



HAL
open science

Les troubles du cycle menstruel

Julie Pèle

► **To cite this version:**

| Julie Pèle. Les troubles du cycle menstruel. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04198010

HAL Id: dumas-04198010

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04198010v1>

Submitted on 6 Sep 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.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

LES TROUBLES DU CYCLE MENSTRUEL

Présentée par
Julie PÊLE

Soutenue publiquement le 08 décembre 2022
devant le jury composé de

Madame Pascale SCHUMANN-BARD	Professeur des Universités Physiologie – Pharmacologie Université de Caen Normandie	Président du jury
Madame Marianne LEGER	Maître de Conférences Physiologie – Pharmacologie Université de Caen Normandie	Examineur
Madame Martine DUPAS	Docteur en pharmacie	Examineur

Thèse dirigée par Marianne LEGER

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je remercie Madame Marianne Léger pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant d'encadrer la rédaction de cette thèse, ainsi que pour ses conseils, sa disponibilité et sa rapidité à relire mon travail.

Je remercie Madame Pascale Schumann-Bard de me faire l'honneur de présider le jury.

Je remercie Madame Martine Dupas d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et, de m'avoir permis de faire partie de son équipe de la Pharmacie du Centre pendant les vacances scolaires de mes années étudiantes. J'y ai fait mes premiers pas en tant qu'apprentie pharmacienne et je suis ravie de clore cet apprentissage avec vous.

Je ne pourrais jamais suffisamment remercier mes parents, qui ont tout fait pour ma réussite. Votre soutien et votre amour m'ont permis d'arriver au bout de ces longues années d'études. Je vous aime.

Je remercie ma sœur et mon frère (mes p'tit Pêlos) pour leur soutien et leur bonne humeur. A nos chamailleries et nos fous rires passés et à venir !

Je remercie mes Zouettes du Perche : Clothilde, Joséphine, Lucie et Marie, pour leur amitié sans faille qui dure depuis le collège et le lycée. A tous nos moments passés et à venir, à partager nos aventures et à rire les unes des autres.

Je remercie Sophie et Corentin, pour leur soutien et leur amitié depuis la 2^{ème} année de fac de pharmacie. A nos visios interminables pendant lesquels nous partageons nos péripéties.

Je remercie mes camarades de fac Pauline et Julie, pour leur aide pendant ces années difficiles. A tous les jolis souvenirs de nos années caennaises.

Je remercie ma camarade de CentraleSupélec, Amélie, de m'avoir suggéré d'écrire ma thèse sur les règles.

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	2
INTRODUCTION	3
1. L'anatomie et la physiologie du système reproducteur féminin	4
1.1. L'anatomie du système reproducteur féminin	4
1.1.1. Les organes génitaux féminins externes	4
1.1.2. L'appareil reproducteur féminin interne	5
1.2. Le cycle ovarien	7
1.2.1. La phase folliculaire	8
1.2.2. L'ovulation	9
1.2.3. La phase lutéale	10
1.3. Le cycle utérin	10
1.3.1. La phase proliférative	10
1.3.2. La phase sécrétoire	11
1.3.3. La phase menstruelle	11
1.4. La régulation hormonale du cycle menstruel	12
1.4.1. La régulation hormonale pré-ovulatoire	13
1.4.1.1. La régulation hormonale pendant la phase folliculaire	13
1.4.1.2. La régulation hormonale de la phase proliférative	14
1.4.2. La régulation hormonale de l'ovulation	14
1.4.3. La régulation hormonale post-ovulatoire	15
1.4.3.1. La régulation hormonale durant la phase lutéale	15
1.4.3.2. La régulation hormonale des phase sécrétrices et menstruelles	16
2. Les troubles du cycle menstruel	17
2.1. L'aménorrhée secondaire	17
2.1.1. Définition	17
2.1.2. Symptômes	18
2.1.3. Épidémiologie	18
2.1.4. Étiologies et physiopathologie	18
2.1.4.1. L'insuffisance ovarienne prématurée	18
2.1.4.2. L'insuffisance gonadotrope acquise	19
2.1.4.2.1. L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF)	19
2.1.4.2.2. Les tumeurs hypothalamo-hypophysaires	20
2.1.4.3. L'aménorrhée hypothalamo-hypophysaire secondaire à une hyperprolactinémie	21
2.1.4.4. Les aménorrhées secondaires associées à une hyperandrogénie	22
2.1.4.4.1. Le syndrome des ovaires polykystique (SOPK)	22
2.1.4.4.2. Le bloc en 21-hydroxylase	24
2.1.4.4.3. Les tumeurs virilisantes de l'ovaire et de la surrénale	26
2.1.5. Démarche diagnostique de l'aménorrhée secondaire	26
2.1.5.1. Interrogatoire	26
2.1.5.2. Examen clinique	26
2.1.5.3. Dosages hormonaux	27
2.1.6. Traitements des aménorrhées secondaires	28
2.1.6.1. Traitement de l'insuffisance ovarienne prématurée	28

