traitement des symptômes modérés à sévères du SPM et du TDPM par ISRS : l'administration quotidienne continue, la thérapie en phase lutéale ou intermittente, et la thérapie initiée par les symptômes (Tableau 3). Le choix du schéma thérapeutique dépend de la durée et du moment des symptômes (y compris leur prévisibilité) et de la préférence de la patiente. En effet l'utilisation continue sera préférable chez les femmes présentant des symptômes légers survenant à long terme dont il est impossible d'en prévoir l'apparition. D'autre part, chez les femmes présentant des symptômes physiques graves, les protocoles à doses continues sont plus efficaces que ceux intermittents. La thérapie en phase lutéale est recommandée pour les femmes présentant des symptômes prévisibles qui durent plus d'une semaine avant le début des menstruations. Ce protocole serait aussi efficace qu'une prise continue, limiterait les effets indésirables mais nécessiterait des doses d'ISRS plus élevées chez certaines femmes. Enfin la thérapie initiée par les symptômes s'adresse aux femmes présentant des symptômes durant une semaine ou moins et qui peuvent facilement reconnaître le début de leurs symptômes. Les patientes doivent être informées des effets secondaires qui peuvent se manifester lors de leur utilisation (nausées, fatigue, insomnie et baisse de libido). Chez les femmes

présentant des effets indésirables il conviendra de passer sur un protocole de prise intermittent ou bien un ISRS plus récent quand cela est possible. Dans le cadre d'une fin de traitement pris de façon continu, les ISRS doivent être interrompus progressivement pour éviter les symptômes de sevrage.<sup>29,38</sup> Les ISRS utilisés sont la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, le citalopram et l'escitalopram. Dans la littérature on trouve des recommandations de dosage comme résumé dans le tableau 3.

Malgré l'efficacité rapportée des ISRS dans le SPM/TDPM, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre le mécanisme sous-jacent et évaluer le traitement dans son ensemble. On sait également qu'environ 40 % des femmes ne répondent pas aux ISRS. Bien que la prise d'anxiolytique puisse être un second choix pour ces dernières, il semble nécessaire de développer d'autres thérapeutiques pour traiter les symptômes psychiques.<sup>37</sup>

## **2- Les anxiolytiques**

Dans la littérature, une seule benzodiazépine anxiolytique est retrouvée en seconde ligne de traitement. Il s'agit que de l'alprazolam, qui peut avoir un effet positif sur la dépression anxieuse, la tension, l'irritabilité et l'anxiété, ainsi que sur les fonctions cognitives chez certains patients atteints de SPM/PMDD, mais pas sur la dépression atypique et les symptômes physiques. Il présente des effets supérieurs aux placebo dans certaines études<sup>86</sup> mais pas dans toutes. Les recommandations actuelles sont de n'utiliser l'alprazolam que pendant la phase lutéale pour éviter les abus.<sup>85</sup> Sa prise en phase lutéale doit être réduite progressivement au cours des premiers jours des règles. La posologie recommandée ne fait pas consensus, et doit certainement être adaptée aux patientes. Par exemple, Halbreich et al. indiquent une posologie de 0,25mg deux fois par jour en phase lutéale, alors que Stute et al.<sup>87</sup> indiquent une posologie de 0,75mg/jour en phase lutéale.

La buspirone est un agoniste partiel de la 5-HT<sub>1A</sub> utilisé dans le traitement du trouble anxieux généralisé, qui a fait preuve d'un certain succès dans le traitement du TDPM.<sup>88</sup> Elle pourrait également être utilisée pour traiter l'anxiété d'un SPM à des posologies variant de 10 à 40mg/jour uniquement en phase lutéale.<sup>87</sup> Nazari, H et al.<sup>89</sup> ont rapporté que la prise de buspirone 10mg/jour pendant 2 mois apportait une efficacité



similaire à la fluoxétine réduisant de quasi moitié la sévérité des symptômes chez des patientes souffrant de SPM sans préciser lesquels étaient le plus impactés.

Leur niveau de preuve moins important que celui des ISRS, ainsi que le risque de sédation et d'abus de l'alprazolam justifient que les anxiolytiques soient considérés comme des traitements de seconde intention.

### **3- La Bromocriptine**

Son usage serait efficace chez des femmes ayant des taux de prolactine plus élevés ou étant plus sensibles à la prolactine.<sup>5</sup> En effet, la bromocriptine est un agoniste des récepteurs dopaminergiques D2 hypophysaire. Dans le système hypothalamo-hypophysaire, la dopamine entraîne un rétrocontrôle négatif de la libération de prolactine par l'antéhypophyse. La bromocriptine agit donc comme la dopamine au niveau central et son effet principal est périphérique. Dans le cadre du SPM, elle soulage les mastalgies cycliques, à raison de 2,5mg deux fois par jour en phase lutéale, en diminuant la douleur, la sensibilité et la « lourdeur » des seins. On a même signalé que l'effet bénéfique du traitement pouvait persister pendant trois à six mois après l'arrêt du traitement. Certaines études, mais pas toutes, ont montré que la bromocriptine améliorerait les symptômes non mammaires tels que l'œdème, les ballonnements, la prise de poids, la dépression, l'insomnie, l'anxiété et l'irritabilité. Ces hypothèses demandent davantage d'études afin d'être vérifiées.<sup>68,90</sup>

En France la spécialité disponible est : Le PARLODEL® (Bromocriptine 2,5mg), il est recommandé d'initier la prise progressivement : ½ comprimé le premier jour, un comprimé le jour suivant, puis un comprimé deux fois par jour les jours suivants.<sup>78</sup>

### **4- La Sepranolone (UC1010) – molécule expérimentale**

Cette molécule a été développée spécifiquement dans le but de traiter les TDPM, à l'heure actuelle elle est toujours en développement au stade II d'essai clinique.<sup>91</sup>

La sepranolone (UC1010) ou isoalloprégnanolone (3-OH-5-pregnan-20-one) est un antagoniste compétitif de l'alloprégnanolone, modulateur du récepteur GABA-A.

Il n'antagonise pas l'effet du GABA lui-même, mais rentre en compétition avec l'alloprégnanolone (puissant stimulateur endogène du GABA-A). Il n'antagonise pas

non plus l'effet d'autres agonistes du GABA-A comme les benzodiazépines et les barbituriques.<sup>92</sup>

L'étude exploratoire de Bixo M. et al. avait pour objectif de vérifier si l'administration répétée de UC1010 par voie sous-cutanée pendant la phase lutéale réduisait davantage les symptômes de l'humeur chez les femmes souffrant de TDPM qu'un placebo. Les participantes se sont auto-administrées l'UC1010 par injection sous-cutanée toutes les 48 heures pendant les 14 jours précédant le début des règles, et ce pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les scores des symptômes individuels ont montré que le traitement a été efficace pour réduire les symptômes de l'humeur comparé au placebo, mais pas pour les symptômes physiques. De plus, dans cette étude, l'UC1010 a été bien tolérée et aucun problème de sécurité n'a été identifié. Seuls quelques effets (rougeur, gonflement) au niveau du site d'injection ont été relevés. Ainsi l'administration intermittente en phase lutéale d'UC1010 constituerait une future thérapie clinique bien tolérée pour le TDPM.<sup>67</sup>

Les médicaments modulant le GABA peuvent être prometteurs pour le traitement du TDPM mais des essais de plus grande envergure sont nécessaires.<sup>73</sup> On ne sait pas s'ils peuvent être efficace sur les SPM sévères.

## **5- Le Zulresso (brexanolone) – comme piste de traitement**

Le ZULRESSO<sup>®</sup> est un médicament commercialisé aux USA. Il s'agit d'une forme injectable par voie intraveineuse de brexanolone 100mg pour 20ml. La brexanolone est un stéroïde neuroactif qui agirait comme modulateur allostérique positif des récepteurs GABA-A, mais son mécanisme d'action exact n'est pas entièrement compris. Dans leur étude évaluant le niveau de sécurité et d'efficacité du ZULRESSO<sup>®</sup> dans la dépression post-partum (DPP), Meltzer-Brody S et al. ont obtenu des résultats qui suggèrent que la brexanolone injectable pourrait constituer une nouvelle thérapie efficace et sécurisée dans la DPP.<sup>93</sup>

La FDA a récemment approuvé le ZULRESSO<sup>®</sup> pour le traitement de la DPP.<sup>94</sup> En effet, l'exposition à des niveaux élevés d'allopregnolone pendant la grossesse a un effet protecteur et stabilisateur de l'humeur, tandis que, chez les femmes sensibles, la diminution soudaine de l'allopregnolone après le détachement du placenta à la naissance altère la signalisation GABAergique.<sup>29</sup> Actuellement, les seules interactions

médicamenteuses signalées sont des interactions liées à la pharmacodynamie avec les antidépresseurs. Leur utilisation concomitante peut entraîner un risque accru d'effets indésirables liés à la sédation.<sup>95</sup> La posologie du ZULRESSO® dans la prise en charge de la DPP est de 90 µg/kg/h pendant 60h, si elle n'est pas tolérée, la dose peut être diminuée à 60 µg/kg/h. Son utilisation est strictement hospitalière. L'oxymétrie de pouls et l'état sédatif de la patiente doivent être surveillés pendant l'administration. Les résultats des essais de phase II et III ont démontré un effet rapide dans les 72 heures suivant le début de la perfusion mais on ne sait pas encore son effet à long terme. Le ZULRESSO® est un médicament actuellement commercialisé uniquement aux USA, dont le prix élevé et le mode d'administration reste peu encourageant pour la patiente. Aujourd'hui Il n'est indiqué que pour la DPP.<sup>95</sup> Cependant ce médicament pourrait constituer une piste de traitement pour les SPM avec dominante dépressive étant donné la physiopathologie très probablement similaire entre syndrome prémenstruel, dysphorie prémenstruelle, et survenue d'une DPP.<sup>29</sup>

## **C- Molécules à action périphérique**

### **1- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les AINS sont des inhibiteurs de cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX-1 et COX-2), ils limitent ainsi la production de prostaglandines pro-inflammatoires et possèdent des effets antalgiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques et antiagrégant plaquettaire.

Leurs effets indésirables les plus fréquents sont les maux d'estomac ou douleurs abdominales (qui sont moins présents avec les AINS sélectifs de COX-2), les ulcères, les colites et les diarrhées. Ils sont surtout efficaces dans le SPM contre les dysménorrhées, les douleurs musculaires pelviennes, les mastodynies et les céphalées. Leur prise peut se faire à la demande ou bien quelques jours avant les menstruations jusqu'après les premiers jours de saignements<sup>3,6</sup>. Ils démontrent une bonne efficacité mais leurs effets indésirables limitent leurs utilisations, aussi une prise minimale est recommandée.

Dans la littérature les AINS les plus documentés et indiqués, en France, contre les douleurs liées au cycle menstruel sont :

L'Ibuprofène 400mg : maximum 3 à 4 prises par jour au repas, espacées de 4 à 6h.

Le Flurbiprofène 100mg : maximum 2 à 3 prises par jour au cours de repas

L'Acide méfénamique 250 à 500mg toutes les 4 à 6h maximum 3 fois par jour.

Le Naproxène sodique 500 à 1100mg par jour en 1 ou 2 prises aux repas.<sup>78</sup>

## **2- Les antispasmodiques**

Ils peuvent être proposés pour soulager des douleurs pelviennes ou digestives du SPM. En effet, les antispasmodiques agissent directement sur les fibres musculaires lisses. Très peu d'articles ou d'études existent dans la littérature sur l'efficacité des antispasmodiques dans le SPM. Cela est sans doute dû au fait qu'ils ne soulagent qu'une petite partie des symptômes (manifestations spasmodiques et/ou douloureuses d'origine utérine, ou digestive ou de l'appareil urinaire) pour lesquels ils ont déjà montré leur efficacité et possèdent une indication. Ainsi les antispasmodiques s'apparentent plus à des traitements d'appoint dans le SPM<sup>6,78</sup>.

Parmi les antispasmodiques disponibles en France on retrouve :

Le Phloroglucinol, 80 à 160mg maximum 3 fois par jour.

L'Alvérine citrate, 60mg maximum 3 fois par jour.

La Trimébutine, 100 à 200mg maximum 3 fois par jour.

Dans l'ensemble ils présentent peu d'effets indésirables.<sup>78</sup>

## **3- Le Dutastéride**

Le Dutastéride est une molécule appartenant à la famille des inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase. En France, il a obtenu l'AMM pour la prise en charge des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate. En inhibant les isoenzymes 1 et 2 de la 5 $\alpha$ -réductase, le Dutastéride diminue les taux circulants de dihydrotestostérone, métabolite actif de la testostérone responsable de la croissance cellulaire prostatique.<sup>96</sup>

Chez la femme, la quantité de testostérone étant très limitée, la 5 $\alpha$ -réductase réduit la progestérone en 5 $\alpha$ -dihydroprogestérone qui à son tour sera 3 $\alpha$ -hydroxylé en alloprégnanolone. Une étude à petit échantillon menée par Martinez.PE et al. a évalué l'effet du Dutastéride sur les concentrations en alloprégnanolone pendant la phase

lutéale chez des sujets souffrants de TDPM. Leur but était de stabiliser les niveaux d'alloprégnanone en tentant de limiter son augmentation en phase lutéale afin de prévenir les symptômes. À forte dose, 2,5mg de Dutastéride par jour, les femmes souffrantes de TDPM ne présentaient plus d'augmentation d'alloprégnanone en phase lutéale et la plupart des symptômes tels que l'irritabilité, la tristesse, l'anxiété, les fringales, et les ballonnements ont été significativement améliorés. Le Dutastéride n'a pas donné d'effets indésirables à court terme chez les individus sains et malades. Ils en ont conclu que les avantages thérapeutiques potentiels du Dutastéride justifient d'entreprendre, à l'avenir, des études plus approfondies dans le cadre d'un essai randomisé et contrôlé de plus grande envergure. En effet, le Dutastéride pourrait être une option thérapeutique efficace pour les femmes souffrant de TDPM qui ne répondent pas au traitement traditionnel par ISRS ou qui développent des effets secondaires limitant le traitement par ISRS.<sup>97</sup> On peut également émettre l'hypothèse qu'il serait un bon candidat pour soigner les SPM sévère de type émotionnel.

#### **4- La Spironolactone**

La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium, hyperkaliémiant. C'est un anti-aldostérone, il va bloquer la liaison de l'aldostérone à ses récepteurs. L'action de l'aldostérone consiste à favoriser la réabsorption du sodium urinaire et la sécrétion urinaire du potassium. La spironolactone, en bloquant la liaison de l'aldostérone à son récepteur rénal, va exercer son action diurétique, antihypertenseur, natriurétique et anti androgénique.<sup>78</sup>

La spironolactone, 25 à 50 mg 2 fois par jour en phase lutéale, pourrait soulager le ballonnement et l'œdème. Il apparaît également que l'utilisation de spironolactone à 100 mg par jour, aurait un effet sur les symptômes physiques, la prise de poids et l'humeur.<sup>3,38,98</sup>

En France il existe la spironolactone 25, 50 ou 75mg. Chez l'adulte la posologie varie de 25 à 150mg par jour.<sup>78</sup>

## **II- Micronutrition et mesures hygiéno-diététiques**

L'exercice, une alimentation saine, riche en vitamines et minéraux et les techniques de relaxation sont les modalités de traitement dans les cas légers à modérés.<sup>37</sup>

### **A-La micronutrition**

Comme nous l'avons déjà précisé plus tôt, les mécanismes fondamentaux du syndrome prémenstruel sont complexes et ne sont pas entièrement compris. Dans la littérature, il est suggéré qu'une carence en certains minéraux peut jouer un rôle dans le syndrome prémenstruel, mais ce rôle n'a pas été pleinement reconnu et de nombreuses recherches sont encore nécessaires pour apporter les preuves d'un réel bénéfice. Cependant en relevant les résultats globaux de diverses études ou méta-analyse, des concordances encourageantes sont notables concernant quelques micronutriments. L'Organisation mondiale de la santé et les institutions législatives s'intéressent également à l'identification de traitements accessibles et peu coûteux ayant des effets secondaires minimales pour contrôler les symptômes du SPM, la micronutrition est une piste.

#### **1- Le magnésium (Mg)**

Le Magnésium est un sel minéral qui existe sous différentes formes (hydroxyde de magnésium, chlorure de magnésium, gluconate de magnésium, glycérophosphate de magnésium, citrate de magnésium, etc.).<sup>99</sup> Il participe à plus de 300 réactions chimiques dans l'organisme. Il est impliqué dans la production d'énergie cellulaire, la transmission de l'influx nerveux et la relaxation musculaire. Il participe ainsi au maintien d'un métabolisme énergétique normal, réduisant la fatigue, au fonctionnement normal du système nerveux et musculaire, ainsi qu'au bon fonctionnement psychique d'un individu. Les apports nutritionnels conseillés sont de 320mg chez la femme, 400mg pour la femme enceinte ou l'adolescent et 420mg chez l'homme. Les noix, les graines de tournesol, les légumes à feuilles vertes et les céréales complètes sont autant de sources abondantes de cet élément.<sup>100</sup> La vitamine

B6 et la vitamine D améliorent l'absorption du magnésium, en revanche un apport excessif en calcium peut avoir un effet négatif sur son absorption<sup>101</sup> tout comme une supplémentation en zinc à très haute dose (142 mg/jour).<sup>102</sup> Le principal effet indésirable de ce sel serait l'apparition de diarrhées, il peut être soulagé en prenant une dose plus faible, au cours du repas et en favorisant les formes chlorure, gluconate ou citrate. Les femmes sous contraceptifs, ou ayant un climat d'hyper œstrogénie ou de stress prolongé peuvent avoir un apport insuffisant en magnésium.<sup>6,102</sup> Au-delà de la correction des carences, le magnésium est proposé pour améliorer les performances sportives et traiter les crampes musculaires, mais aussi pour soulager les symptômes prémenstruels, la migraine, le stress, l'anxiété et la constipation. Le magnésium associé à la vitamine B6 pourrait soulager les symptômes prémenstruels peut être en relaxant les muscles de l'utérus et du col.<sup>100</sup> Aussi, le magnésium augmenterait le seuil de résistance au stress et normaliserait l'organisation du sommeil. On lui confère également un rôle antidépresseur. En effet le magnésium potentialise l'activité des médicaments antidépresseurs, très probablement via la modulation de la signalisation sérotoninergique et du glutamate.<sup>102</sup> Étant donné que les symptômes tels que l'anxiété, la fatigue, la confusion, et les douleurs pelviennes présents chez de nombreuses femmes souffrant de SPM semblent similaires aux symptômes de carence en magnésium, l'hypothèse d'une relation entre le magnésium, plus particulièrement une hypomagnésie, et le syndrome prémenstruel a été avancée.<sup>99</sup> Mais de nombreuses études ne convergent pas dans ce sens. Une méta analyse de Molslehi, M et al.<sup>103</sup>, publiée en 2019, a cherché une relation entre le magnésium et le SPM. Ils ont retenu 13 études. La synthèse de ces études n'a pas permis de trouver une association entre magnésium sérique et SPM. Cependant, dans le sous-groupe d'études réalisées en dehors des États-Unis, l'association est devenue significative indiquant que le taux de Mg sérique est plus faible chez les sujets souffrant de SPM. Cette différence s'explique par l'hétérogénéité entre les études. Il convient aussi de rappeler que les niveaux de minéraux dans le sang ne correspondent pas à ceux du système nerveux central. Ainsi la biodisponibilité du Mg dans le système nerveux central pourrait changer pendant la phase lutéale de certaines patientes souffrant de SPM sans que ces changements ne se reflètent au niveau sanguin.<sup>103</sup> Il a été démontré que la concentration en magnésium est lié à l'anxiété, à la dépression et aux changements d'humeur. En effet, pendant les périodes de stress, les catécholamines et les corticostéroïdes sont libérés. Les glucocorticoïdes diminuent

l'absorption intestinale de magnésium et les minéralocorticoïdes augmentent son excrétion rénale. La libération prolongée de ces hormones associées au stress entraîne alors une perte progressive de magnésium dans les réserves corporelles. Cette déplétion s'accroît par rétroaction positive du fait que de faibles concentrations en magnésium entraînent une libération supplémentaire de ces hormones. Finalement les avis sur l'efficacité du magnésium dans le SPM restent partagés. Si certaines études n'ont observé aucun soulagement sur les symptômes dépressifs de femmes souffrant de SPM, d'autres ont pu mettre en évidence une amélioration des syndromes légers liés à l'anxiété.<sup>102</sup>

## **2- La vitamine B6 ou pyridoxine**

La vitamine B6 ou pyridoxine agit comme cofacteur dans plus de 100 réactions enzymatiques, notamment dans la synthèse de neurotransmetteurs tels que le GABA, la sérotonine et la dopamine. Elle aurait démontré des effets bénéfiques sur l'irritabilité, la dépression et la fatigue. Malgré l'absence de preuves cohérentes, les carences en vitamines B ont été associées à l'apparition et à la gravité des symptômes menstruels. Des essais randomisés et contrôlés ont montré qu'une prise quotidienne (jusqu'à 100mg/j) de vitamine B6 apportait une amélioration significative des symptômes du SPM en particulier l'anxiété. Ainsi, les médecins peuvent recommander la prise de suppléments pour le traitement des symptômes légers.<sup>57</sup> Elle pourrait aussi moduler les niveaux de magnésium (son absorption intestinale ou sa pénétration cellulaire) et améliorer son efficacité.<sup>104</sup> Par exemple, on sait qu'un apport adéquat en vitamine B6 est nécessaire au maintien d'une concentration intracellulaire normale de magnésium.<sup>105</sup> Certaines études ont conclu qu'une supplémentation en magnésium associée à de la vitamine B6 dans le traitement du syndrome prémenstruel s'était avérée plus efficace que le magnésium seul pour réduire les symptômes du syndrome prémenstruel.<sup>106</sup> Noah et al.<sup>104</sup> n'ont pas relevé de différence significative entre un ajout de magnésium seul ou en association à la vitamine B6 pour le traitement symptomatique de l'humeur et de l'anxiété associées au stress, ni dans l'amélioration de la qualité de vie. Les deux schémas se sont révélés avantageux.



### 3- Le zinc

Le zinc est un sel minéral ou oligoélément indispensable à notre organisme. Son apport se fait uniquement via l'alimentation et la dose journalière recommandée chez la femme est de 8mg ; 11mg chez la femme enceinte et l'homme. La dose quotidienne à ne pas dépasser chez un adulte est de 40mg. Un surdosage peut exposer à des maux de tête, des troubles intestinaux, des nausées, vomissements, un affaiblissement du système immunitaire, ou une fatigue. Le zinc possède des fonctions essentielles dans le métabolisme cellulaire, les réactions enzymatiques, la synthèse d'ADN et de protéines, l'élimination des radicaux libres et donc la protection cellulaire du stress oxydatif. Il permet aussi le maintien d'un métabolisme normal des aliments (glucides, acide gras, vitamine A). Il participe au développement du fœtus, à la croissance de l'adolescent, au bon fonctionnement du système immunitaire, à une bonne cicatrisation, au renouvellement de la peau et des cheveux. Il participe également au maintien d'une vision normale et prévient la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). On lui confère d'importantes propriétés anti-inflammatoires qui justifient son efficacité dans certaines formes d'acné, de psoriasis, ou de dermatites.<sup>107</sup> Il possède également des effets anti-dépresseurs.<sup>108</sup> Par conséquent il a été suggéré que le zinc puisse apporter un certain bénéfice aux femmes souffrant de SPM.

Nombreuses études soutiennent l'idée qu'une supplémentation en zinc est bénéfique pour le SPM. Les concentrations sériques de zinc changent au cours du cycle menstruel. Chez les femmes souffrant de SPM, le taux de zinc sérique est significativement plus faible que chez les femmes normales sans qu'elles présentent pour autant une carence.<sup>109</sup> En 2019, Fatemah, J et al. ont effectué un essai randomisé en double aveugle sur les effets de la supplémentation en zinc chez des jeunes femmes présentant un SPM. Ils ont étudié quatre paramètres : l'évolution des symptômes physiques et psychologiques, le stress oxydatif, la protéine c réactive en tant que marqueur de l'inflammation, et le facteur neurotrophique du cerveau (BDNF) en tant que marqueur de la neurogenèse. Ils ont conclu que la supplémentation en zinc à 30mg/j pendant 12 semaines chez les femmes atteintes du syndrome prémenstruel a eu des effets bénéfiques sur les symptômes physiques et psychologiques du syndrome prémenstruel, la capacité antioxydante totale et le BDNF.

Une autre étude<sup>110</sup> a révélé que le sulfate de zinc (50mg/jour en phase lutéale pendant trois cycles) soulage efficacement les symptômes du SPM, mieux que le placebo. Le sulfate de zinc a amélioré les scores moyens des composantes du PSST (Annexe 2) tout au long de la période d'étude. L'étude révèle également qu'une supplémentation en zinc améliore la qualité de vie dans les composantes physiques et mentales dès trois mois.

Dans son livre, le Dr Arnal préconise le zinc pour les femmes présentant des poussées prémenstruelles d'acné à une posologie de 30mg/j.<sup>6</sup>

Les mécanismes impliquant le zinc dans l'amélioration des troubles du SPM sont encore mal définis. Cependant on pense qu'il pourrait réguler la production de mélatonine, moduler les récepteurs GABA, réguler la fonction dopaminergique.<sup>110</sup> Par ailleurs, grâce à son action sur le facteur neurotrophique BDNF, le zinc pourrait favoriser la survie et la différenciation des neurones sérotoninergiques.<sup>109</sup>

#### **4- Le calcium**

En raison de l'association entre les régimes riches en produits laitiers et la diminution des complications du SPM, on suppose que le niveau de calcium sérique peut être associé à la sévérité des symptômes du SPM.<sup>111</sup> On sait aussi que les taux de calcium, vitamine D et hormones parathyroïdiennes fluctuent au cours du cycle en réponse aux variations de l'estradiol notamment au moment de l'ovulation et de la phase lutéale. Certaines données indiquent que les femmes souffrant du syndrome prémenstruel présentent un dérèglement calcique sous-jacent, avec une hyperparathyroïdie, une carence en vitamine D et donc une calcémie plus faible que chez les femmes témoins.<sup>4</sup> Certains auteurs émettent l'hypothèse que chez les femmes souffrantes, les concentrations croissantes d'œstrogènes (avant l'ovulation et pendant la phase lutéale) peuvent aggraver la baisse de calcémie. D'autres suggèrent qu'une faible calcémie pourrait perturber les concentrations de calcium intra et extracellulaires, entraînant des anomalies dans la synthèse et la libération de certains neurotransmetteurs comme la sérotonine par exemple.<sup>112</sup>

En 2020, une revue systématique<sup>112</sup> évalue le rôle bénéfique du calcium, seul, dans le SPM. Au total 14 études ont été analysées. Les auteurs ont conclu que les taux sériques de calcium sont plus faibles chez les sujets souffrant de SPM, et qu'une supplémentation calcique pourrait premièrement limiter l'incidence du SPM et deuxièmement améliorer de manière significative les symptômes tels que la rétention d'eau, les douleurs, la fatigue, les changements d'appétit mais aussi l'anxiété ou encore l'humeur négative. En revanche, il n'a pas été possible pour eux de généraliser les résultats à une posologie donnée et pour toute la population mondiale. En effet, les différentes études proposaient des dosages allant de 500 à 1000 mg de calcium par jour et seulement trois populations (américaines, iraniennes, et égyptiennes) ont été étudiées.

En 2019, Abdi et al.<sup>113</sup> ont examiné 28 articles scientifiques (regroupant 8 576 femmes) afin d'étudier le rôle du calcium et de la vitamine D dans le syndrome prémenstruel. Les populations étudiées provenaient de différentes zones géographiques (Iran, Inde, États-Unis, Indonésie, Italie, Palestine, Jordanie, Égypte). À travers cette revue systématique, les auteurs ont conclu que de faibles taux sériques de calcium et de vitamine D pendant la phase lutéale du cycle menstruel provoquent ou exacerbent les symptômes du SPM et que la gravité moyenne et le nombre de symptômes du SPM ont diminué après la supplémentation en calcium et en vitamine D. Ainsi ils considèrent que la vitamine D et le calcium peuvent constituer une méthode sûre, acceptable, peu coûteuse et pratique pour réduire l'intensité et la fréquence des symptômes de SPM et améliorer ainsi la qualité de vie des femmes. Cependant, certains traitements mentionnés dans les études (fluoxétine, COC, TCC, yoga..), montrent une meilleure efficacité, ainsi selon les symptômes et la sévérité du SPM, le calcium et de la vitamine D pourraient davantage correspondre à un complément thérapeutique. Bien que les données suggèrent l'efficacité du calcium dans le traitement du SPM, cela n'a pas été prouvé, et il reste à savoir si son administration est préférable seule ou en association à la vitamine D. On ne sait pas non plus si un apport élevé en calcium pourrait prévenir l'apparition du SPM. Les données disponibles aujourd'hui justifient une supplémentation en calcium à 1200 mg/j associé ou non à de la vitamine D.<sup>6, 114</sup>

La prise quotidienne de calcium ne doit pas dépasser 5000 mg afin d'éviter l'apparition de calculs rénaux, et doit être prise à distance des hormones thyroïdiennes.<sup>115</sup>

## 5- La vitamine D

La vitamine D est une hormone pouvant être produite de façon endogène par l'homme. Elle régule l'homéostasie du calcium et maintient l'intégrité des os, elle possède également de nombreuses fonctions protectrices sur le SNC. Chez l'homme, 80 % des besoins quotidiens de l'organisme en vitamine D sont généralement satisfaits par l'exposition aux UVB, et les 20 % restants sont obtenus par l'alimentation.<sup>113,116</sup> Son rôle dans la réduction du risque de SPM est encore à l'étude et semble principalement corrélé à la modulation des concentrations de calcémie, ainsi que de certains neurotransmetteurs et stéroïdes sexuels.<sup>114,117</sup> La vitamine D améliore l'absorption intestinale du calcium, augmente sa réabsorption tubulaire rénale, et contrôle le dépôt de calcium osseux en régulant l'équilibre entre la formation des ostéoblastes et des ostéoclastes. La vitamine D régule ainsi la disponibilité du calcium dans l'organisme.<sup>114,118,119</sup> Or, il a été suggéré que les femmes souffrant de SPM pouvaient avoir un métabolisme de la vitamine D accru en phase lutéale, entraînant un dérèglement de l'homéostasie calcique.<sup>120</sup> Les hormones ovariennes induisent des enzymes qui dégradent la vitamine D et par conséquent, peuvent entraîner un déséquilibre cyclique de son métabolisme.<sup>113</sup> La supplémentation en vitamine D semblerait être bénéfique en améliorant l'équilibre calcique, par conséquent certaines données de littérature justifient un apport de 400 à 800 UI/j<sup>114</sup>, jusqu'à 1000 UI/j<sup>6</sup>. Elle semblerait participer à d'autres mécanismes réduisant certains symptômes du SPM. On sait que la vitamine D est un neurostéroïde qui traverse la barrière hémato-encéphalique puis pénètre dans les cellules gliales et les cellules neuronales pour être convertie en son métabolite actif, le calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Ce dernier possède des récepteurs répartis dans les zones du cerveau associées au développement de la dépression et des troubles de l'humeur et aurait des effets neuroprotecteurs.<sup>116,121,122</sup> En effet, il est établi que le calcitriol régule la production d'adrénaline, de noradrénaline et de dopamine par l'intermédiaire de ses récepteurs dans le cerveau<sup>123</sup> et empêche l'épuisement de la dopamine et de la sérotonine au niveau central.<sup>124</sup> Il a donc été suggéré que la vitamine D modifie la dépression et les troubles de l'humeur qui ont des caractéristiques communes avec certains symptômes du SPM.<sup>125</sup> L'hypothèse que la vitamine D pourrait exercer un effet clinique sur les symptômes du SPM tels que l'anxiété, la dépression ou l'implication émotionnelle excessive a donc été

avancée. Plusieurs études ont montré une relation inverse entre l'apport en vitamine D et le SPM.<sup>119,120,125,126</sup> Une supplémentation en vitamine D (allant de 400 UI/jour à 50 000 UI/semaine sur une période de 2 à 4 mois) serait associée à une réduction de l'incidence et/ou de la sévérité de plusieurs symptômes du SPM, tels que l'anxiété, l'irritabilité, les pleurs faciles et les relations perturbées.<sup>127</sup>

En 2015, Tartagni et al.<sup>128</sup> ont suggéré que la supplémentation en vitamine D pouvait être proposée comme une méthode sûre, efficace et pratique pour améliorer la qualité de vie des jeunes femmes présentant une hypovitaminose D et des troubles sévère de l'humeur (anxiété, irritabilité, tristesse) concomitants liés à un SPM. Effectivement, le groupe traité avec 200.000 U.I. à J1 suivie de 25.000 U.I. toutes les deux semaines pendant quatre mois, présentait des niveaux circulants normaux et persistants de vitamine D à la fin de l'étude, ainsi qu'une amélioration significative des symptômes de l'humeur. La carence en vitamine D a déjà été évaluée comme un facteur de risque dans le développement de déficiences cognitives, de démence, de dépression, de schizophrénie, et d'autisme.<sup>116</sup> D'après les résultats de Tartagni et al., on peut se demander si une hypovitaminose D ne pourrait pas constituer un facteur de risque dans le SPM, en particulier pour les symptômes psychiques. Pourtant, dans leur revue systématique, Arab et al.<sup>127</sup> n'ont pas relevé d'association entre la concentration sérique en vitamine D et le SPM.

## **6- La supplémentation en acides gras**

Les AGE (acides gras essentiels) sont des acides gras polyinsaturés qui ne sont pas produits par l'organisme et ne sont disponibles que par l'apport alimentaire. Parmi les acides gras essentiels se trouvent les oméga-6 dont le précurseur est l'acide linoléique, il donne l'acide gamma-linolénique, lui-même précurseur des eicosanoïdes de série 1, et l'acide arachidonique, précurseur des eicosanoïdes de série 2. Les oméga-3 sont la deuxième catégorie d'AGE avec l'acide alpha-linolénique comme précurseur. L'acide  $\alpha$ -linoléique peut être transformé par l'organisme en acide eicosapentaénoïque (EPA), lui-même précurseur de l'acide docosahexaénoïque (DHA) ou d'eicosanoïdes telles que les prostaglandines de série 3 antiallergiques et anti-inflammatoires. Les oméga-3 (EPA et DHA) peuvent agir comme des agents anti-inflammatoires. Dans la littérature on retrouve des preuves de leur efficacité dans

certaines douleurs, certains troubles psychiatriques ou dans la dépression légère.<sup>129</sup> De ce fait, ils pourraient présenter un intérêt dans le cadre du SPM.

En 2011, Rocha Filho et al.<sup>130</sup> ont étudié l'évolution des symptômes chez des femmes concernées par un SPM pendant 6 cycles. L'étude présentait un groupe de 39 femmes recevant 1g d'AGE par jour, un autre groupe de 39 femmes recevant 2g d'AGE par jour et enfin un dernier groupe recevant un placebo comptant 38 femmes. Chaque capsule d'1g d'AGE contenait 210 mg d'acide gamma-linolénique, 175 mg d'acide oléique, 345 mg d'acide linoléique, 250 mg d'autres acides polyinsaturés et 20 mg de vitamine E. L'administration de 1 ou 2 grammes d'AGE a entraîné une diminution significative des scores des symptômes évalués à l'aide du calendrier PRISM (annexe 2). Ces résultats ont été observés dès 3 mois de traitements avec 1g d'AGE par jour. L'utilisation prolongée du médicament pendant 6 mois avec une dose de 2g/jour s'est révélée encore plus efficace.

En 2013, Nahid Sohrabi et al. ont tenté d'évaluer, au cours d'un essai pilote mené sur 124 femmes iraniennes, l'effet de 2g d'acides gras riches en oméga-3 (deux gélules molles de 1g d'oméga-3 composées de 12% DHA et 18% EPA) pris quotidiennement pendant 3 mois sur les symptômes du SPM. Les oméga-3 ont diminué la gravité et, pour certains, la durée des symptômes suivant : dépression, anxiété, manque de concentration, ballonnements, nervosité, maux de tête et sensibilité des seins.

Un autre essai contrôlé en double aveugle mené en 2017 par Samira Behboudi-Gandevani et al.<sup>131</sup> a cherché à savoir si les oméga-3 améliorent les symptômes du SPM et la qualité de vie liée à la santé des patientes. Cette étude comportait deux groupes de 45 femmes iraniennes. Le premier avait pour traitement de l'huile de poisson à raison de deux capsules d'1g par jour, de 8 jours avant à 2 jours après les menstruations. Chaque capsule contenait 12% de DHA et 18% d'EPA. Le second groupe avait un placebo. Dans cette étude, le supplément d'oméga-3 a réduit les symptômes du SPM et amélioré la qualité de vie des patientes après 3 semaines d'intervention. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Finalement la première méta-analyse systématique sur ce sujet n'a eu lieu qu'en 2022.<sup>132</sup> Seulement 8 études (dont les 3 détaillées plus haut) ont été retenues. Certaines données indiquent que les oméga-3 seraient davantage efficaces sur les symptômes physiques tels que la douleur, la fatigue ou les maux de tête, mais les résultats suggèrent que les oméga-3 pourraient réduire la sévérité des symptômes du

SPM, sans préciser lesquels, et que leur efficacité augmenterait avec la durée du traitement.

On peut conclure que les résultats cliniques des études citées, bien que peu nombreuses, soutiennent l'hypothèse que les AGE, en particulier les oméga-3 peuvent être utiles pour soulager un bon nombre de symptômes du SPM. Cependant des recherches sont encore nécessaires avant de pouvoir affirmer leur efficacité. Il serait intéressant d'étudier des échantillons de taille plus importante, sur une durée plus longue ainsi que les modes de prise (continu ou ponctuelle en phase lutéale) afin de pouvoir préciser les données existantes.