2.1.6.2. Prise en charge d'une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle	29
2.1.6.3. Prise en charge de l'aménorrhée dans le SOPK	30
2.1.6.4. Prise en charge de l'aménorrhée dans le bloc en 21-hydroxylase	30
2.1.7. Conclusion	31
2.2. Les dysménorrhées	31
2.2.1. Définition	31
2.2.2. La dysménorrhée primaire	31
2.2.2.1. Symptômes	31
2.2.2.2. Épidémiologie	32
2.2.2.3. Physiopathologie	33
2.2.2.3.1. Les messagers à l'origine des symptômes	33
2.2.2.3.2. Les mécanismes induits par ces messagers	35
2.2.2.4. Diagnostic	36
2.2.2.5. Prise en charge de la dysménorrhée primaire	37
2.2.2.5.1. Stratégie thérapeutique	37
2.2.2.5.2. Thérapies alternatives contre la dysménorrhée primaire	40
2.2.3. Les dysménorrhées secondaires	41
2.2.3.1. Épidémiologie	42
2.2.3.2. Étiologies et leur physiopathologie associée	42
2.2.3.2.1. L'endométriose	42
2.2.3.2.2. L'adénomyose	44
2.2.3.3. Démarches diagnostiques	45
2.2.3.3.1. Démarche diagnostique de l'endométriose	45
2.2.3.3.2. Méthodes diagnostiques de l'adénomyose	46
2.2.3.4. Prise en charge des dysménorrhées secondaires	47
2.2.3.4.1. Stratégie thérapeutique de l'endométriose	47
2.2.3.4.2. Traitements actuels de l'adénomyose	49
2.2.4. Conclusion	49
2.3. Les Saignements Utérins Anormaux (SUA)	50
2.3.1. Définition	50
2.3.2. Symptômes des SUA (système FIGO 1)	50
2.3.3. Épidémiologie	52
2.3.4. Diagnostic des SUA et détermination de leurs causes	52
2.3.4.1. La classification PALM COEIN des causes des SUA (système FIGO 2)	52
2.3.4.2. Démarche diagnostique et évaluation des causes des SUA	55
2.3.5. Étiologies et physiopathologie	57
2.3.5.1. Les causes structurelles	58
2.3.5.1.1. Les polypes	58
2.3.5.1.2. Les léiomyomes	58
2.3.5.1.3. La malignité et les états pré-malins	59
2.3.5.2. Les causes non structurelles	59
2.3.5.2.1. Les coagulopathies	59
2.3.5.2.2. Les troubles Ovulatoires	60
2.3.5.2.3. Les troubles primaires de l'Endomètre	60
2.3.5.2.4. Les causes latrogènes	61
2.3.5.2.5. Non classés autrement	61
2.3.6. Prise en charge des SUA aigus et chroniques	62
2.3.6.1. Prise en charge des SUA aigus	62
2.3.6.2. Prise en charge des SUA chroniques	62
2.3.6.2.1. Traitements médicamenteux	63
2.3.6.2.2. Traitements chirurgicaux	67
2.3.7. Conclusion	68