## **B-Les mesures hygiéno-diététiques**

### **1- Alimentation**

Comme nous l'avons déjà précisé plus tôt, l'alimentation saine peut jouer un rôle important dans l'amélioration des symptômes d'un SPM. Pendant la phase lutéale, et quelques jours après le début des menstruations, de nombreuses femmes peuvent ressentir l'envie de manger des sucreries, du chocolat, des repas très caloriques (snacks), pâtisseries... Cela se trouve parfois même amplifié lors d'un SPM. Hashim, M.S et al. ont constaté dans leur étude<sup>52</sup> que la consommation de fruits semblait avoir un effet protecteur contre les symptômes émotionnels, physiques et généraux du SPM. D'autres auteurs<sup>133</sup> avaient déjà signalé que les fruits, dans le cadre d'un régime méditerranéen sain, réduisaient l'apparition et la gravité des douleurs prémenstruelles et des symptômes du SPM. Hashim, M.S et al. déclarent que cela pourrait être attribuable aux agents antioxydants et anti-inflammatoires fournis par ces aliments végétaux, en supposant que l'apparition et la gravité des symptômes soient associées à des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires sériques, notamment l'interleukine (IL)-2, IL-4, IL-10, IL-12 et l'interféron- $\gamma$ . Aussi, leurs résultats ont montré une association significative entre la gravité du syndrome prémenstruel et les habitudes alimentaires et les facteurs liés au mode de vie (tabagisme et consommation d'aliments riches en calories, graisses, sucres et sel). Il semblerait également que les niveaux de sérotonine dans le SNC puissent être augmentés après l'ingestion de glucides complexes. Ainsi, de multiples recommandations diététiques ont été

proposées pour limiter les symptômes prémenstruels comme favoriser la consommation de glucides complexes et de protéines, diminuer les aliments raffinés, trop sucrés, ou trop salés, limiter la viande rouge et éliminer la caféine.<sup>134</sup>

## **2- Exercice physique**

L'activité physique aérobie réduit la douleur, le stress et l'anxiété principalement en stimulant la sécrétion d'endorphine, substances produites par le cerveau.<sup>135</sup> Elle améliore la circulation veineuse et lymphatique, le transport de l'oxygène dans les muscles et le cerveau et a un effet analgésique.<sup>6</sup>

Étant donné les effets secondaires de la plupart des traitements médicamenteux abordés, l'activité physique se présente comme une méthode sûre et « naturelle » appropriée pour le traitement du SPM. C'est sûrement la meilleure méthode pour réduire la pression et l'équilibre des sécrétions chimiques du cerveau.<sup>136</sup> L'exercice physique est conseillé comme changement de style de vie efficace pour le traitement du SPM. L'ACOG elle-même soutient cette idée et conseille (sur son site internet) aux patientes de pratiquer des exercices d'aérobie (marche rapide, course, vélo, natation) 30 minutes par jour plusieurs fois par semaine. Cela va réduire la fatigue, la dépression, les ballonnements et la constipation.<sup>39</sup>

En 2022, une revue systématique évaluant les bénéfices de l'exercice aérobie sur les symptômes prémenstruels chez les femmes en âge de procréer a comparé 5 essais contrôlés randomisés (Asie et Afrique). D'après les résultats de cette revue, 30 minutes d'exercices aérobiques, 3 à 5 fois par semaine, pourraient être efficaces pour réduire les symptômes du SPM chez les femmes, plus particulièrement sur les symptômes physiques tel que les maux de tête, les nausées, les troubles intestinaux, les ballonnements, les bouffées de chaleur, l'augmentation d'appétit, l'hyperhydratation, les crampes menstruelles et les maux de dos qui surviennent pendant le SPM.<sup>137</sup> Dans cette revue systématique était analysé une étude de 2018 qui a évalué l'effet de 8 semaines d'exercices aérobiques (3 séances de 30 minutes par semaine) sur les symptômes physiques de patientes atteintes de SPM.<sup>136</sup> À la fin des 8 semaines les symptômes ayant significativement diminués chez les cas ayant pratiqué les exercices aérobiques, par rapport aux témoins n'ayant pas pratiqué de sport, sont : maux de tête, nausées, constipation, diarrhée, ballonnements. Maged AM et al., auteurs d'un autre



essai inclus dans l'analyse systématique, ont également considéré 8 semaines de natation comme l'un des exercices aérobiques pouvant être utilisés pour réduire les symptômes physiques tels que les maux de tête, le gonflement de la poitrine et les douleurs lombaires.<sup>138</sup> En 2020 une revue systématique<sup>139</sup> a évalué 17 études regroupant 8817 femmes. Le but étant de conclure à propos des effets que peut avoir l'exercice physique (aérobic, le yoga, la natation et le pilate) sur les symptômes du SPM. Pour cela les symptômes prémenstruels ont été examinés en deux groupes : les symptômes physiques et les symptômes émotionnels. Les résultats de cette analyse systématique montrent que l'exercice régulier peut soulager certains symptômes physiques tels que la douleur, la constipation, la sensibilité des seins et les symptômes d'anxiété et de colère. Tous les types d'exercices référencés seraient efficaces, ce qui importe est la durée de l'entraînement qui doit être de 15 à 30 minutes, la fréquence d'au moins 3 fois par semaine et la durée d'au moins 10 semaines.

### **III- Médecines alternatives**

Les SPM légers à modérés pourraient bénéficier de techniques de relaxation, telles que le yoga, la sophrologie, l'hypnose ou encore l'acupuncture, tandis que les SPM et les TDPM sévères devraient se voir proposer systématiquement une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) individuelle.<sup>43</sup> Des données récentes suggèrent également que les placebos peuvent améliorer les résultats cliniques des patientes.<sup>140</sup>

#### **A- Le yoga comme thérapie de relaxation**

La thérapie de relaxation est une approche pouvant soulager les SPM « légers » mais qui n'est pas indiquée pour les individus présentant des symptômes dépressifs ou psychotiques sévères. Elle réduit la tension physique, l'anxiété et les déséquilibres émotionnels d'un individu. Le but étant de restaurer le lien entre la psyché et le corps. Elle comprend différentes pratiques comme la méditation, la respiration, la réflexologie, la sophrologie, le yoga, l'hypnose, le massage... Ces méthodes peuvent être utilisées dans les TCC.<sup>141</sup>

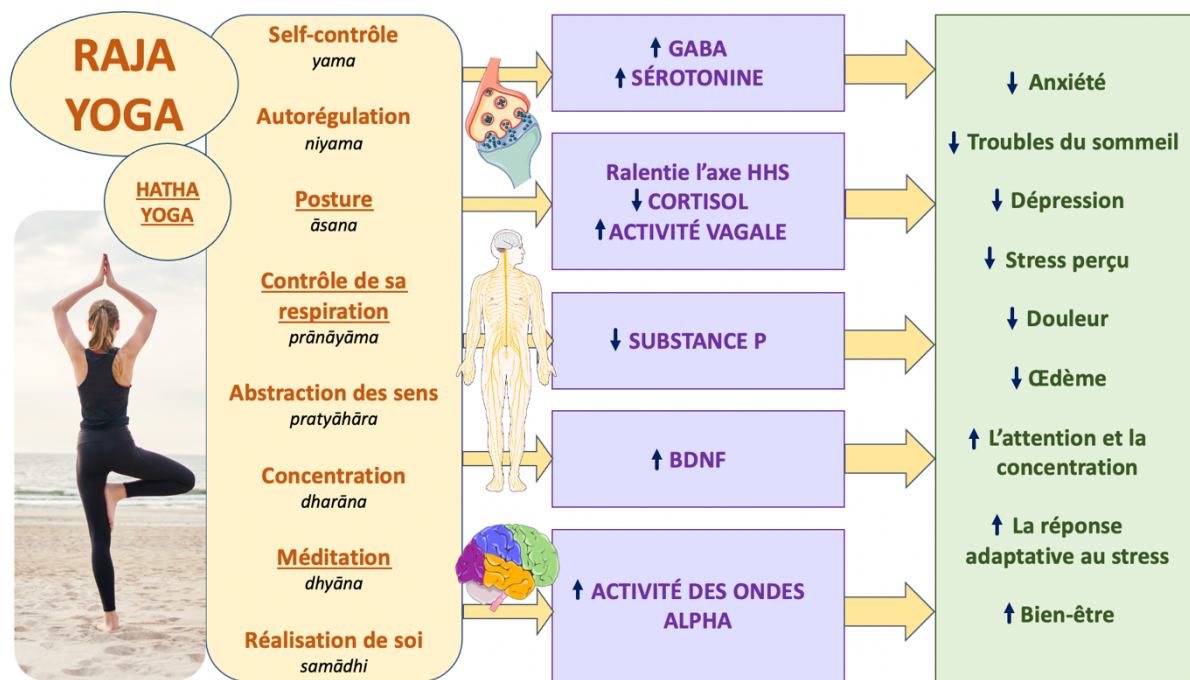


Figure 11 : Effets potentiels du yoga sur le syndrome prémenstruel.

Ce schéma regroupe les données de plusieurs articles cités par la suite, il s'inspire de la figure 1 de l'article <sup>142</sup> et a été créé sur power point avec les images libre accès de Smart servier medical art. et de power point. La première partie du schéma détaille les domaines du Raja Yoga (éléments orange) et du Hatha Yoga (éléments soulignés). La deuxième et troisième partie représente les effets chimiques, physiques et psychologiques de la pratique de yoga sur le syndrome prémenstruel.

Le yoga est une technique indienne apparue il y a plus de 5000 ans. Il existe de nombreuses formes de yoga dont l'une d'entre elles, le Hatha Yoga, est considérée comme la plus relaxante.<sup>143</sup> Elle est structurée à partir d'exercices de posture, de respiration et de méditation, qui améliorent la santé, qui apportent souplesse et relaxation et augmentent la conscience positive.<sup>144</sup> Le yoga renforce et augmente la flexibilité des muscles, facilite la respiration diaphragmatique, régule les fonctions des muscles des viscères, des glandes, des vaisseaux sanguins, des nerfs et de la circulation lymphatique.<sup>145</sup> Le yoga agit autant sur la santé physique que la santé mentale en augmentant les ondes cérébrales alpha (caractéristiques d'un état de veille ou de calme)<sup>146</sup>, en augmentant l'activité vagale, ainsi qu'en régulant négativement l'axe HHS, les niveaux de cortisol, et le système nerveux sympathique (Figure 11).<sup>143,144</sup> Il s'agit d'une thérapie complémentaire ayant fait ses preuves pour certaines pathologies mentales (dépression, schizophrénie, troubles du sommeil). Il a été

discuté que le yoga augmente le niveau central de certains neurotransmetteurs comme le GABA ou la sérotonine.<sup>135,142,144</sup> Aussi une étude a montré que les taux plasmatiques de certaines hormones (TSH, LH, FSH, leptine) avaient significativement diminué après 6 mois de yoga (40 minutes, 5 fois par semaine). Depuis quelques années, des études (principalement indiennes) se mettent à évaluer l'efficacité de cette pratique sur les symptômes du SPM. En 2016, Bharati M. a comparé l'efficacité du calcium et du yoga sur des jeunes étudiantes présentant un SPM léger.<sup>147</sup> Il y avait trois groupes dans cette étude : 20 femmes dans le groupe pratiquant du yoga (une heure par jour, cinq fois par semaine pendant trois mois), 20 femmes dans le groupe prenant du carbonate de calcium (500mg par jour pendant trois mois) et 18 femmes dans le groupe témoin (aucune thérapie). Après trois mois de yoga, 18 filles du groupe « yoga » sur 20 ont signalé une diminution de la gravité des symptômes. Le nombre moyen des symptômes au sein du groupe était de 5,8 et, avec la pratique de yoga, est passé à 3,9. L'étude ne précise pas quels symptômes ont le plus baissé. Pour le groupe ayant reçu du calcium quotidiennement pendant trois mois, 11 filles sur 20 ont signalé une diminution de la gravité des symptômes et le nombre moyen des symptômes est passé de 5,3 à 4,3. Dans le groupe témoin, il n'y a pas eu de changements significatifs dans le nombre et la sévérité des symptômes. Dans son étude, Bharati M. relève également une réduction significative du poids et de la fréquence cardiaque dans le groupe yoga, en revanche, il n'y a pas eu de changement significatif de la tension artérielle dans aucun des trois groupes. Finalement il conclut que le yoga est efficace pour soulager les symptômes du SPM sans préciser lesquels ni s'il s'agit d'une thérapie durable. Cette alternative naturelle permet une réduction du stress, mais également de faire de l'exercice et de tonifier le corps à un degré modéré pouvant ainsi compléter un mode de vie sain. La réduction de poids observée dans l'étude de Bharati M, rejoint les résultats de Tsai et al.<sup>148</sup> Dans leur étude ils démontrent que le yoga, pratiqué 2 fois 50 minutes par semaine pendant 3 mois, semblait réduire rapidement la rétention d'eau (eau corporelle totale et eau extracellulaire) et être efficace sur les œdèmes (analyses effectuées avec un appareil « The Zenus 9.9 plus body composition analyzer » calculant le % d'œdème corporel) et ce immédiatement après le cours de yoga. Ils précisent également que lorsque l'exercice de yoga est soutenu sur au moins deux cycles les œdèmes ont tendance à être moins présents dans le cycle qui suit. Selon une étude iranienne<sup>144</sup> effectuée d'avril à octobre 2015, le yoga aurait également un impact positif sur les troubles du sommeil chez les femmes

atteintes de SPM. Trois séances de 60 minutes de yoga par semaine pendant 3 mois a permis d'améliorer la qualité du sommeil, de diminuer le temps d'endormissement, et d'obtenir un sommeil plus « réparateur » par rapport au groupe témoin. De façon globale, plusieurs études <sup>149,150</sup> ont montré que la pratique régulière de yoga réduit l'intensité de la douleur (en effet l'état de « sommeil profond » ralentit la synthèse de la substance P qui participe au signal douloureux<sup>143</sup>) et les symptômes du SPM parfois même plus que l'exercice aérobique.<sup>135</sup> Les exercices de yoga apaiseraient les symptômes physiques du SPM mais aussi certains symptômes comportementaux comme les fringales, le manque de contrôle, et émotionnels tel que la confusion, l'irritabilité, les symptômes dépressifs légers. Il aiderait les femmes souffrant de SPM à passer les cycles menstruels avec moins d'anxiété.<sup>150,151,152</sup> Les fréquences d'exercices de yoga et les durées d'analyses étant assez hétérogènes dans les études rapportées, il serait difficile de déterminer un « programme » type pour les femmes souhaitant s'investir dans une telle thérapie. On ne peut pas, non plus, conclure sur une pratique continue ou seulement en phase lutéale.

Finalement, il semblerait que les exercices de relaxation comme le yoga, soulagent les symptômes du SPM tels que les douleurs, les œdèmes, les troubles du sommeil, l'anxiété, les symptômes dépressifs légers et contribuent également à améliorer la qualité de vie. De plus, l'activité peut se pratiquer de façon autonome à tout moment et dans de nombreux endroits. En revanche, ces techniques de relaxation ne suffisent pas à améliorer les cas de SPM avec anxiété ou dépression sévère.<sup>151</sup>

## **B- L'acupuncture et acupression**

L'acupuncture est une technique de médecine traditionnelle chinoise qui régule la circulation sanguine et équilibre le yin et le yang par la stimulation locale d'acupoints à l'aide de fines aiguilles. La stimulation de ces points fait circuler l'énergie ou "Qi", à travers les méridiens du corps pour soigner et améliorer la santé.<sup>6</sup> L'acupression se fonde sur le même principe que l'acupuncture, mais elle se pratique sans aiguilles, seulement avec les doigts et plus particulièrement les pouces.

Une méta analyse<sup>153</sup> effectuée en 2011 a évalué un ensemble d'études contrôlées randomisées sur l'acupuncture dans le SPM. Il faut noter que les techniques d'acupuncture des études variaient dans la sélection des points d'acupuncture et dans

les méthodes de manipulation. Le nombre moyen de séances d'acupuncture dans les études était de 21,2 séances sur une moyenne de 2,4 cycles. Cette analyse systémique a conclu que les résultats semblent prometteurs et que l'acupuncture aurait un effet favorable par rapport à divers contrôles, ainsi qu'un effet parfois supérieur à certains traitements (progestatifs avec ou sans anxiolytique).

D'après les travaux menés par Carvalho et al.<sup>154</sup>, il est intéressant de noter que l'acupuncture (30 minutes, deux fois par semaine, pendant deux cycles) a permis de diminuer de 59% les scores d'anxiété et de 52% les scores de dépression chez les femmes souffrant de TDPM.

Une revue Cochrane<sup>155</sup> de 2018, portant sur l'analyse de cinq essais incluant 277 femmes, suggère que l'acupuncture et l'acupression peuvent réduire l'ensemble des symptômes du SPM. L'acupuncture peut réduire le nombre ainsi que la gravité des symptômes du SPM. Le seul essai sur l'acupression, a constaté une réduction du nombre de femmes souffrant de SPM modéré ou grave à la fin de l'intervention.

Une revue systématique<sup>156</sup> de 2019 incluant 15 articles (12 articles chinois, 2 articles anglais et 1 article coréen), dont 4 retrouvés dans la revue Cochrane de 2018, a analysé l'efficacité de l'acupuncture dans le SPM, le temps d'intervention des études, et les acupoints les plus fréquents. Les auteurs ont conclu que l'efficacité globale du traitement par acupuncture du SPM est supérieure à celle de l'acupuncture fictive et des médicaments associés (sans que préciser lesquels). Ils ont également suggéré qu'il n'y avait aucune différence significative sur l'efficacité du traitement entre les différents temps d'intervention (phase lutéale, quelques jours avant les menstruations, en continue, ou dès l'apparition des symptômes). Ainsi aucune durée de traitement n'est préférable. Enfin, les points d'acupuncture les plus utilisés pour le traitement du SPM sont SP6, LR3 et RN4. L'acupoint SP-6, situé 3 cm au-dessus de la malléole interne juste derrière le tibia, semble le point le plus important. Il est à l'intersection des trois méridiens yin du foie, de la rate et des reins, organes étroitement liés à l'apparition des maladies gynécologiques. Il est donc le point clé pour le traitement des maladies gynécologiques.<sup>156</sup>

Dans ces revues, les auteurs rappellent que le risque de biais des études est élevé tout comme le risque de partialité. Bien que l'acupuncture et l'acupression semblent apporter des avantages thérapeutiques, les résultats doivent être interprétés avec prudence tant que des essais plus importants n'ont pas été entrepris. Il serait intéressant de mettre en place des études comparant l'efficacité de ces méthodes avec

des traitements allopathique tels que les COC ou encore le ISRS. De plus, un certain nombre d'étude ont conclu que l'acupuncture est plus efficace que l'absence de traitement, mais qu'elle n'est pas supérieure à l'acupuncture fictive.<sup>153</sup> Cela suggère qu'il existe un effet placebo important. Cet effet placebo est un phénomène fréquemment évoqué dans les études portant sur d'autres traitements du SPM.

### **C- L'effet placebo**

Un placebo est une gélule ou un comprimé ne contenant pas de substance active et par conséquent dépourvu d'effets indésirables.

Les données de la littérature montrent qu'une amélioration de 50 % des symptômes est constatée chez près de 15 à 25% des femmes prenant un traitement placebo dans les études sur le SPM. Le RCOG indique que cette réponse peut aller jusqu'à 43%.<sup>157</sup> Chez ces patientes les effets psychologiques sont très importants et le facteur émotionnel prend une place centrale dans la symptomatologie clinique. L'action du placebo passe par deux mécanismes psychologiques : la suggestion et le conditionnement <sup>6,158</sup>. Une étude suisse commencée au printemps 2018 (pour une durée prévisionnelle de 2ans) dont les résultats n'ont pas encore été publiés, a évalué l'effet de placebo dit « ouverts » (c'est-à-dire que les patients sont prévenus à l'avance de l'inertie pharmaceutique du placebo) sur des femmes ayant un SPM modéré à sévère. Il y avait trois groupes de femmes. Un groupe de femmes qui n'a reçu aucune intervention ni informations concernant l'intervention. Un autre groupe qui a reçu 2 gélules placebos par jour pendant 6 mois avec une justification du traitement auprès des patientes par l'équipe de l'étude. Et un dernier groupe ayant reçu les placebos mais sans justification ou explications supplémentaires sur le traitement. Les résultats de cette étude permettraient d'évaluer si les placebos seuls suffisent ou si un « cadrage positif » (informations justifiant le traitement) apporté à la patiente est nécessaire pour obtenir une réponse clinique.<sup>140</sup>

## **D- Le thérapie cognitivo-comportementale (TCC)**

La TCC est un type de psychothérapie qui consiste à identifier et à corriger les expériences cognitives et/ou les pensées négatives ou inadaptées afin de modifier des comportements irrationnels et/ou mettre en place des stratégies d'adaptation. Le but étant d'aider les individus à évaluer de manière plus réaliste les déclencheurs internes et externes de leurs pensées/comportements problématiques et à y faire face. Les approches TCC sont applicables à un large éventail de problèmes de santé tels que la dépression, l'anxiété, la douleur et les comportements de dépendance.<sup>159, 160</sup> Pour ce qui est du syndrome prémenstruel, les sociétés savantes comme l'ACOG ou l'ISPMO recommandent d'orienter les patientes vers des interventions psychosociales non pharmacologiques comme la TCC.<sup>44</sup> Le RCOG conseille la TCC comme première ligne de traitement : « Lors du traitement des femmes souffrant de SPM sévère, la TCC devrait être considérée comme une option de traitement systématique ».<sup>157</sup> Il semble que la TCC soit aussi efficace que certains ISRS pour les symptômes émotionnels. Hunter et al.<sup>159</sup> ont comparé l'efficacité relative de trois thérapies sur 6 mois : la fluoxétine (20 mg/j), la TCC (10 séances), et la fluoxétine (20mg/j) associée à la TCC (10 séances) chez des femmes atteintes de TDPM. Ils ont également suivi l'évolution des cas un an après le traitement. Une amélioration significative est survenue dans les trois groupes après 6 mois sans qu'il y ait de différence d'efficacité. Ils ont conclu que la TCC et la fluoxétine étaient des traitements aussi efficaces l'un que l'autre pour le TDPM, et qu'il ne semblait pas nécessaire de combiner les traitements. En revanche, la fluoxétine a permis d'obtenir une réponse thérapeutique plus rapide, mais la TCC était associée à un meilleur maintien des effets du traitement à un an. En 2006, Lustyk et al.<sup>160</sup> ont fourni une analyse systématique des études portant sur l'efficacité thérapeutique de la TCC dans le traitement du syndrome prémenstruel et du trouble dysphorique prémenstruel. Lors de l'analyse, ils constatent que les études disponibles sur le sujet sont rares et possèdent de nombreuses limites. Ils suggèrent que les psychothérapies orientées vers l'acceptation, la pleine conscience et les valeurs (c'est-à-dire ce qui est véritablement important et significatif pour la personne), comme la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT), pourraient être mieux adaptées au traitement des caractéristiques du SPM/TDPM. Finalement ils concluent que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si

de nouvelles approches de TCC (tel que l'ACT) s'avèrent efficaces pour les symptômes prémenstruels. Ussher JM. et Perz J.<sup>161</sup> ont évalué l'efficacité relative d'une TCC de couple pour les troubles prémenstruels, en comparaison avec un TCC individuelle et un groupe contrôle sans TCC. Les deux groupes de femmes ayant bénéficié d'une TCC (seule ou en couple) ont rapporté des symptômes prémenstruels totaux significativement plus faibles et une réactivité émotionnelle ainsi qu'une détresse prémenstruelle moins importante et une meilleure adaptation cognitive que le groupe contrôle. Ces résultats suggèrent que les effets positifs étaient dus à l'intervention de la TCC, plutôt qu'aux effets du temps, ou à la participation à cette étude, et que l'ajout du partenaire d'une femme au processus n'a pas d'effet sur sa gestion et l'évolution de son SPM.

La TCC se positionne comme une thérapie efficace à court terme et aux résultats durables. Il s'agit d'une alternative pour les femmes qui ne répondent pas aux traitements médicamenteux ou bien qui présenteraient des effets secondaires susceptibles de mettre à mal l'observance de leur traitement. Là où les médicaments et la micronutrition ne ciblent que l'aspect physiologique du SPM, la TCC s'oriente quant à elle, sur l'aspect psychosocial de ce trouble.

Il existe d'autres méthodes de soins rapportées dans la littérature telles que la kinésithérapie ou l'ostéopathie (davantage axées sur les douleurs du pelvis et du périnée), la réflexologie (basée sur l'autoguérison et le rééquilibrage du corps) ou encore la luminothérapie (visant à corriger les rythmes circadiens).<sup>6,38,162</sup> Cependant les résultats du peu d'études disponibles sont assez hétérogènes. Des recherches plus rigoureuses doivent être menées dans ces domaines pour valider l'intérêt particulier dans le SPM. Quel que soit le traitement entrepris, l'ISPMMD rappelle que son succès doit être évalué deux mois après, à l'aide de la tenue d'un journal quotidien des symptômes validé par un professionnel de santé.<sup>44</sup>

Toutes les données de la littérature recensées dans cette deuxième partie du travail mènent à penser qu'il s'agit d'un trouble complexe à aborder, en particulier dans sa prise en charge. Dans ce contexte, une enquête de terrain auprès des professionnels de santé vient compléter ce travail.



## **Partie 3 : Enquête de terrain auprès des professionnels de santé**

Cette enquête cherche à mettre en parallèle certaines données bibliographiques à des données de terrain, telles que des données d'épidémiologies, les symptômes retrouvés lors du SPM et les traitements prescrits.

Ses résultats visent à donner un aperçu de la façon dont les professionnels de santé abordent le SPM, et le traitent. Le but est de faire un « état des lieux », à petite échelle, de la manière dont les professionnels de santé français sont exposés à ce trouble, de la façon dont ils le diagnostiquent, et des principales lignes de traitements employés.

### **A- Matériel et méthode**

Pour cela un questionnaire a été créé sur google drive, il se composait de 5 sections incluant au total 18 questions. La première section (4 questions) visait à identifier les répondants. La deuxième section (6 questions) portait sur les généralités du SPM. La troisième section (4 questions) abordait les symptômes. La prise en charge (4 questions) concernait la quatrième section. Toute participation était anonyme. La population ciblée était les sages-femmes, gynécologues et médecin généralistes avec DU en gynécologie exerçant en France. Ce questionnaire a été diffusé de différentes façons. Soit en adressant le lien du questionnaire directement via la boîte mail du professionnel de santé intéressé. Soit en passant par la newsletter de structures associatives telles que le CGBSO (collège de gynécologie de bordeaux et du sud-ouest) et l'ANSFL (association nationale des sages-femmes libérales). De ce fait un nombre important, mais inconnu, de mails ont été diffusés et 42 réponses ont été obtenues.

## **B-Résultats**

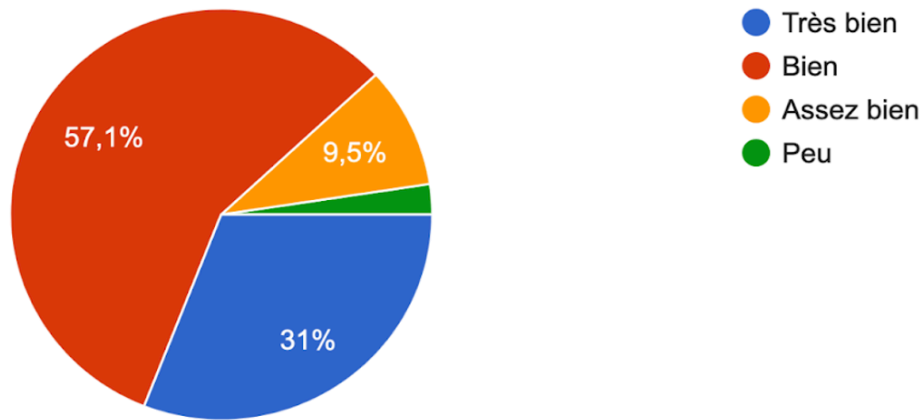
### **1- Section 1 (4 questions) : profil des répondants**

La première question visait à connaître la profession des répondants à l'enquête. 42,9% déclarent être gynécologue, 40,5% se déclarent sage-femme et 16,7% déclarent être médecin généraliste avec DU (Gynécologie obstétrique, protection maternelle et infantile, régulation des naissances).

Grâce à la deuxième question, nous avons appris que les répondants exerçaient, pour la plupart (88%), en libéral, 4 étaient rattachés à une structure publique et 1 à une structure privée. D'après les questions 1 et 2 tous les répondants étaient donc susceptibles de traiter des patientes atteintes de SPM.

La troisième question nous permettait de savoir la durée d'exercice professionnelle des répondants. Plus de la moitié (52,4%) d'entre eux exerçait depuis plus de 20 ans. 35,7% exerçaient depuis 10 ans ou moins. Et 11,9% d'entre eux avaient entre 10 et 20 ans de métier. Ce qui permet à l'enquête de bénéficier d'expériences professionnelles variées, avec des répondants qui abordent le SPM probablement différemment.

## Niveau de connaissances des répondants sur le SPM



*Figure 12 : Niveau de connaissance des répondants sur le SPM.*

La dernière question de la section 1 leur demandait d'autoévaluer leurs connaissances globales sur le SPM entre 4 réponses. On voit sur la Figure 12 que la majorité des répondants estiment connaître cette pathologie. En cumulant les réponses « bien » et « très bien » nous obtenons 88,1%.

## 2- Section 2 (6 questions) : généralités sur le SPM

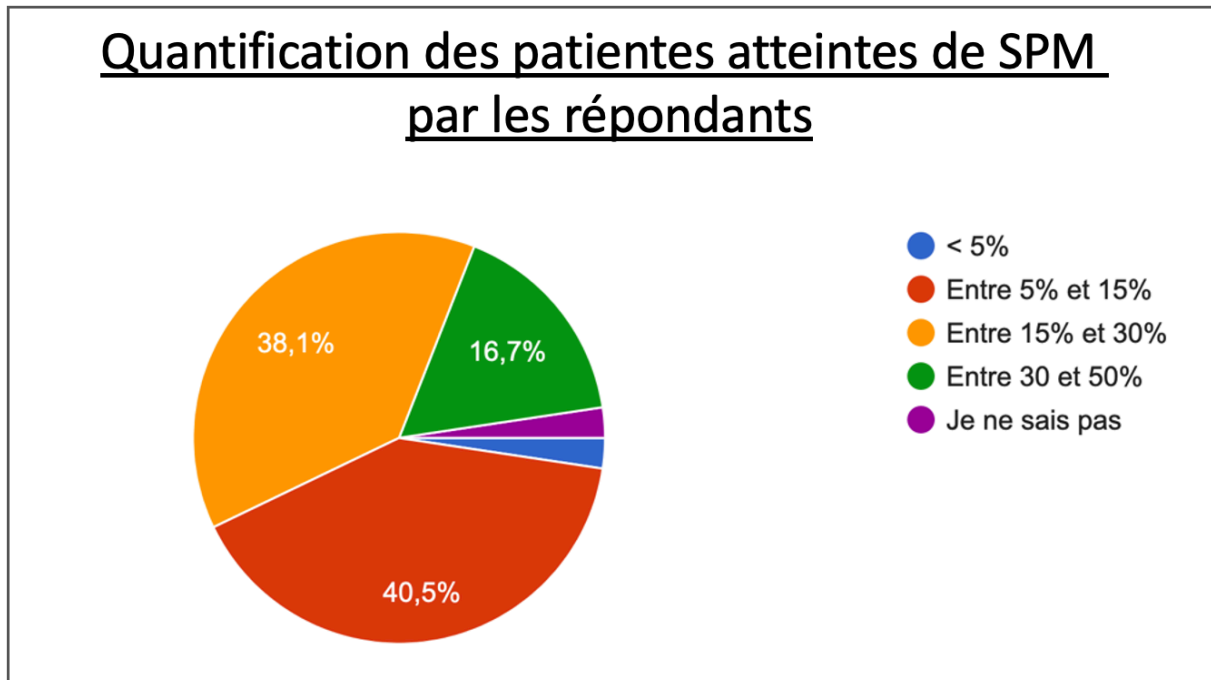


Figure 13 : Quantification des patientes atteintes de SPM par les répondants.

La première question visait à quantifier la proportion de leurs patientes atteintes de SPM. Cinq réponses étaient proposées : « < 5% », « entre 5 et 15% », « entre 15 et 30% », « entre 30 et 50% », et « je ne sais pas ». Selon la Figure 13, on pourrait conclure que, de façon majoritaire, le SPM touche 5 à 30% des femmes (78,6% des votes). Cette proportion assez large rejoint les données épidémiologiques trouvées dans la littérature et nous montre qu'il est compliqué de quantifier cette population. Cela peut s'expliquer par les nombreux degrés de SPM existant, et les multiples façons de diagnostiquer ce trouble. Le fait que plus de 15% des réponses aient été « 30 à 50% » est aussi à prendre en compte et permet de penser qu'il s'agit d'un trouble pouvant être considéré comme fréquent.

### Tranche d'âge la plus touchée par le SPM selon les répondants

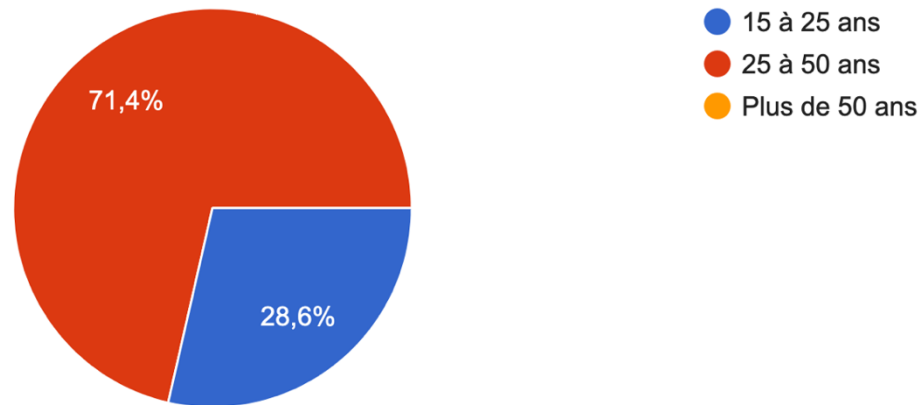


Figure 14 : Tranche d'âge la plus touchée par le SPM selon les répondants.

Ensuite il leur a été demandé de choisir la tranche d'âge la plus concernée par ce trouble entre « 15 à 25 ans », « 25 à 50 ans » et « plus de 50 ans ». Sachant que le SPM est un trouble qui se manifeste à partir de la puberté jusqu'à la ménopause on pouvait s'attendre à ce que la majorité des réponses aillent vers le second choix. Effectivement comme le montre la Figure 14, 71,4% des réponses étaient « 25 à 50 ans » donc le SPM concernerait essentiellement les jeunes femmes actives. Cependant 28,6% des répondants estiment que la tranche d'âge la plus concernée est « 15 à 25 ans », cela s'explique sûrement par les changements hormonaux majeurs observés durant la période de la puberté correspondant à cette tranche d'âge. Aucune réponse n'a été portée sur le choix « plus de 50 ans », ce qui conforte l'idée qu'il s'agit bien d'un trouble en lien avec le cycle menstruel.

### Connaissance du SPM par les patientes avant d'être diagnostiquées, selon les répondants.

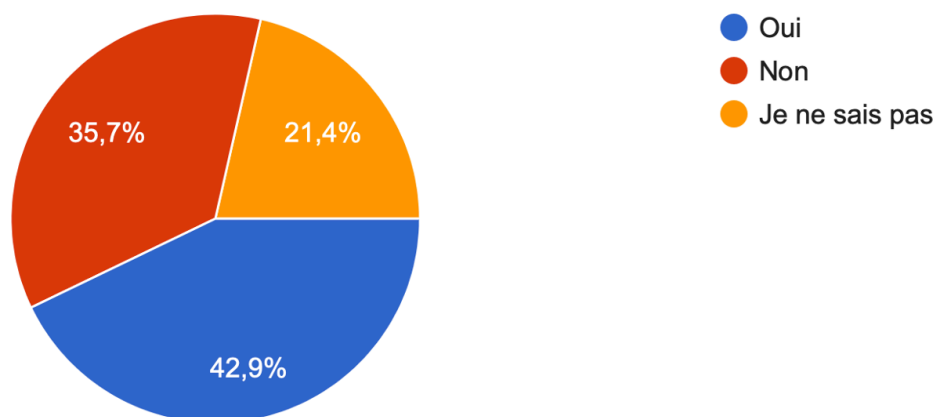


Figure 15 : Connaissance du SPM par les patientes avant d'être diagnostiquée, selon les répondants.

La troisième question de l'enquête était « Vos patientes connaissaient-elles ce trouble avant d'être diagnostiquées ? ». Lorsque l'on regarde les réponses obtenues on constate qu'une majeure partie des patientes semblaient connaître le SPM avant d'être diagnostiquées. En effet ce trouble est de mieux en mieux défini et compris depuis quelques années, les professionnels de santé disposent ainsi de meilleurs outils diagnostiques et thérapeutiques pour leurs patientes qui, elles, ont également davantage accès à l'information. De nombreux magazines ou sites internet parlent de ce sujet, et des associations de patientes voient le jour. Cependant un bon nombre d'entre elles reste encore sous-informées. Il est donc important de la part des professionnels de santé de pouvoir répondre aux demandes de ces femmes, en se formant continuellement.

## Automédication des patientes selon les répondants.

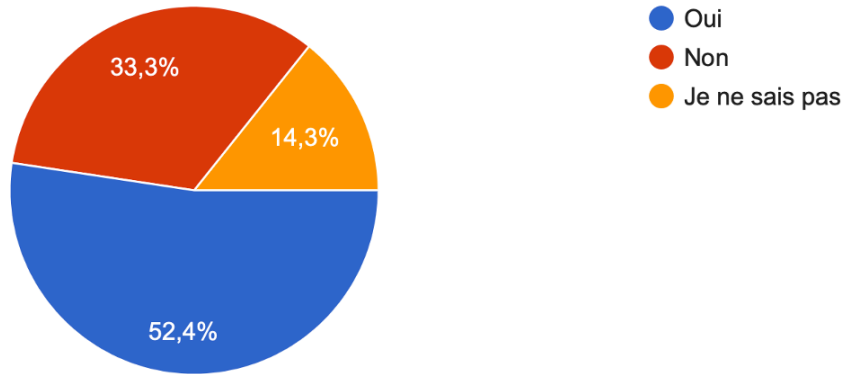


Figure 16 : Automédication des patientes selon les répondants.

La question suivante demandait aux répondants si leurs patientes avaient déjà eu recours à de l'automédication et si oui ils devaient préciser quel type d'automédication.