2.4. Le syndrome prémenstruel et le trouble dysphorique prémenstruel	69
2.4.1. Définition	69
2.4.2. Symptomatologie	69
2.4.2.1. Le syndrome prémenstruel (SPM)	69
2.4.2.2. Le trouble dysphorique prémenstruel (TDPM)	70
2.4.3. Épidémiologie	70
2.4.4. Physiopathologie	71
2.4.4.1. L'hypothèse des hormones sexuelles	71
2.4.4.2. L'hypothèse des neurotransmetteurs	72
2.4.4.2.1. La sérotonine	72
2.4.4.2.2. Le GABA	72
2.4.5. Méthodes diagnostiques	73
2.4.5.1. Diagnostic du SPM	73
2.4.5.2. Diagnostic du TDPM	74
2.4.5.3. Outils de diagnostic des SPM et TDPM	76
2.4.6. Traitements	77
2.4.6.1. Stratégie thérapeutique	77
2.4.6.2. Mesures générales	78
2.4.6.3. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)	78
2.4.6.4. Traitements non médicamenteux	78
2.4.6.4.1. Les plantes	78
2.4.6.4.2. Les compléments alimentaires	79
2.4.6.5. Traitements médicamenteux	79
2.4.6.5.1. Les psychotropes	79
2.4.6.5.2. L'hormonothérapie	80
2.4.6.6. Traitement chirurgical	82
2.4.7. Conclusion	82
3. La santé menstruelle	84
3.1. Perception des menstruations dans la société	84
3.1.1. Historique	84
3.1.2. La stigmatisation des menstruations et ses conséquences	86
3.2. Santé, hygiène et précarité menstruelles	87
3.2.1. La santé menstruelle	87
3.2.2. L'hygiène menstruelle	88
3.2.3. La précarité menstruelle	90
3.3. Moyens de promotion de la santé menstruelle	91
3.3.1. Éducation à la santé menstruelle	91
3.3.2. Lutte contre la stigmatisation des menstruations	93
3.3.3. Lutte contre la précarité menstruelle	94
3.4. Prise en charge des troubles du cycle menstruel	95
3.4.1. Challenges et progrès	95
3.4.2. Rôle des professionnels de santé	96
3.4.3. Le congé menstruel : une solution controversée	97
CONCLUSION	100

Liste des acronymes et abréviations

17-OHP 17alpha-hydroxyprogestérone	FSH : <i>Hormone Folliculo-Stimulante</i>
ACOG : <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>	GABA : <i>acide gamma-aminobutyrique</i>
ACTH : <i>Adreno CorticoTropic Hormone</i>	GnRH : <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
AHF <i>aménorrhée hypothalamique fonctionnelle</i>	hCG : <i>hormone gonadotrope chorionique</i>
AINS <i>Anti-inflammatoire non stéroïdien</i>	IMC : <i>Indice de Masse Corporelle</i>
AMH : <i>Hormone Anti-Müllérienne</i>	IRM : <i>Imagerie par Résonance Magnétique</i>
AMP : <i>acétate de médroxy-progestérone</i>	ISRS : <i>inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine</i>
Anses : <i>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail</i>	IST <i>Infections Sexuellement Transmissibles</i>
AVC : <i>d'accident cardio-vasculaire</i>	IV : <i>intra-veineuse</i>
CIM : <i>Classification Internationale des Maladies</i>	LH : <i>Hormone Lutéinisante</i>
CMM : <i>Collectif Mondial sur la Menstruation</i>	OMS <i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
CNGOF : <i>Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français</i>	ONG : <i>Organisations Non Gouvernementales</i>
COX <i>Cyclo-oxygénase</i>	ONU : <i>Organisation des Nations Unies</i>
Crous : <i>Centre régional des œuvres universitaires et scolaires</i>	PAF : <i>Premenstrual Assessment Form</i>
CTM : <i>Comité des Troubles Menstruels</i>	PG : <i>Prostaglandines</i>
CYP17A1 : <i>cytochrome P450 17A1</i>	PGI ₂ : <i>Prostacycline</i>
DIU <i>dispositif intra-utérin</i>	PRISM : <i>Prospective Record of Impact and Severity of Menstrual</i>
DIU-LNG : <i>dispositif intra-utérin à libération de lévonorgestrel</i>	PSST : <i>Premenstrual Symptoms Screening Tool</i>
DPM : <i>désordres prémenstruels</i>	SCT : <i>syndrome du choc toxique</i>
DRSP : <i>Daily Record of Severity of Problems</i>	SIDP : <i>Société Internationale pour les Désordres Prémenstruels</i>
DSM-V : <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition</i>	SOPK : <i>syndrome des ovaires polykystiques</i>
E2 œstradiol	SPM : <i>syndrome prémenstruel</i>
ER- α : <i>récepteur d'œstrogène-α</i>	SUA : <i>saignements utérins anormaux</i>
FIGO : <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>	TCC <i>thérapie cognitivo-comportementale</i>
	TENS : <i>Stimulation nerveuse électrique transcutanée</i>
	TVA : <i>taxe sur la valeur ajoutée</i>
	TxA ₂ : <i>thromboxane</i>