On constate que plus de la moitié des répondants ont des patientes qui ont essayé de se soigner seule avant leur consultation, cherchant probablement une solution rapide pour être soulagée. Parmi les thérapies d'automédication utilisées, ont été cités en premier lieu les antalgiques à base de paracétamol, les AINS, et les antispasmodiques qui apportent une réponse rapide sans nécessiter beaucoup de connaissances de la part de la patiente dans le domaine. Ensuite vient la phytothérapie et l'homéopathie. Ces deux domaines apportent des solutions plus naturelles mais demandent peut-être davantage de connaissances de la part des patientes. Enfin l'aromathérapie et les compléments alimentaires conçus pour soulager les SPM arrivent en troisième position. Sans doute moins connus et moins accessibles aux patientes. Pourtant de plus en plus de compléments alimentaires indiqués pour améliorer le cycle menstruel voient le jour.

## Méthodes diagnostic utilisées par les répondants

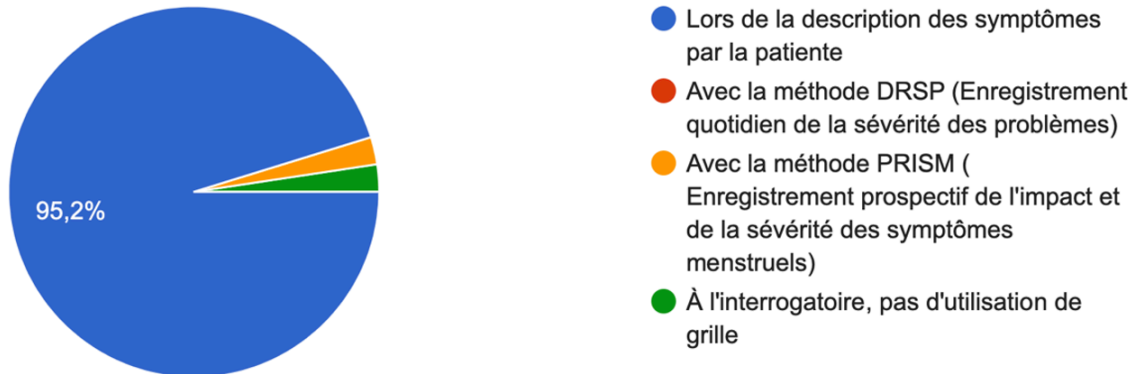


Figure 17 : Méthode diagnostic utilisées par les répondants.

Enfin la dernière question portait sur le diagnostic du SPM. Plus de 95% des répondants ont déclaré diagnostiquer leurs patientes au cours de l'interrogatoire, lors de la description des symptômes par la patiente (Figure 17). Seulement une réponse s'est portée sur l'outil diagnostic PRISM (annexe 3) ; aucune sur l'outil diagnostic DRSP (annexe 4). Il est clair que les répondants n'utilisent pas ou très peu les outils d'aide au diagnostic disponibles, peut-être car ils ne connaissent pas ces outils, n'y ont pas accès ou encore par manque de temps. En effet l'évaluation prospective des symptômes (rendue possible avec le DRSP par exemple) doit s'établir sur une période de deux cycles consécutifs, nécessite que la patiente soit rigoureuse et demande également au professionnel de santé un certain temps d'analyse lors du second entretien. Il s'agit d'une méthode peut être perçue comme étant chronophage pourtant recommandée par plusieurs sociétés savantes étrangères.



### 3- Section 3 (4 questions) : les symptômes du SPM

Pour la première question de cette section, il leur était demandé de quantifier la fréquence des symptômes de leurs patientes en attribuant un score (de 0 à 5) à chaque symptôme : 0(absent), 1(très rare), 2(rare), 3(commun), 4(fréquent), 5(très fréquent).

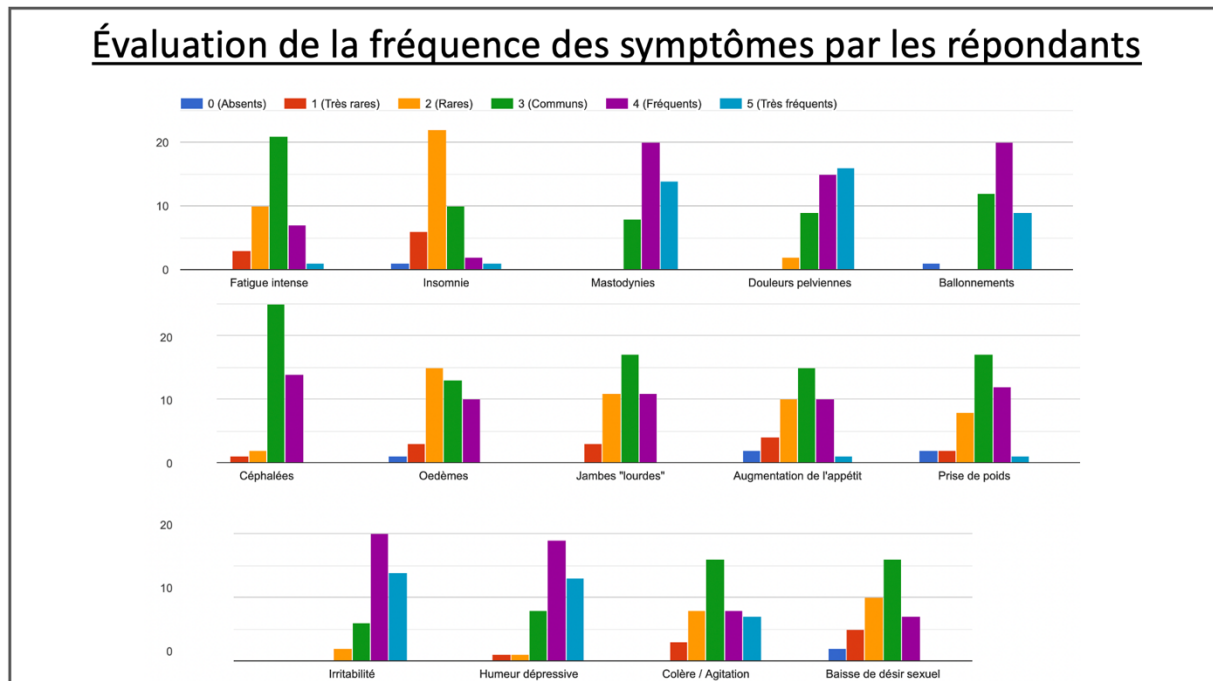


Figure 18 : Évaluation de la fréquence des symptômes par les répondants.

Au total, 14 symptômes ont été évalués : Fatigue intense, insomnie, mastodynie, douleurs pelviennes, ballonnements, céphalées, œdèmes, jambes lourdes, augmentation de l'appétit, prise de poids, irritabilité, humeur dépressive, colère/agitation et baisse de désir sexuel. Le choix s'est fait en relevant les symptômes les plus cités dans la littérature.

Pour l'analyse des résultats, les réponses 0,1 et 2 ont été additionnées pour chaque symptôme, la catégorie de réponse 3 (commun) a été traitée individuellement et les réponses 4 et 5 ont été additionnées pour chaque symptôme.

Ainsi les symptômes ayant reçus le plus de réponses 4 et 5 cumulées, considérés donc comme « fréquents » à « très fréquents » sont par ordre croissant les **ballonnements**, les **douleurs pelviennes**, l'**humeur dépressive**, l'**irritabilité**, et enfin les **mastodynies**.

Ceux ayant obtenus le plus de réponses dans la catégorie 3, considérés comme « communs », sont par ordre croissant : la **colère** et **l'agitation**, la sensation de **jambes lourdes**, la **prise de poids** et enfin le plus commun les **céphalées**.

Enfin les symptômes qui cumulent le plus de réponses 0, 1 et 2, considérés comme « rare » à « absents » chez les patientes sont par ordre croissant : **l'augmentation d'appétit**, les **insomnies**, la **baisse de désir sexuel**, et enfin les **œdèmes**.

Si pour certains symptômes les réponses s'orientent vers des fréquences proches, on peut voir que d'autres ont cependant des réponses très hétérogènes, comme « colère/agitation », ou « augmentation de l'appétit » qui comptabilisent le même nombre de réponses « fréquents » que « rares » (10 réponses).

Les réponses obtenues permettent de conclure sur les symptômes les plus présents cependant elles ne permettent pas de mettre à l'écart certains symptômes. En effet, ceux pour qui le nombre de réponses « rare » « très rare » et « absents » sont les plus élevées présentent également un nombre important de réponses dans les autres catégories (sauf éventuellement « l'insomnie ») ne permettant pas de conclure qu'ils sont rares chez les patientes souffrantes. On constate donc qu'une multitude de symptômes peut exister chez ces femmes et qu'en plus d'en comprendre la cause il faut pouvoir réussir à les soulager. Tous n'appartiennent pas à la même « famille » et par conséquent ne se traiteront pas de la même façon.

La question 2 consistait à identifier, si besoin, d'autres symptômes que ceux de la question précédente.

Les réponses ont été : Troubles du transit (accélééré ou ralenti), nausées, acné, sécheresse vaginale, dyspareunie, lombalgie, malaise, pollakiurie et baisse du tonus périnéal avec sensation de pesanteur. Ce qui élargit encore la liste des symptômes et rejoint ce qui a été dit précédemment.

Pour la troisième question, les répondants devaient, selon les plaintes de leurs patientes, évaluer les symptômes les plus invalidants parmi les 14 étudiés. Ils n'avaient pas pour obligation d'évaluer tous les symptômes, seulement ceux qui gênent le plus leurs patientes. Comme le montre la figure 18, ils avaient le choix d'attribuer à chacun des symptômes une valeur comprise entre 1 et 5, 1 correspondant à peu invalidant et 5 à très invalidant.

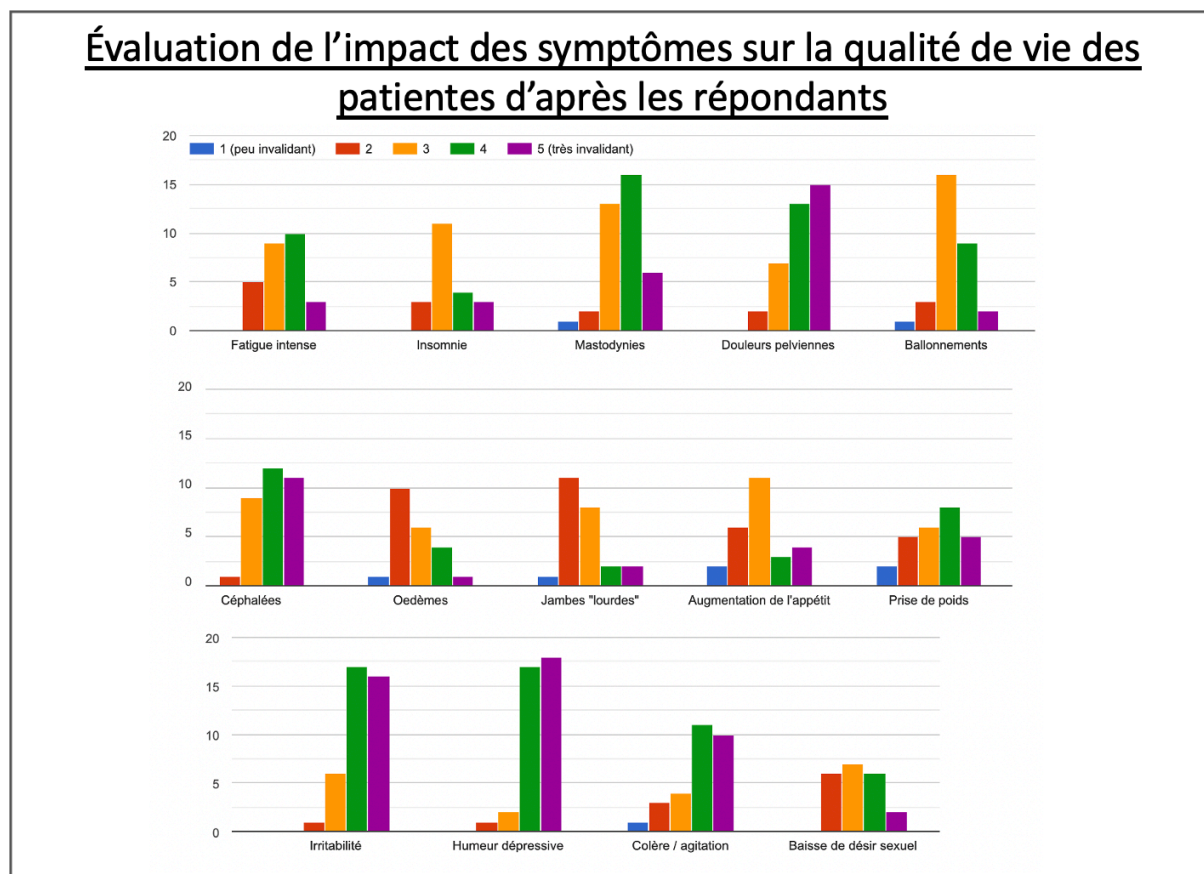


Figure 19 : Évaluation de l'impact des symptômes sur la qualité de vie des patientes d'après les répondants.

Pour l'analyse des résultats, deux courbes ont été tracées (Figure 20). La courbe rouge représente le nombre de réponses 4 et 5 cumulées en fonction des symptômes. Pour rappel, les réponses 4 et 5 positionnent un symptôme comme étant invalidant. Cette courbe nous permet donc de voir les symptômes les plus invalidants. La courbe verte représente le nombre de réponses 1 et 2 cumulées en fonction des symptômes. Les valeurs 1 et 2 catégorisent le symptôme comme peu invalidant, et plus facilement gérable par la patiente.

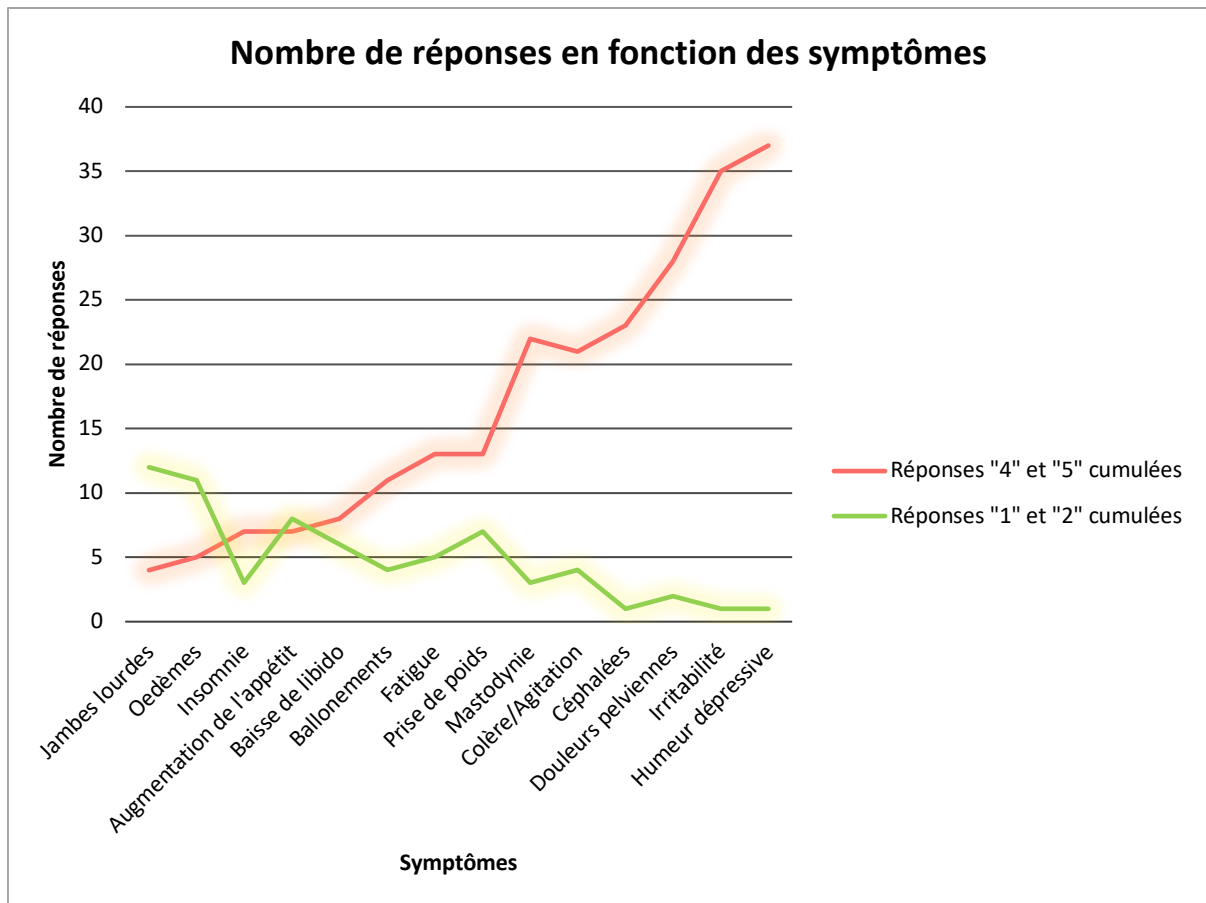


Figure 20 : Courbes traduisant les degrés d'invalidité des symptômes.

On observe que les deux courbes évoluent de façon opposée. Les symptômes qui semblent être le moins gênant (courbe verte) pour la patiente seraient **l'augmentation de l'appétit**, les **œdèmes** et la **sensation de jambes lourdes**.

En revanche, ceux qui semblent être les plus invalidants (courbe rouge) sont, par ordre croissant, les **mastodynies**, la **colère/agitation**, les **céphalées**, les **douleurs pelviennes** et en tête de liste **l'irritabilité** et **l'humeur dépressive**.

Lorsque l'on superpose les résultats de la question 1 et 3, on remarque que 4 des 6 symptômes identifiés comme étant les plus invalidants par la troisième question font également partie de ceux considérés comme étant les plus fréquents par la première question, il s'agit de **mastodymie**, **douleurs pelviennes**, **irritabilité** et **humeur dépressive**. La colère et l'agitation ou encore les céphalées restent des symptômes « communs » invalidants.

Ce qui nous montre que les symptômes les plus invalidants du SPM sont aussi les plus fréquents. Il s'agit de symptômes aussi bien physiques (mastodynies, douleurs

pelviennes, céphalées) que psychiques (colère ou agitation, irritabilité, humeur dépressive).

La dernière question de la troisième section consistait à cocher les symptômes nécessitant une prise en charge médicamenteuse ou non. Pour l'analyse de cette question seuls les symptômes avec plus de 30% de vote sont analysés. Par ordre croissant, les symptômes ayant eu le plus de réponses, et qui requièrent donc un traitement, selon les professionnels de santé interrogés, sont : les ballonnements (35,7%), les céphalées (59,5%), l'irritabilité (61,9%), l'humeur dépressive (64,3%), et enfin les mastodynies et douleurs pelviennes (78,6%). Là encore cela correspond aux symptômes les plus invalidants selon la question 3 et les plus fréquents selon la question 1 (sauf les céphalées classées « commun »).

Les répondants pouvaient également ajouter une remarque pour cette question, certains ont pu préciser que « c'est l'ensemble des symptômes qui orientent la prise en charge », et que la mise en place d'un traitement « dépend de l'impact des symptômes sur le quotidien de la patiente ainsi que de sa demande ». Aussi, au-delà du traitement, « il faut se plonger sur la cause de ces troubles ».

#### 4- Section 4 (4 questions) : prise en charge

Premièrement il était demandé d'évaluer l'importance des mesures hygiéno-diététiques lors d'un SPM.

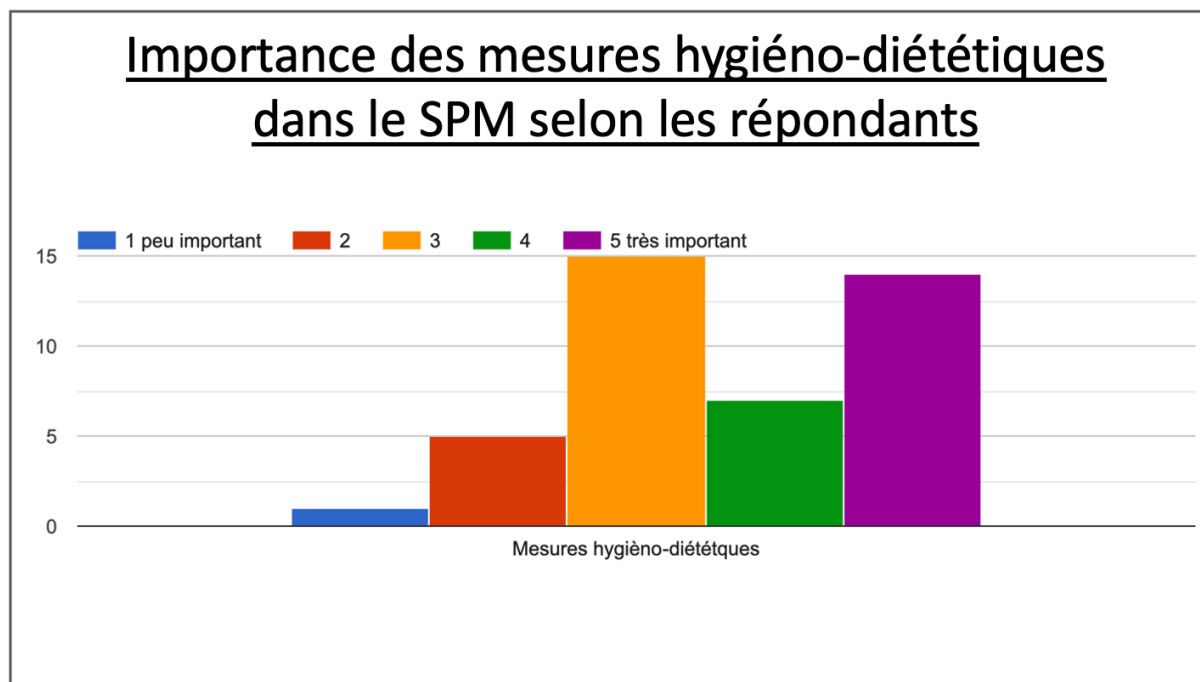


Figure 21 : Importance des MHD dans le SPM selon les répondants.

21 des répondants (soit 50%) évaluent les MHD d'important (4) à très important (5) dans la prise en charge d'un SPM. Cela confirme l'intérêt de ces mesures pour la patiente et leur place dans la stratégie thérapeutique d'un SPM.

La deuxième question était « Quels traitements avez-vous déjà prescrits dans le cadre d'une prise en charge d'un SPM ? ». Les répondants avaient le choix entre 13 thérapeutiques avec la possibilité d'en sélectionner plusieurs ainsi que d'ajouter d'autres options non citées (présentées en italiques dans le tableau qui suit).

Les 13 thérapeutiques étaient : micronutrition, compléments alimentaires, phytothérapie, homéopathie, oestroprogestatifs, progestatifs oraux, progestérone, analogues de la GnRH, ISRS, antalgiques, anxiolytique, diurétique et contention veineuse. Ainsi les répondants avaient un large choix parmi les thérapeutiques les plus connues en France, pour soulager les troubles d'un SPM.

Pour analyser cette question, les traitements seront classés en 3 catégories dans le tableau 4. Les traitements majoritairement prescrits avec minimum 50% de votes. Ceux qui sont prescrits de façon plus minoritaire entre 10 et 49% de votes. Et ceux dont l'utilisation reste très limitée voire absente par la population interrogée avec moins de 10% de réponses.

Tableau 4 : Traitements prescrits par les répondants pour soulager un SPM.

| <b>Traitements prescrits par les répondants<br/>pour soulager un SPM</b> |                        |                                  |
|--|------------------------|----------------------------------|
| <b>&lt; 10%</b>  | <b>Entre 10 et 49%</b> | <b>&gt; 50%</b>                  |
| <i>Relaxation (4,8%)</i>   | Progestérone           | Compléments alimentaires (61,9%) |
| <i>Diurétique (2,4%)</i>   | (33,3%)                | Phytothérapie (61,9%)            |
| <i>Aromathérapie (2,4%)</i>  | ISRS (16,7%)           | Oestroprogestatifs (61,9%)       |
| <i>Granion lithium (2,4%)</i>  | Anxiolytiques          | Antalgiques (57,1%)              |
| <i>Bouillote (2,4%)</i>  | (11,9%)                | Progestatifs oraux (52,4%)       |
| <i>TCC (2,4%)</i>  |                        | Micronutrition (50%)             |
| <i>Sport (2,4%)</i>  |                        | Contention (50%)                 |
| <i>Analogue de la GnRH (0%)</i>  |                        | Homéopathie (50%)                |

Les compléments alimentaires et la phytothérapie arrivent en premier lieu, sans doute grâce aux multiples spécialités disponibles. En phytothérapie par exemple, on compte plus de soixante plantes pouvant soulager des symptômes du SPM <sup>6</sup> : les plantes antiœstrogènes, ou au contraire les plantes ayant une action phyto-œstrogénique, celles régulant l'humeur, les plantes drainantes, celle limitant la congestion pelvienne, les plantes antalgiques, celles qui soulagent les maux de tête ou encore celles qui limitent les règles trop hémorragiques. Les compléments alimentaires, eux, combinent bien souvent des extraits de plantes et des éléments de micronutrition tels que des minéraux, oligo-éléments, acides aminés. De ce fait, ils peuvent avoir une « indication » assez large, c'est-à-dire agir sur plusieurs symptômes. Nous avons vu plus haut que les compléments alimentaires étaient très peu utilisés en automédication car ils sont sans doute peu connus du grand public. En revanche on voit qu'il s'agit d'un traitement majoritairement prescrit sans doute en première intention dans les

SPM légers à modérés où ils peuvent être suffisants. De plus, ils sont perçus comme des solutions « naturelles » vers lesquelles les patientes souhaitent s'orienter. Les pharmaciens devraient aussi pouvoir orienter les patientes atteintes de SPM vers ces traitements, en accès libre à l'officine, selon les symptômes dont elles se plaignent. Les antalgiques constituent une classe de médicaments très prescrite, ce qui confirme la présence de fortes douleurs chez de nombreuses femmes en phase lutéale. On observe également que les oestroprogestatifs (essentiellement contraceptifs oraux combinés) sont très prescrits sûrement du fait de leur double intérêt thérapeutique (contraception et action sur certains symptômes du SPM) tout comme les progestatifs oraux n'ayant pourtant pas démontré une grande efficacité dans le cadre des SPM, il s'agit également d'un contraceptif de seconde intention. La contention est assez prescrite, elle améliore le retour veineux, limite la sensation de jambes lourdes et gonflées et ne présente que très peu de risques pour la patiente. L'homéopathie et la micronutrition sont deux méthodes thérapeutiques auxquelles les répondants ont aussi recours, ce qui suggère leur efficacité dans le SPM. On voit cependant que les ISRS et anxiolytiques sont bien moins prescrits. Pour les anxiolytiques, leur faible niveau de preuve et le risque de sédation (dans une population majoritairement active) pourraient justifier cela. Concernant les ISRS, ils sont recommandés dans les SPM modérés à sévères, sans doute plus rares dans la population. De plus, ces molécules ne peuvent être prescrites que par les médecins (59,6% des répondants) et les psychiatres (non-destinataires de cette enquête). Les répondants de l'enquête sont sans doute amenés à réorienter leurs patientes vers ces médecins lorsque les symptômes psychiques prédominent et ne sont pas améliorés par les traitements à disposition des répondants, mais cela n'a pas été précisé dans les réponses. Dans les réponses libres, aucun médicament allopathique n'a été ajouté, mais ce sont plutôt des thérapies alternatives (TCC, Relaxation, Sport...) vers lesquelles les répondants souhaitent orienter leurs patientes.



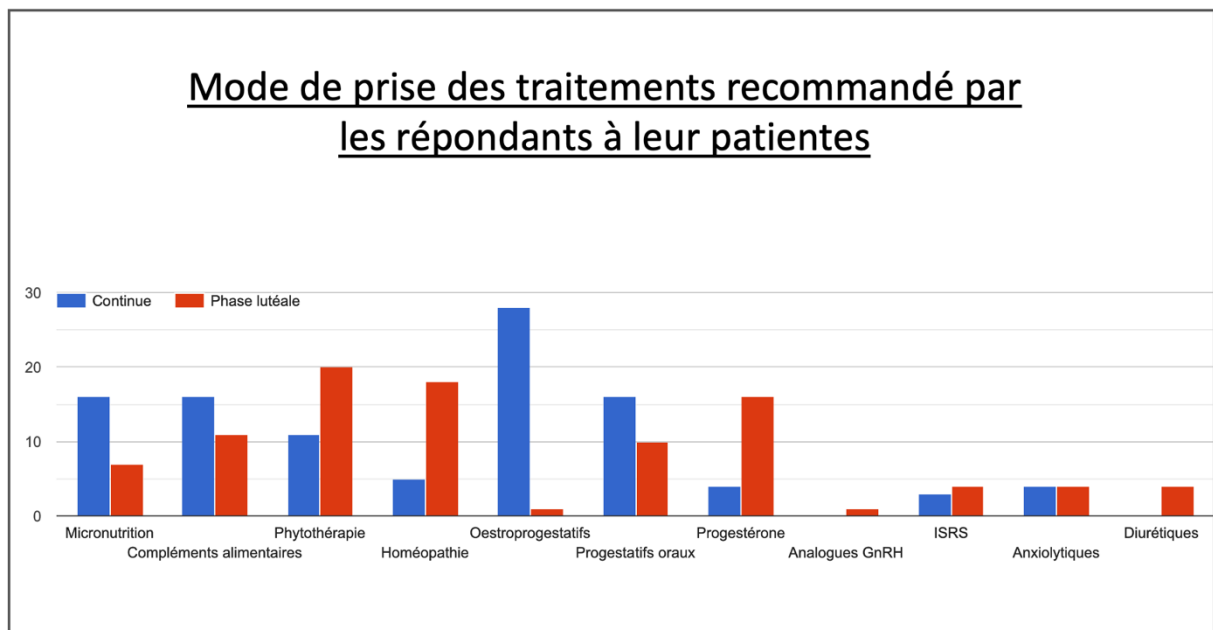


Figure 22 : Mode de prise des traitements recommandé par les répondants.

La troisième question consistait à préciser le mode de prise du traitement, continue ou uniquement pendant la phase lutéale du cycle. Dans la littérature nous avons vu précédemment que certaines sociétés savantes recommandent un schéma de prise bien précis notamment pour les COC, et les ISRS.

La figure 22 montre que les oestroprogestatifs sont prescrits en continu ce qui correspond aux données de la littérature, il aurait été intéressant de demander aux répondants des précisions sur le schéma prescrit (21+7 ou 24+4). La phytothérapie et l'Homéopathie ont davantage été prescrit pour la phase lutéale. La progestérone est davantage utilisée en phase lutéale comme recommandée dans la littérature. En revanche, les progestatifs oraux sont prescrits à peu près de façon équivoque entre la phase lutéale et tout le long du cycle. À moins que ces progestatifs oraux soient associés à des patchs d'estradiol, cela peut paraître contradictoire avec certaines recommandations d'autorités compétentes qui précisent que la prise de progestatifs seuls n'a pas montré d'efficacité. Une utilisation continue des spécialités de micronutrition, plutôt qu'intermittente, semble être majoritaire. En effet, ces traitements ne présentent que très peu d'effets indésirables, ils peuvent être utilisés pour corriger des carences dans le cadre d'un SPM, et n'ont pas montré d'avantages à n'être utilisés qu'en phase lutéale. Les anxiolytiques sont autant prescrits en phase lutéale qu'en continue. Pourtant les données des études à ce sujet suggèrent l'usage d'anxiolytiques pendant la phase lutéale. Les ISRS, bien que peu prescrits par les répondants,

semblent être utilisés selon les deux schémas, comme le signalent les données de recherches.

La dernière question de cette section était une question ouverte : « Orientez-vous vos patientes vers des thérapies alternatives, si oui, préciser lesquels ? » Sur 42 répondants, 13 n'ont pas indiqué orienter leurs patientes vers des thérapies alternatives. Cela représente 31% des répondants. Pourtant elles peuvent s'avérer suffisante pour des symptômes légers ou contribuer à une meilleure efficacité d'un traitement déjà mis en place. Concernant les thérapies alternatives prescrites, on trouve en premier lieu des méthodes de relaxation de type yoga, sophrologie, méditation, citées 12 fois. L'acupuncture est une méthode qui semble également assez recommandée par les professionnels de santé interrogés, 11 réponses y font référence. Ensuite, l'ostéopathie et la kinésithérapie ont été citées par 7 répondants, sans doute pour soulager davantage des douleurs physiques, ou points de tensions particuliers. La consultation d'un psychologue-psychothérapeute est également une option évoquée à plusieurs reprises afin que la patiente puisse bénéficier d'un suivi psychologique ou entreprendre une psychothérapie. Enfin, l'homéopathie est une méthode utilisée par plusieurs professionnels.

Il est évident que chaque méthode ou thérapie conseillée dépend du degré de SPM de la patiente, de sa souffrance physique, psychique, et des signes cliniques qu'elle manifeste. Aussi, certaines méthodes peuvent avoir un coût et par conséquent ne pas être accessibles à toutes.

## **C-Discussion**

Parmi les résultats majeurs de cette enquête nous remarquons qu'il est difficile de quantifier la population de patientes atteintes de SPM, ce qui est en adéquation avec les données de la littérature. En effet cela peut s'expliquer par l'absence de méthode consensus de diagnostic et le fait que les répondants n'utilisent pas les outils d'aide au diagnostic disponibles (97,8% des répondants), peut-être trop chronophages.

On observe également qu'il n'existe pas de consensus autour des symptômes, ils sont nombreux et propres à chaque patiente. Cependant certains d'entre eux se détachent du groupe et comptent parmi les plus fréquents et les plus invalidants tels que les

mastodynies, les douleurs pelviennes, l'irritabilité et l'humeur dépressive. Cela rejoint les données de la littérature concernant l'existence d'une triade caractéristique du SPM (tension mammaire, tension abdomino-pelvienne et tension psychique). On peut supposer que certains symptômes, difficiles à aborder par les patientes, soient plus fréquents que ce qui est rapporté par les répondants (baisse de libido, dyspareunie, sécheresse vaginale). Seule une partie des répondants (50%) considèrent que les mesures hygiéno-diététiques (telles que la pratique d'une activité sportive, l'arrêt du tabac, limiter sa consommation d'alcool, et privilégier une alimentation riche en fibres et sucres lents) sont importantes dans la prise en charge du SPM ; on aurait pu s'attendre à ce que la majorité d'entre eux considèrent cela, étant donné que, selon les données de la littérature, elles permettent une amélioration de la qualité de vie des patientes. Les résultats de l'enquête suggèrent que les traitements allopathiques ne sont pas considérés en première intention. Concernant ce résultat, il faut prendre en compte le biais de spécialité des répondants dont 40,5% d'entre eux ne sont pas autorisés à prescrire d'ISRS ou d'anxiolytique. Ce résultat peut être contrasté avec ceux de la littérature qui considèrent que l'allopathie, selon la sévérité du trouble de la patiente, constitue un bon moyen de traiter un SPM. Les réponses de l'enquête montrent également que les répondants ne suivent pas forcément les recommandations à leurs dispositions, peut-être car les résultats obtenus avec leurs patientes sont différents de ce qui est rapporté par les autorités compétentes ou bien par manque d'informations. On remarque que les thérapies alternatives sont conseillées par une grande partie (presque 60%) des répondants, malgré le coût que cela peut représenter pour la patiente et le manque d'étude sur l'efficacité de ces méthodes dans les pays occidentaux.

Les résultats de cette enquête auraient sûrement été plus solides à plus grande échelle. Les réponses auraient également pu être analysées selon la spécialité des répondants. En effet, il serait intéressant de comparer la façon dont les médecins généralistes et les gynécologues-obstétriques/sage-femmes prennent en charge ce trouble.

## Conclusion

La multitude de symptômes et de profils cliniques du SPM, la difficulté du diagnostic, les fréquences de cas très hétérogènes selon les populations, l'étiologie multifactorielle difficile à définir, les multiples solutions thérapeutiques étudiées et les variations constantes des symptômes menstruels au cours de la vie d'une femme, questionnent sur l'existence du SPM en tant qu'entité clinique définissable. L'élucidation des variations génétiques sous-jacentes et des multiples gènes en interaction qui confèrent une susceptibilité accrue pourrait améliorer notre compréhension du développement des symptômes du SPM et de sa forme extrême, le TDPM. Le vécu de la patiente, ses expériences et les facteurs de risque auxquels elle est exposée sont également des éléments importants à prendre en compte.

D'après les études, il reste un nombre important de femmes qui ne répondent pas aux traitements pharmacologiques conventionnels actuels. Aussi, la charge de leurs symptômes semble évoluer au fil du temps. On sait également qu'il existe une surmédication des femmes en rapport avec leur cycle menstruel, peut-être due à un phénomène de pathologisation de certains événements du cycle. Ces constats appellent à une surveillance étroite des femmes présentant un SPM, à une réévaluation fréquente de leurs symptômes, et à une réflexion approfondie avant d'initier un traitement à long terme. L'accès à l'information semble complexe et les référentiels assez peu nombreux pour les professionnels de santé. Ainsi la coordination de différents spécialistes peut être nécessaire pour bien diagnostiquer et prendre en charge les patientes. Par conséquent, les acteurs de soins de santé primaires ont la responsabilité de connaître les différentes formes de SPM, les options thérapeutiques disponibles ainsi que leurs efficacités pour orienter efficacement les patientes.

En termes de médecine évolutionniste cherchant à comprendre pourquoi on tombe malade (et pas seulement comment), il est possible d'émettre l'hypothèse que la place des femmes dans les sociétés développées actuelles les expose, bien plus que leurs ancêtres, à de longues périodes de fluctuations hormonales (diminution du nombre de grossesses, durée de l'allaitement réduit), à des modes de vies stressants (charge mentale, société exigeante, allier vie professionnelle et vie familiale), à des

comportements alimentaires malsains (fast-food, repas irréguliers, nourriture industrielle transformée) une activité physique irrégulière (temps libre réduit, sédentarité). On peut se demander si les SPM/TDPM ne seraient pas des mécanismes de défense, des signaux d'alerte, face à des situations auxquelles le corps n'arrive pas à s'adapter ? Serait-ce la somatisation de ressentis non exprimés ? Le mode de vie de la patiente est-il adapté ? Faut-il tout mettre sur le dos d'un SPM ?