Liste des Figures et Tableaux

Index des figures

Figure 1 - Organes génitaux externes (vulve) de la femme (4)	5
Figure 2 - Les organes de reproduction de la femme dans le pelvis (2).....	7
Figure 3 - Le follicule ovarien à chaque stade développement (1).	9
Figure 4 - Résumé des cycles ovarien et utérin et de leur régulation hormonale (1).....	12
Figure 5 - Rétrocontrôle négatif de la sécrétion des gonadotrophines pendant la phase folliculaire (inspiré de (6))	14
Figure 6 - Contrôle du pic de LH au moment de l'ovulation (inspiré de (6)).....	15
Figure 7 - Rétrocontrôle pendant la phase lutéale (inspiré de (6)).....	16
Figure 8 - La biosynthèse des stéroïdes au niveau de la glande surrénale (31).....	25
Figure 9 - Arbre décisionnel devant une aménorrhée secondaire (16)	28
Figure 10 - Schéma de la synthèse des prostaglandines (inspiré de (46))	34
Figure 11 - Stratégie thérapeutique pour la prise en charge des dysménorrhées primaires (50).....	38
Figure 12 - Sous-classification des léiomyomes par la FIGO (traduit et adapté de (78))	54
Figure 13 - Algorithme d'investigation pour les patientes en âge de procréer présentant des SUA chroniques (traduit et adapté de (78)).....	56

Index des tableaux

Tableau 1 - Nomenclature et définition des symptômes des saignements utérins anormaux en 2018 (traduit et adapté de (78)).....	51
Tableau 2 – Les principaux symptômes du SPM (traduit et adapté de (96))	70

Introduction

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation. Celui-ci est décrit à la fois en termes d'évènements ovariens, hormonaux et de réactions endométriales aux changements hormonaux. Le cycle menstruel dure entre 24 et 36 jours (1). Les évènements ovariens commencent au stade fœtal puis reprennent à la puberté (entre 12 et 14 ans), induisant les premières menstruations et marquant le début de la période de fertilité. La fin de la période fertilité des femmes est marquée par la ménopause qui a lieu entre 45 et 55 ans (2).

Le cycle menstruel peut faire l'objet de troubles ayant un impact délétère sur la qualité de vie des femmes et pouvant révéler des maladies parfois graves. Ces troubles peuvent être liés à une altération de la régularité du cycle et de la phase menstruelle avec les aménorrhées et les saignements utérins anormaux, mais aussi être responsables de symptômes physiques et psychiques avec les dysménorrhées et le syndrome prémenstruel et les troubles dysphoriques prémenstruels.

Le cycle menstruel et plus particulièrement les menstruations font l'objet des nombreux tabous et stigmatisations, réduisant les femmes au silence sur l'impact des troubles du cycle menstruel sur leur qualité de vie. C'est pourquoi, l'introduction de la santé menstruelle comme un sujet de santé publique est nécessaire. Ceci permettrait de réunir les différents acteurs de la santé afin d'améliorer et promouvoir la santé menstruelle. Ceci passe notamment par des actions de lutte contre la stigmatisation des menstruations, l'accès à l'hygiène menstruelle pour toutes les personnes menstruées, l'éducation du cycle menstruel et l'amélioration de la compréhension, du diagnostic et de la prise en charge des troubles du cycle menstruel.

La première partie de cette thèse permettra de décrire l'anatomie et la physiologie du système reproducteur féminin normale. La seconde partie décrira les différents troubles du cycle menstruel et leur diagnostic et leur prise en charge. La dernière partie portera sur la santé menstruelle.

1. L'anatomie et la physiologie du système reproducteur féminin

Pour comprendre les mécanismes physiopathologiques des troubles du cycle menstruel, il est nécessaire de décrire dans un premier temps le cycle menstruel normale de la femme non gestante. Pour ce faire, une première partie permettra de rappeler l'anatomie du système reproducteur féminin. Ensuite nous verrons que le cycle menstruel induit conjointement des modifications au niveau de l'ovaire et au niveau de l'utérus. En dernière partie, nous décrirons les mécanismes hormonaux régulant le cycle menstruel.