On peut penser également que la santé menstruelle des femmes n'était peut-être pas un sujet facile à aborder, ni préoccupant auparavant. L'éducation des jeunes filles et des femmes à ce sujet reste encore quasi absente dans certains pays à l'heure actuelle. Aussi, dans la littérature scientifique, aucun texte ne définit de façon claire les SPM « légers » qui semblent pourtant être la forme la plus fréquente. La limite entre physiologie et physiopathologie reste très mince. Il convient de rappeler que le cycle menstruel d'une femme présente des événements positifs et négatifs de façon normale. Ce n'est que lorsque certains des événements négatifs impactent le quotidien de la patiente que l'on peut réfléchir à l'éventualité d'un SPM. Cependant, l'évaluation très subjective de la sévérité des symptômes peut être influencée par certains tabous culturels, un manque d'information, ainsi qu'une vision globale négative du cycle menstruel. Un des enjeux en matière d'éducation sanitaire serait d'arriver à normaliser les changements présents au cours du cycle menstruel auprès des adolescent(e)s. En effet, le SPM semble être un trouble fréquent, qui cible une population parfois très jeune. Pour cela, la mise en place d'actions à visées préventives ou informatives serait justifiée.

En 2012, Taghizadeh et al.<sup>163</sup> évaluent l'intérêt d'une intervention de psychoéducation chez 170 adolescentes souffrant d'un SPM. Il s'agissait de sensibiliser les adolescentes au SPM, à la décharge émotionnelle, aux traitements « non-médicaux » et à l'auto-adaptation. Par la suite, ils ont constaté que les adolescentes ayant participé au programme ont mieux appréhendé leur SPM, présentaient des symptômes moins sévères ainsi qu'une anxiété et une somatisation abaissées. D'après ces résultats, il serait justifié d'inclure un modèle biopsychosocial de changements prémenstruels dans l'éducation sanitaire des jeunes femmes (et plus largement dans l'éducation sur la santé reproductive des femmes adultes) afin d'améliorer la compréhension des changements cycliques physiques et de l'humeur des femmes, de sensibiliser les étudiantes aux mesures alimentaires et habitudes de vie protectrices ainsi qu'aux

comportements à risque qui influencent les symptômes du SPM, et d'accroître leur adaptation à la détresse prémenstruelle.<sup>161</sup> Cela aurait des conséquences positives pour leur place sociale et économique dans la société, pour leurs familles, et surtout pour leur santé menstruelle. Les applications téléphoniques, les réseaux sociaux, les différents sites internet d'associations, et les contenus vidéos en lignes, sont autant d'outils disponibles qui pourraient servir de support d'informations sanitaires chez ces jeunes populations.

ANNEXE 1 : FORMULAIRE D'ÉVALUATION PRÉMENSTRUEL

**Premenstrual Assessment Form**

Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

For each of the symptoms below, circle the number that most closely describes the intensity of your premenstrual symptoms during your last cycle. Please rate these symptoms during the premenstrual phase of your cycle, which begins about seven days before the 1<sup>st</sup> day of your period and ends around the time your period starts.

Rate each item on this list on a scale from 1 (not present or no change from usual) to 6 (extreme change, perhaps noticeable even to casual acquaintances).

|  | 1=No change |   |   | Extreme change=6 |   |   |
|--|-------------|---|---|------------------|---|---|
| 1. Pain, tenderness, enlargement or swelling of breasts      | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |
| 2. Feeling unable to cope or overwhelmed by ordinary demands | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |
| 3. Feeling under stress                                      | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |
| 4. Outburst of irritability or bad temper                    | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |
| 5. Feeling sad or blue                                       | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |
| 6. Backaches, joint and muscle pain, or joint stiffness      | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |
| 7. Weight gain   | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |
| 8. Relatively steady abdominal heaviness, discomfort or pain | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |
| 9. Edema, swelling, puffiness, or water retention            | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |
| 10. Feeling bloated  | 1           | 2 | 3 | 4                | 5 | 6 |

➔ Please include any additional comments or symptoms here and rate them from 1 – 6:

Total Score \_\_\_\_\_

**ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE PSST (OUTIL DE DEPISTAGE DES SYMPTOMES  
PREMENSTRUELS)**

**The premenstrual symptoms screening tool (PSST)**

(please mark an "X" in the appropriate box)

**Do you experience some or any of the following premenstrual symptoms which start before your period and stop within a few days of bleeding?**

| Symptom   | Not at all | Mild | Moderate | Severe |
|---|------------|------|----------|--------|
| 1. Anger/irritability   |            |      |          |        |
| 2. Anxiety/tension  |            |      |          |        |
| 3. Tearful/Increased sensitivity to rejection   |            |      |          |        |
| 4. Depressed mood/hopelessness  |            |      |          |        |
| 5. Decreased interest in work activities  |            |      |          |        |
| 6. Decreased interest in home activities  |            |      |          |        |
| 7. Decreased interest in social activities  |            |      |          |        |
| 8. Difficulty concentrating   |            |      |          |        |
| 9. Fatigue/lack of energy   |            |      |          |        |
| 10. Overeating/food cravings  |            |      |          |        |
| 11. Insomnia  |            |      |          |        |
| 12. Hypersomnia (needing more sleep)  |            |      |          |        |
| 13. Feeling overwhelmed or out of control   |            |      |          |        |
| 14. Physical symptoms: breast tenderness, headaches, joint/muscle pain, bloating, weight gain |            |      |          |        |

**Have your symptoms, as listed above, interfered with:**

|   | Not at all | Mild | Moderate | Severe |
|---|------------|------|----------|--------|
| A. Your work efficiency or productivity |            |      |          |        |
| B. Your relationships with coworkers    |            |      |          |        |
| C. Your relationships with your family  |            |      |          |        |
| D. Your social life activities          |            |      |          |        |
| E. Your home responsibilities           |            |      |          |        |

**Scoring**

The following criteria must be present for a diagnosis of **PMDD**

- 1) at least one of #1, #2, #3, #4 is **severe**
- 2) in addition at least four of #1 – #14 are **moderate to severe**
- 3) at least one of A, B, C, D, E is **severe**

The following criteria must be present for a diagnosis of **moderate to severe PMS**

- 1) at least one of #1, #2, #3, #4 is **moderate to severe**
- 2) in addition at least four of #1 – #14 are **moderate to severe**
- 3) at least one of A, B, C, D, E is **moderate to severe**





# ANNEXE 4 : CALENDRIER D'ENREGISTREMENT DE LA SÉVÉRITÉ DES PROBLÈMES

## Syndrome prémenstruel : calendrier d'enregistrement de la sévérité des problèmes

**Merci d'imprimer et d'utiliser autant de feuilles qu'il vous semble nécessaire pendant au moins deux mois COMPLETS**

Nom ou initiales \_\_\_\_\_

Mois / Année \_\_\_\_\_

Chaque soir, veuillez noter l'importance des problèmes en mettant une croix ("X") correspondant à la sévérité : 1 - pas du tout ; 2 - minimal ; 3 - faible ; 4 - modéré ; 5 - sévère ; 6 - extrême

| Notez le jour ("L" pour lundi, "Ma" pour mardi...)   |                            |   |
|--|----------------------------|---|
| Si saignement faible, écrire "S"   |                            |   |
| Si règles notez "R"  |                            |   |
| Commencez le 1er jour du mois  | 1                          | 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 |
| <b>1</b>   | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Se sentir déprimée, triste, avoir le blues, se sentir inutile, sans espoir ou coupable   |                            |   |
| <b>2</b>   | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Se sentir anxieuse, tendue, nerveuse, sur la brèche  |                            |   |
| <b>3</b>   | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Avoir des sautes d'humeur (triste ou pleurs soudains), être trop sensible aux remarques ou être blessée facilement   |                            |   |
| <b>4</b>   | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Se sentir fâchée, irritable, en colère   |                            |   |
| <b>5</b>   | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Perte d'intérêt dans ses activités quotidiennes (travail, études, amis, hobby...)  |                            |   |
| <b>6</b>   | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Avoir des difficultés à se concentrer  |                            |   |
| <b>7</b>   | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Se sentir léthargique, fatiguée, épuisée, manquer d'énergie  |                            |   |
| <b>8</b>   | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Avoir plus d'appétit, trop manger, avoir des envies spécifiques de nourriture  |                            |   |
| <b>9</b>   | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Dormir plus, faire des siestes, avoir des difficultés à se lever le matin, avoir des difficultés à s'endormir ou rester endormie.                                      |                            |   |
| <b>10</b>  | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Se sentir débordée, avoir du mal à tout faire ou avoir l'impression de perdre le contrôle  |                            |   |
| <b>11</b>  | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Avoir une sensibilité aux seins ou des douleurs, être ballonnée, prendre du poids, avoir mal à la tête, aux articulations, aux muscles ou tout autre symptôme physique |                            |   |
| <b>12</b>  | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Un des problèmes notés plus haut a un impact sur l'efficacité au travail, études ou dans la vie quotidienne  |                            |   |
| <b>13</b>  | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Un des problèmes notés plus haut a entraîné une absence ou une diminution de la participation aux activités de type hobby (sport, arts...)                             |                            |   |
| <b>14</b>  | 6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1 |   |
| Un des problèmes notés plus haut a entraîné des problèmes de relation avec d'autres personnes (collègues, famille...)  |                            |   |

## **Bibliographie**

1. Julie Hennegan *et al.* Menstrual health: a definition for policy, practice, and research. *SHRM* **29**, 1–8 (2021).
2. WHO. Statement on menstrual health and rights. *World Health Organization* <https://www.who.int/news/item/22-06-2022-who-statement-on-menstrual-health-and-rights> (2022).
3. Comeau D. Le syndrome prémenstruel mythe ou réalité? *Le Médecin du Québec, volume 35, numéro 9 septembre* (2000).
4. Rapkin, A. J. & Akopians, A. L. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause International* vol. 18 52–59 Preprint at <https://doi.org/10.1258/mi.2012.012014> (2012).
5. Zaafrane, F., Faleh, R., Melki, W., Sakouhi, M. & Gaha, L. An overview of premenstrual syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **36**, 642–652 (2007).
6. Arnal, B. *Syndrome prémenstruel les solutions naturelles.* (2014).
7. CNGOF. Le cycle menstruel. <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel> (2016).
8. Berga, S. L. & Johnston-MacAnanny, E. B. Physiology of the menstrual cycle. in *Clinical Gynecology, Second Edition* 972–984 (Cambridge University Press, 2015). doi:10.1017/CBO9781139628938.065.
9. Curinier, S. & Canis, M. Anomalies du cycle menstruel. Métrorragies. *Rev Prat* **66**, e311–e319 (2016).
10. Idelman, S. & Verdeti, J. Chapitre 12 Physiologie de l'appareil de reproduction femelle. in *Endocrinologie et communications cellulaires* 407–442 (EDP Sciences, 2021).
11. Nagy, B. *et al.* Key to life: Physiological role and clinical implications of progesterone. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 22 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms222011039> (2021).
12. William, F. Revue générale du système endocrinien. *LE MANUEL MSD version pour professionnels de santé* <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-métaboliques/principes-endocrinologie/revue-générale-du-système-endocrinien> (2022).

13. Wikipédia, l'encyclopédie libre. Prolactine. *Wikipédia, l'encyclopédie libre* <https://fr.wikipedia.org/wiki/Prolactine> (2022).
14. Dubest, C. & Pugeat, M. Gonadotropic pituitary hormones: Physiology and functional test. *EMC - Endocrinologie* **2**, 231–240 (2005).
15. Taraborrelli, S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* vol. 94 8–16 Preprint at <https://doi.org/10.1111/aogs.12771> (2015).
16. Miller, W. L. & Auchus, R. J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* **32**, 81–151 (2011).
17. Schiffer, L., Arlt, W. & Storbeck, K. H. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. in *Molecular and Cellular Endocrinology* vol. 465 4–26 (Elsevier Ireland Ltd, 2018).
18. Häggström Mikael. Hormones stéroïdiennes synthèse et catabolisme. *Vetopsy.fr* (2022).
19. Ruggiero, R. J. & Likis, F. E. Estrogen: Physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy. *J Midwifery Womens Health* **47**, 130–138 (2002).
20. Poulard, C., Bouchekioua-Bouzaghrou, K., Sentis, S., Corbo, L. & le Romancer, M. Post-translational modifications modulate estrogen receptor alpha activity in breast tumors. *Medecine/Sciences* vol. 26 636–640 (2010).
21. Adlanmerini, M. *et al.* Effets membranaires du récepteur alpha des œstrogènes: Une question de spécificité tissulaire. *Medecine/Sciences* vol. 31 1083–1091 Preprint at <https://doi.org/10.1051/medsci/20153112011> (2015).
22. Aryan, L. *et al.* The role of estrogen receptors in cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 1–26 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms21124314> (2020).
23. Brkić, M. *et al.* The role of e2/p ratio in the etiology of fibrocystic breast disease, mastalgia and mastodynia. *Acta Clin Croat* **57**, 756–761 (2018).
24. Charkoudian, N., Hart, E. C. J., Barnes, J. N. & Joyner, M. J. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clinical Autonomic Research* **27**, 149–155 (2017).
25. Halbreich, U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology* **28**, 55–99 (2003).

26. Farage, M. A., Neill, S. & Maclean, A. B. Physiological Changes Associated with the Menstrual Cycle. *Obstet Gynecol Surv* **64**, 58–72 (2009).
27. Khosla, S., Oursler, M. J. & Monroe, D. G. Estrogen and the skeleton. *Trends in Endocrinology and Metabolism* vol. 23 576–581 (2012).
28. Bonds, R. S. & Midoro-Horiuti, T. Estrogen effects in allergy and asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* vol. 13 92–99 (2013).
29. Tiranini, L. & Nappi, R. E. Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Fac Rev* **11**, (2022).
30. Schumacher, M. *et al.* Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: Resurgence of the progesterone receptors. *Progress in Neurobiology* vol. 113 6–39 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.09.004> (2014).
31. Piette, P. C. M. The pharmacodynamics and safety of progesterone. in *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* vol. 69 13–29 (Bailliere Tindall Ltd, 2020).
32. Carver, C. M., Chuang, S. H. & Reddy, D. S. Zinc selectively blocks neurosteroid-sensitive extrasynaptic  $\delta$ GABAA receptors in the hippocampus. *Journal of Neuroscience* **36**, 8070–8077 (2016).
33. André, G. Progestérone et péri-ménopause. in *Ménopause* (ed. CNGOF) 159–186 (2014).
34. Zaafrane, F., Faleh, R., Melki, W., Sakouhi, M. & Gaha, L. An overview of premenstrual syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **36**, 642–652 (2007).
35. Ryu Aeli & Kim Tae Hee. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas* **82**, 436–440 (2015).
36. Henz, A. *et al.* Premenstrual syndrome diagnosis: A comparative study between the daily record of severity of problems (DRSP) and the premenstrual symptoms screening tool (PSST). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* **40**, 20–25 (2018).
37. Dilbaz, B. & Aksan, A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: Review of the clinical literature. *Journal of the Turkish German Gynecology Association* **22**, 139–148 (2021).
38. Gnanasambanthan, S. & Datta, S. Premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 281–285 (2019).

39. Appleton, S. M. Premenstrual Syndrome: Evidence-based Evaluation and Treatment. in *Clinical obstetrics and gynecology* vol. 0 1–10 (2018).
40. Reid, R. L. & Soares, C. N. Premenstrual Dysphoric Disorder: Contemporary Diagnosis and Management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* vol. 40 215–223 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.05.018> (2018).
41. Steiner, M., Peer, M., MacDougall, M. & Haskett, R. The premenstrual tension syndrome rating scales: An updated version. *J Affect Disord* **135**, 82–88 (2011).
42. Daşikan Z. Premenstrual disorders among young Turkish women: According to DSM-IV and DSM-V criteria using the p. *Perspect Psychiatr Care* **57**, 481–487 (2021).
43. Green LJ, O. P. Pa. N. C. M. on behalf of R. C. of O. & G. Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48. *BJOG* **48**, e73–e105 (2016).
44. Ismaili, E. *et al.* Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPM): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Womens Ment Health* **19**, 953–958 (2016).
45. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (American Psychiatric Publishing, 2013).
46. Ayhan, I., Altuntaş, İ., Üzümcü, I. & Erbaş, O. Premenstrual syndrome mechanism in the brain. *D J Med Sci* 213–224 (2021) doi:10.5606/fng.btd.2021.25069.
47. Yonkers, K. A., O'Brien, P. S. & Eriksson, E. Premenstrual syndrome. *The Lancet* vol. 371 1200–1210 (2008).
48. Choi, S. H. & Hamidovic, A. Association Between Smoking and Premenstrual Syndrome: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.575526> (2020).
49. Bertone-Johnson, E. R., Hankinson, S. E., Johnson, S. R. & Manson, J. A. E. Cigarette smoking and the development of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol* **168**, 938–945 (2008).
50. Strine, T. W., Chapman, D. P. & Ahluwalia, I. B. Menstrual-Related Problems and Psychological Distress among Women in the United States. *J Womens Health* **14**, 316–323 (2005).

51. Fernández, M. D. M., Saulyte, J., Inskip, H. M. & Takkouche, B. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **8**, (2018).
52. Hashim, M. S. *et al.* Premenstrual syndrome is associated with dietary and lifestyle behaviors among university students: A cross-sectional study from sharjah, UAE. *Nutrients* **11**, (2019).
53. Huang, Y. M. *et al.* Females with Diabetes Mellitus Increased the Incidence of Premenstrual Syndrome. *Life* **12**, (2022).
54. Dupont, J. & Scaramuzzi, R. J. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochemical Journal* vol. 473 1483–1501 Preprint at <https://doi.org/10.1042/BCJ20160124> (2016).
55. Crețu, D., Cernea, S., Onea, C. R. & Pop, R. M. Reproductive health in women with type 2 diabetes mellitus. *Hormones* vol. 19 291–300 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00225-7> (2020).
56. Shahrjooye Haghighi, E. & Koushkie Jahromi, M. The Correlation Between Some Body Composition Indices and Premenstrual Syndrome in Young Females. *Womens Health Bull* **6**, 1–4 (2019).
57. Chocano-Bedoya, P. O. & Bertone-Johnson, E. R. Premenstrual Syndrome. in *Women and Health* 179–191 (Elsevier Inc., 2013). doi:10.1016/B978-0-12-384978-6.00013-3.
58. Potter, J., Bouyer, J., Trussell, J. & Moreau, C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: Results from a French population-based survey. *J Womens Health* **18**, 31–39 (2009).
59. Masho, S. W., Adera, T. & South-Paul, J. Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* **26**, 33–39 (2005).
60. CNGOF, C. C. Gynécologie obstétrique. in *Gynécologie obstétrique* 59–61 (Elsevier Masson S.A.S, 2021).
61. Lovick, T. A. *et al.* A specific profile of luteal phase progesterone is associated with the development of premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* **75**, 83–90 (2017).
62. Landén, M. & Thase, M. E. *A Model to Explain the Therapeutic Effects of Serotonin Reuptake Inhibitors: The Role of 5-HT 2 Receptors.* *Psychopharmacology Bulletin* vol. 39 (2006).

63. David, D. J. & Gardier, A. M. The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. *Encephale* **42**, 255–263 (2016).
64. Österlund, M. K. Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* vol. 1800 1136–1144 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.11.001> (2010).
65. Allain, P. Acide gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur. *Pharmacorama* (2016).
66. Spadone, C. & Glikman, M. L'étifoxine : un nouveau regard sur le récepteur GABA et l'anxiété. *Encephale* **34**, 1–11 (2008).
67. Bixo, M., Johansson, M., Timby, E., Michalski, L. & Bäckström, T. Effects of GABA active steroids in the female brain with a focus on the premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Neuroendocrinology* vol. 30 Preprint at <https://doi.org/10.1111/jne.12553> (2018).
68. Usman, S. B., Indusekhar, R. & O'Brien, S. Hormonal management of premenstrual syndrome. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology* vol. 22 251–260 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.07.001> (2008).
69. Pakhareenko, L. v. *et al.* Estradiol blood level and ESR1 gene polymorphism in women with premenstrual syndrome. *Wiad Lek* **73**, 2581–2585 (2020).
70. Pakhareenko, L. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Georgian Med News* 37–41 (2014) doi:10.30841/2708-8731.1.2020.471239.
71. Hou, L., Huang, Y. & Zhou, R. Premenstrual syndrome is associated with altered cortisol awakening response. *Stress* **22**, 640–646 (2019).
72. Cullinan, W. E., Ziegler, D. R. & Herman, J. P. Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis. *Brain Structure and Function* vol. 213 63–72 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0192-2> (2008).
73. Hantsoo, L. & Epperson, C. N. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiol Stress* **12**, (2020).
74. FDA. Information about Drospirenone. FDA <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-about-drospirenone> (2019).



75. Rapkin, A. J. & Lewis, E. I. Treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Women's Health* vol. 9 537–556 Preprint at <https://doi.org/10.2217/whe.13.62> (2013).
76. de Wit, A. E. *et al.* Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* vol. 225 624–633 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.090> (2021).
77. Lefebvre, P. Différences entre la progestérone et les progestatifs. *La lettre du Gynécologue* 28–31 (2010).
78. Vital Durand, D. & le Jeune, C. *DOROSZ Guide pratique des médicaments*. (2017).
79. O'Brien, P. M. S. & Abukhalil, I. E. H. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* **180**, 18–23 (1999).
80. Cunningham, J., Yonkers, K. A., O'Brien, S. & Eriksson, E. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Harvard Review of Psychiatry* vol. 17 120–137 Preprint at <https://doi.org/10.1080/10673220902891836> (2009).
81. Niederhoffer, N., Etienne-Selloum, N. & Faure, S. Les différentes familles d'antidépresseurs. *Actualites Pharmaceutiques* **55**, 1–10 (2016).
82. Eir Teiner, M. S. *et al.* Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* **332**, (1995).
83. Steinberg, E. M., Cardoso, G. M. P., Martinez, P. E., Rubinow, D. R. & Schmidt, P. J. Rapid response to fluoxetine in women with premenstrual dysphoric disorder. *Depress Anxiety* **29**, 531–540 (2012).
84. Marjoribanks, J., Brown, J., O'Brien, P. M. S. & Wyatt, K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2013 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001396.pub3> (2013).
85. Nevatte, T. *et al.* ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health* **16**, 279–291 (2013).
86. Halbreich, U. *et al.* Are there Differential Symptom Profiles that Improve in Response to Different Pharmacological Treatments of Premenstrual Syndrome/ Premenstrual Dysphoric Disorder? *Current opinion* 523–547 (2006).

87. Stute, P. *et al.* Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland. *Gynecological Endocrinology* **33**, 342–348 (2017).
88. Landén, M. *et al.* Compounds with affinity for serotonergic receptors in the treatment of premenstrual dysphoria: A comparison of buspirone, nefazodone and placebo. *Psychopharmacology (Berl)* **155**, 292–298 (2001).
89. Nazari, H., Yari, F., Jariani, M., Marzban, A. & Birgandy, M. Premenstrual syndrome: A single-blind study of treatment with buspirone versus fluoxetine. *Arch Gynecol Obstet* **287**, 469–472 (2013).
90. Naz, F., Malik, A. & Riaz, M. Bromocriptine therapy: Review of mechanism of action, safety and tolerability. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2022).
91. Asarina Pharma. A Study of Efficacy and Safety of Sepranolone (UC1010) in Patients With Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD). *Clinical Trial.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03697265> (2020).
92. Bixo, M. *et al.* Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)—A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* **80**, 46–55 (2017).
93. Meltzer-Brody, S. *et al.* Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet* **392**, 1058–1070 (2018).
94. FDA. FDA approves first treatment for post-partum depression. *FDA* <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-post-partum-depression> (2019).
95. Powell, J. G., Garland, S., Preston, K. & Piszczatoski, C. Brexanolone (Zulresso): Finally, an FDA-Approved Treatment for Postpartum Depression. *Annals of Pharmacotherapy* vol. 54 157–163 Preprint at <https://doi.org/10.1177/1060028019873320> (2020).
96. ANSM. Résumé des Caractéristiques du produit. *Résumé des caractéristiques produit* <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242574.htm> (2014).
97. Martinez, P. E. *et al.* 5 $\alpha$ -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Neuropsychopharmacology* **41**, 1093–1102 (2016).

98. Burnet<sup>1</sup>, R. B., Radden<sup>2</sup>, H. S., Easterbrook<sup>1</sup>, E. G., Mckinnon<sup>1</sup>, R. A. & Radden, H. S. Premenstrual Syndrome and Spironolactone. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* **31**, 366–368 (1991).
99. Porri, D., Biesalski, H. K., Limitone, A., Bertuzzo, L. & Cena, H. Effect of magnesium supplementation on women's health and well-being. *NFS Journal* vol. 23 30–36 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2021.03.003> (2021).
100. Vidal. Complément alimentaire : magnésium. VIDAL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/magnesium.html> (2014).
101. F de Baaij, J. H., J Hoenderop, J. G. & M Bindels, R. J. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol Rev* **95**, 1–46 (2015).
102. Serefko, A., Szopa, A. & Poleszak, E. Magnesium and depression. *Magnesium Research* vol. 29 112–119 Preprint at <https://doi.org/10.1684/mrh.2016.0407> (2016).
103. Moslehi, M., Arab, A., Shadnoush, M. & Hajianfar, H. The Association Between Serum Magnesium and Premenstrual Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Biol Trace Elem Res* **192**, 145–152 (2019).
104. Noah, L. *et al.* Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Stress and Health* **37**, 1000–1009 (2021).
105. Turniund, J. R., Betschart, A. A., Liebman, M., Kretsch, M. J. & Sauberlich, H. E. Vitamin B-6 depletion followed by repletion with animal-or plant-source diets and calcium and magnesium metabolism in young women. *Am J Clin Nutr* **56**, 905–915 (1992).
106. Fathizadeh, N., Ebrahimi, E., Valiani, M., Tavakoli, N. & Hojat Yar, M. Evaluating the effect of magnesium and magnesium plus vitamin B6 supplement on the severity of premenstrual syndrome. *IJNMR* vol. 15 401 (2010).
107. Vidal. Complément alimentaire : zinc. VIDAL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html> (2016).
108. Pilc, A., Nowak, G. & Szewczyk, B. Zinc and depression. *Pharmacological Reports* **57**, 713–718 (2005).
109. Jafari, F., Amani, R. & Tarrahi, M. J. Effect of Zinc Supplementation on Physical and Psychological Symptoms, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress,

- and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young Women with Premenstrual Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res* **194**, 89–95 (2020).
110. Siahbazi, S., Behboudi-Gandevani, S., Moghaddam-Banaem, L. & Montazeri, A. Effect of zinc sulfate supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: Clinical randomized controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* **43**, 887–894 (2017).
  111. Penland, J. G. & Johnson, P. E. Dietary calcium and manganese effects on menstrual cycle symptoms. *Am J Obstet Gynecol* **168**, 1417–1423 (1993).
  112. Arab, A., Rafie, N., Askari, G. & Taghiabadi, M. Beneficial role of calcium in premenstrual syndrome: A systematic review of current literature. *Int J Prev Med* **11**, 156 (2020).
  113. Abdi, F., Ozgoli, G. & Rahnemaie, F. S. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. *Obstetrics and Gynecology Science* vol. 62 73–86 Preprint at <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.2.73> (2019).
  114. Cioni, F. & Ferraroni, F. Vitamin D and other nutrients in the treatment of premenstrual syndrome. in *Handbook of diet and nutrition in the menstrual cycle, periconception and fertility* vol. 7 121–136 (2014).
  115. Vidal. Les compléments alimentaires contre le syndrome prémenstruel. VIDAL <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/troubles-regles/complements-alimentaires.html> (2020).
  116. Anjum, I., Jaffery, S. S., Fayyaz, M., Samoo, Z. & Anjum, S. The Role of Vitamin D in Brain Health: A Mini Literature Review. *Cureus* (2018) doi:10.7759/cureus.2960.
  117. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J & Premenstrual study group. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: Effects on premenstrual and menstrual symptoms. in *Am J Obstet Gynecol* vol. 179 444–452 (1998).
  118. Thys-jacobs, S. & Alvir, M. J. Calcium-Regulating Hormones Across the Menstrual Cycle: Evidence of a Secondary Hyperparathyroidism in Women with PMS\*. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* **80**, 2227–2232 (1995).
  119. Bertone-Johnson, E. R. *et al.* Calcium and Vitamin D Intake and Risk of Incident Premenstrual Syndrome. in *Arch Intern Med* vol. 165 1246–1252 (2005).
  120. Bertone-Johnson, E. R., Chocano-Bedoya, P. O., Zagarins, S. E., Micka, A. E. & Ronnenberg, A. G. Dietary vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D3 levels and

- premenstrual syndrome in a college-aged population. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **121**, 434–437 (2010).
121. Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M. & McGrath, J. J. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* **29**, 21–30 (2005).
  122. Stumpf, W. E. Whole-body and microscopic autoradiography to determine tissue distribution of biopharmaceuticals - Target discoveries with receptor micro-autoradiography engendered new concepts and therapies for vitamin D. *Advanced Drug Delivery Reviews* vol. 65 1086–1097 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.11.008> (2013).
  123. Puchacz, E., Stumpf, W. E., Stachowiak, E. K. & Stachowiak ~', M. K. *Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. Molecular Brain Research* vol. 36 (1996).
  124. Cass, W. A., Smith, M. P. & Peters, L. E. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. in *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1074 261–271 (Blackwell Publishing Inc., 2006).
  125. Bertone-Johnson, E. R. *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of premenstrual syndrome in a prospective cohort study. *BMC Womens Health* 14–56 (2014).
  126. Bahrami, A. *et al.* High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecological Endocrinology* **34**, 659–663 (2018).
  127. Arab, A., Golpour-Hamedani, S. & Rafie, N. The Association Between Vitamin D and Premenstrual Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Literature. *Journal of the American College of Nutrition* vol. 38 648–656 Preprint at <https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1566036> (2019).
  128. Tartagni, M. *et al.* Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related Mood Disorders in Adolescents with Severe Hypovitaminosis D. *J Pediatr Adolesc Gynecol* **29**, 357–361 (2016).
  129. Shahidi, F. & Ambigaipalan, P. Omega-3 Polyunsaturated FattyAcids and Their Health Benefits. *Annu. Rev. Food Sci. Technol* **9**, 16.1-16.37 (2018).
  130. Rocha Filho, E. A., Lima, J. C., Pinho Neto, J. S. & Montarroyos, U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total

- cholesterol levels: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reprod Health* **8**, (2011).
131. Behboudi-Gandevani, S., Hariri, F. Z. & Moghaddam-Banaem, L. The effect of omega 3 fatty acid supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: a randomized clinical trial. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* **39**, 266–272 (2018).
  132. Mohammadi, M., Nayeri, N., Mashhadi, M. & Varaei, S. Effect of oméga-3 fatty acids on premenstrual syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 1293–1305 (2022).
  133. Farasati, N. *et al.* Western dietary pattern is related to premenstrual syndrome: A case-control study. *British Journal of Nutrition* **114**, 2016–2021 (2015).
  134. Pearlstein, T. & Pearlstein, T. Psychotropic medications and other non-hormonal treatments for premenstrual disorders. *Menopause International* vol. 18 60–64 Preprint at <https://doi.org/10.1258/mi.2012.012010> (2012).
  135. Vaghela, N., Mishra, D., Sheth, M. & Dani, V. B. To compare the effects of aerobic exercise and yoga on Premenstrual syndrome. *J Educ Health Promot* **8**, (2019).
  136. Mohebbi Dehnavi, Z., Jafarnejad, F. & Sadeghi Goghary, S. The effect of 8weeks aerobic exercise on severity of physical symptoms of premenstrual syndrome: A clinical trial study. *BMC Womens Health* **18**, (2018).
  137. Ravichandran, H. & Janakiraman, B. Effect of Aerobic Exercises in Improving Premenstrual Symptoms Among Healthy Women: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Women's Health* vol. 14 1105–1114 Preprint at <https://doi.org/10.2147/IJWH.S371193> (2022).
  138. Maged, A. M. *et al.* Effect of swimming exercise on premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet* **297**, 951–959 (2018).
  139. Yesildere Saglam, H. & Orsal, O. Effect of exercise on premenstrual symptoms: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine* vol. 48 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102272> (2020).
  140. Frey Nascimento, A. *et al.* Open-label placebo treatment of women with premenstrual syndrome: Study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* **10**, (2020).

141. Tavernier C. Qu'est-ce que la relaxation? *Formation thérapeute* <https://www.formation-therapeute.com/relaxation/quest-ce-que-la-relaxation.html> (2020).
142. Balasubramaniam, M., Telles, S. & Doraiswamy, P. M. Yoga on our minds: A systematic review of yoga for neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry* vol. 3 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00117> (2013).
143. Field, T. Yoga clinical research review. *Complement Ther Clin Pract* **17**, 1–8 (2011).
144. Ghaffarilaleh, V., Kamalifard, M., Ghaffarilaleh, G., Sanamno Zeinab & Alibaf Leila. Effects of yoga on quality of sleep of women with premenstrual syndrome. *Alternative Therapies* (2018).
145. Kamalifard, M., Yavari, A., Asghari-Jafarabadi, M., Ghaffarilaleh, G. & Kasb-Khah, A. The effect of yoga on women's premenstrual syndrome: A randomized controlled clinical trial. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* **5**, 205–211 (2017).
146. Wu, W. L., Lin, T. Y., Chu, I. H. & Liang, J. M. The acute effects of yoga on cognitive measures for women with premenstrual syndrome. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* **21**, 364–369 (2015).
147. Bharati, M. Comparing the Effects of Yoga & Oral Calcium Administration in Alleviating Symptoms of Premenstrual Syndrome in Medical Undergraduates. *J Caring Sci* **5**, 179–185 (2016).
148. Tsai, F. H. *et al.* Preliminary evidence on the effect of Yoga on the reduction of edema in women with premenstrual syndrome. *Eur J Integr Med* **9**, 63–68 (2017).
149. Rani, M. *et al.* Impact of yoga nidra on menstrual abnormalities in females of reproductive age. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* **19**, 925–929 (2013).
150. Kamalifard, M., Yavari, A., Asghari-Jafarabadi, M., Ghaffarilaleh, G. & Kasb-Khah, A. The effect of yoga on women's premenstrual syndrome: A randomized controlled clinical trial. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* **5**, 205–211 (2017).
151. Srivastava, N., Rani, K., Singh, U., Tiwari, S. & Singh, I. Yoga Nidra as a complementary treatment of anxiety and depressive symptoms in patients with menstrual disorder. *Int J Yoga* **5**, 52 (2012).

152. Ghaffarilaleh, G., Ghaffarilaeh, V., Sanamno, Z. & Kamalifard, M. Yoga Improves Anxiety and Vital Signs of Women with Premenstrual Syndrome. *J Depress Anxiety* **08**, (2019).
153. Kim, S. Y., Park, H. J., Lee, H. & Lee, H. Acupuncture for premenstrual syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* vol. 118 899–915 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02994.x> (2011).
154. Carvalho, F. *et al.* Effects of acupuncture on the symptoms of anxiety and depression caused by premenstrual dysphoric disorder. *Acupuncture in Medicine* **31**, 358–363 (2013).
155. Armour, M. *et al.* Acupuncture and acupressure for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2018 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005290.pub2> (2018).
156. Zhang, J. *et al.* Acupuncture for Premenstrual Syndrome at Different Intervention Time: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* **2019**, (2019).
157. Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M & on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48. *RCOG Green-top Guideline* vol. 48 1–33 (2016).
158. Freeman, E. W. & Rickels, K. *Characteristics of Placebo Responses in Medical Treatment of Premenstrual Syndrome*. *Am J Psychiatry* vol. 156 (1999).
159. Hunter, M. S. *et al.* A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* **23**, 193–199 (2002).
160. Lustyk, M. K. B., Gerrish, W. G., Shaver, S. & Keys, S. L. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: A systematic review. *Arch Womens Ment Health* **12**, 85–96 (2009).
161. Ussher, J. M. & Perz, J. Evaluation of the relative efficacy of a couple cognitive-behaviour therapy (CBT) for Premenstrual Disorders (PMDs), in comparison to one-to-one CBT and a wait list control: A randomized controlled trial. *PLoS One* **12**, (2017).



162. Rapkin, A. J. & Lewis, E. I. Treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Women's Health* vol. 9 537–556 Preprint at <https://doi.org/10.2217/whe.13.62> (2013).
163. Taghizadeh, Z., Shirmohammadi, M., Feizi, A. & Arbabi, M. The effect of cognitive behavioural psycho-education on premenstrual syndrome and related symptoms. *J Psychiatr Ment Health Nurs* **20**, 705–713 (2013).

# LE SYNDROME PREMENSTRUEL : Physiopathologie, traitements et enquête de terrain auprès des professionnels de santé.

Sarah VAUDEVILLE

Sous la direction de Estelle RASCOL

## Résumé :

Le syndrome prémenstruel touche les femmes de la ménarche à la ménopause. C'est un ensemble de symptômes physiques, émotionnels et/ou comportementaux, présent pendant au moins deux cycles, seulement dans sa phase lutéale et disparaissant après les menstruations. Les mécanismes responsables de l'apparition de ce trouble sont encore à l'étude. Sa prévalence atteint 80% dans certains pays. En France, on estime qu'il concerne au moins 20% des femmes. Il s'agit d'un trouble à la symptomatologie variée, qui interfère dans la vie sociale, professionnelle et familiale des femmes et dont le diagnostic et la prise en charge sont complexes et parfois multiples. Les traitements évoluent constamment et leur efficacité, pour certains, reste encore à prouver. Dans ce contexte, ce travail expose les dernières données de recherche sur la physiopathologie du trouble, les traitements médicamenteux disponibles ainsi que leur niveau de preuve d'efficacité. Des approches thérapeutiques complémentaires telles que la micronutrition ainsi que certaines pratiques médicales alternatives, sont également abordées. Une enquête de terrain auprès de professionnels de santé, visant à évaluer leur façon d'aborder le syndrome prémenstruel, nous permet de mettre en parallèle les résultats obtenus avec les données de la littérature. Il apparaît dans les résultats de l'enquête que les données de la littérature représentent, en partie, la prise en charge sur le terrain.

## Mots Clés :

Cycle menstruel ; Menstruations ; Syndrome prémenstruel ; Symptômes ; Physiologie ; Axe Hypothalamo-hypophyso-ovarien ; Œstrogènes ; Progestérone ; Allopregnanolone ; Sérotonine ; Phase lutéale ; Facteurs de risques ; Allopathie ; Micronutrition ; Médecines alternatives ; Enquête de terrain