1.1. L'anatomie du système reproducteur féminin

Le système reproducteur féminin exerce différents rôles dont les plus importants sont de produire des gamètes, de permettre la fécondation et de favoriser le développement de l'embryon.

1.1.1. Les organes génitaux féminins externes

Les organes génitaux externes qui composent ce que l'on appelle la vulve (Figure 1), comprennent (1)(2)(3)(4) :

- Le mont de Vénus, constitué de tissu adipeux, qui recouvre la symphyse pubienne. Après la puberté, cette zone se recouvre de poils.
- Les grandes lèvres, qui sont deux replis cutanés situés sous le mont de Vénus. Elles sont composées de tissu adipeux et fibreux et contiennent des glandes sébacées et des glandes apocrines sudoripares. Comme le mont de Vénus, elles sont recouvertes de peau et de poils.
- Les petites lèvres, qui sont deux replis cutanés situés entre les grandes lèvres. Elles contiennent quelques glandes sudoripares, et de nombreuses glandes sébacées produisant des substances antimicrobiennes et lubrificatrices lors du rapport sexuel.
- Le clitoris, composé de deux corps caverneux et du gland du clitoris. Seul le gland recouvert du prépuce est visible au niveau des organes génitaux externes. Le clitoris est composé essentiellement de tissu érectile.

- Le vestibule, qui est la région située entre les petites lèvres. Dans la partie supérieure du vestibule se trouve l'orifice externe de l'urètre et en dessous, l'orifice vaginal. Au niveau de l'orifice vaginal, on peut apercevoir l'hymen qui est une fine membrane percée afin de laisser passer le flux menstruel. L'hymen peut être rompu lors d'un premier rapport sexuel, l'insertion d'un tampon ou encore la pratique de sport.
- Le bulbe vestibulaire, constitué de deux corps spongieux, situés sous les lèvres de chaque côté de l'orifice vaginal. Ces bulbes s'engorgent de sang lors de l'acte sexuel.

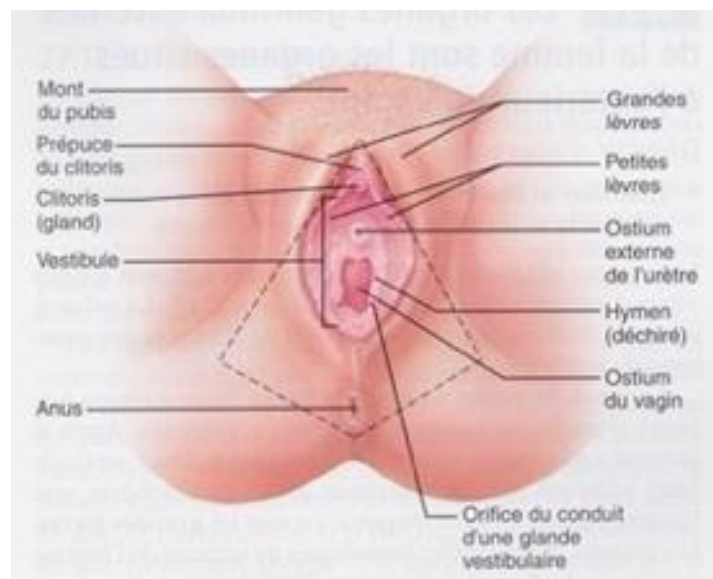


Figure 1 - Organes génitaux externes (vulve) de la femme (4)

1.1.2. L'appareil reproducteur féminin interne

L'appareil reproducteur féminin interne (Figure 2) comprend les organes suivants (1)(2)(4) :

- Le vagin, qui est un conduit fibro-musculaire qui s'ouvre dans le vestibule et se prolonge jusqu'à l'utérus. Le vagin est le réceptacle du pénis lors de l'acte sexuel et il sert de passage au flux menstruel, ainsi qu'à l'enfant lors de l'accouchement.
- L'utérus, qui est un organe musculaire composé du col utérin, du corps et du fond situé au-dessus de l'orifice de chaque trompe utérine. La paroi utérine est constituée de 3 couches tissulaires, de l'extérieur vers l'intérieur : la séreuse péritonéale, le myomètre et l'endomètre. Le myomètre est constitué de fibres musculaires lisses. L'endomètre est un épithélium richement vascularisé et

possédant de nombreuses glandes endométriales. Il est constitué de deux couches :

- la couche fonctionnelle qui tapisse la cavité utérine et qui évolue en réponse aux hormones ovariennes. Elle tapisse la cavité utérine et disparaît à chaque menstruation.
 - la couche basale, contre le myomètre, qui permet le renouvellement de la couche fonctionnelle à chaque cycle.
- Les trompes, qui sont également appelées trompes de Fallope et qui sont situées de part et d'autre de l'utérus. Elles sont composées de 3 parties : l'isthme qui se fixe sur l'utérus, l'ampoule qui est la partie la plus médiane et le pavillon ou infundibulum qui est proche de l'ovaire. L'extrémité de chaque trompe a des projections en forme de doigts, appelées franges. Les trompes ont pour fonction de propulser l'ovocyte secondaire vers l'utérus par péristaltisme et mouvements ciliaires.
 - Les ovaires, qui sont les gonades féminines. Ce sont des glandes produisant les ovocytes secondaires et des hormones incluant, les hormones sexuelles (les œstrogènes et la progestérone), mais aussi l'inhibine et la relaxine. Chacun des ovaires est situé de part et d'autre de l'utérus et est relié à celui-ci par le ligament ovarien. Ils sont constitués de deux couches tissulaires :
 - la médullaire qui est située au centre de l'ovaire. Elle est constituée de tissu fibreux et contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des nerfs
 - le cortex qui entoure la médullaire. Il contient tous les stades de développement des follicules.

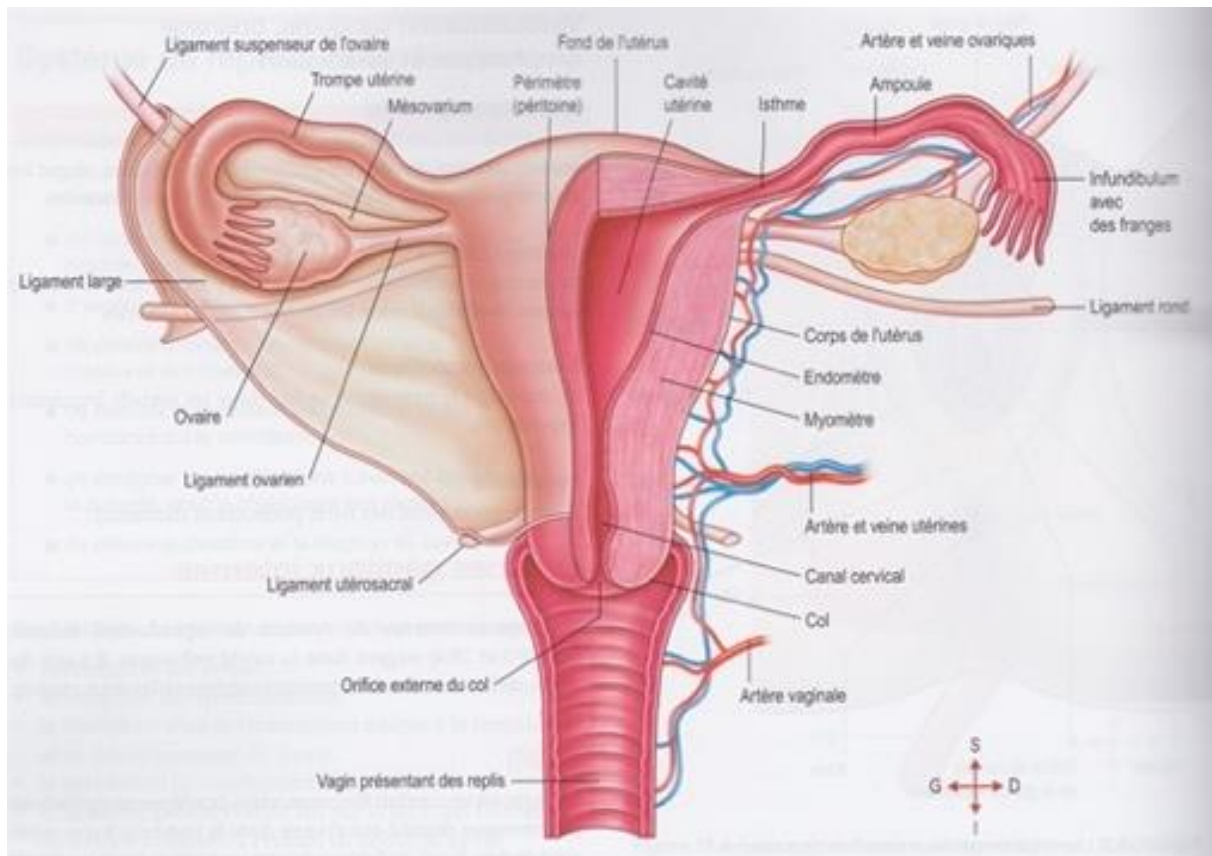


Figure 2 - Les organes de reproduction de la femme dans le pelvis (2)

1.2. Le cycle ovarien

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation. Pour ce faire, des événements concomitants ont lieu au niveau de l'ovaire et au niveau utérin (5). Chez la femme, la durée du cycle menstruel est de 24 à 36 jours (1). Le cycle ovarien correspond à la série d'évènements survenant dans l'ovaire, avant et après la maturation de l'ovocyte. On distingue 3 étapes de ce cycle ovarien :

- La phase folliculaire, qui correspond au développement et à la maturation des follicules.
- L'ovulation, qui correspond à l'expulsion de l'ovule en dehors de l'ovaire.
- La phase lutéale, qui est caractérisée par l'évolution du follicule mature en corps jaune.

1.2.1. La phase folliculaire

La formation des ovocytes aussi appelée ovogenèse, débute bien avant la puberté. En effet, celle-ci commence au stade fœtal, au cours du cinquième mois de gestation, par la multiplication des cellules germinales primordiales en ovogonies par un processus de mitose. On estime à 6 à 7 millions le nombre d'ovogonies à ce stade (6). Puis par un processus appelé méiose, seules quelques ovogonies se différencieront en ovocytes primaires. Cette méiose n'est pas terminée à ce stade, la différenciation complète aura lieu à l'âge adulte, pendant chaque cycle menstruel. Les ovogonies non différenciées dégèneront par un processus appelé atrésie. Les ovocytes primaires sont entourés d'une couche de cellules folliculaires et forment ainsi les follicules primordiaux qui seraient entre 200 000 et 2 000 000 à la naissance (1). Entre la naissance et la puberté, un nouveau phénomène d'atrésie a lieu et on estime que seulement 40 000 follicules primordiaux seront présents à la puberté et seulement 400 de ces follicules se développeront jusqu'à l'ovulation (1). C'est donc à la puberté que reprend l'ovogenèse où chaque mois, jusqu'à la ménopause, quelques follicules primordiaux se développent et deviennent des follicules primaires. C'est à ce stade que débute la phase folliculaire.

Le follicule primaire (ou primordial) est composé d'un ovocyte primaire, et de cellules granuleuses, d'abord agencées en une couche unique (Figure 3a). A un stade de maturation folliculaire plus tardif, les cellules granuleuses s'organisent en plusieurs couches, formant la granulosa (Figure 3b). Entre l'ovocyte primaire et les cellules de la granulosa, on retrouve la zone pellucide qui est constituée de glycoprotéines. Les cellules de la granulosa reposent sur une membrane basale, entourée elle-même de cellules stromales qui forment la thèque folliculaire.

Le follicule primaire poursuit sa maturation pour former le follicule secondaire (Figure 3c). Les cellules de la thèque folliculaire se divisent en deux couches : la thèque externe constituée de fibres de collagènes et de cellules stromales et la thèque interne constituée de cellules cubiques vascularisées (1). Les cellules de la granuleuse quant à elles se multiplient et sécrètent du liquide folliculaire formant une cavité, appelée l'antra. Les cellules de la thèque interne interagissent avec les cellules de la granuleuse pour produire des œstrogènes. Les cellules de la granuleuse les plus proches de l'ovocyte sont appelées la corona radiata.

Enfin, le follicule secondaire peut éventuellement évoluer en follicule mature aussi appelé follicule de De Graaf (1)(5)(6). Un seul follicule secondaire maturera en follicule

de De Graaf par cycle menstruel. Il est caractérisé par une antra dont le volume a augmenté, par un ovocyte primaire et la croissance et la différenciation des couches de cellules qui l'entourent (Figure 3d). En effet à cette étape, le follicule atteint son volume maximal d'environ 2 cm. Juste avant l'ovulation, l'ovocyte primaire reprend sa méiose pour se différencier en ovocyte secondaire.

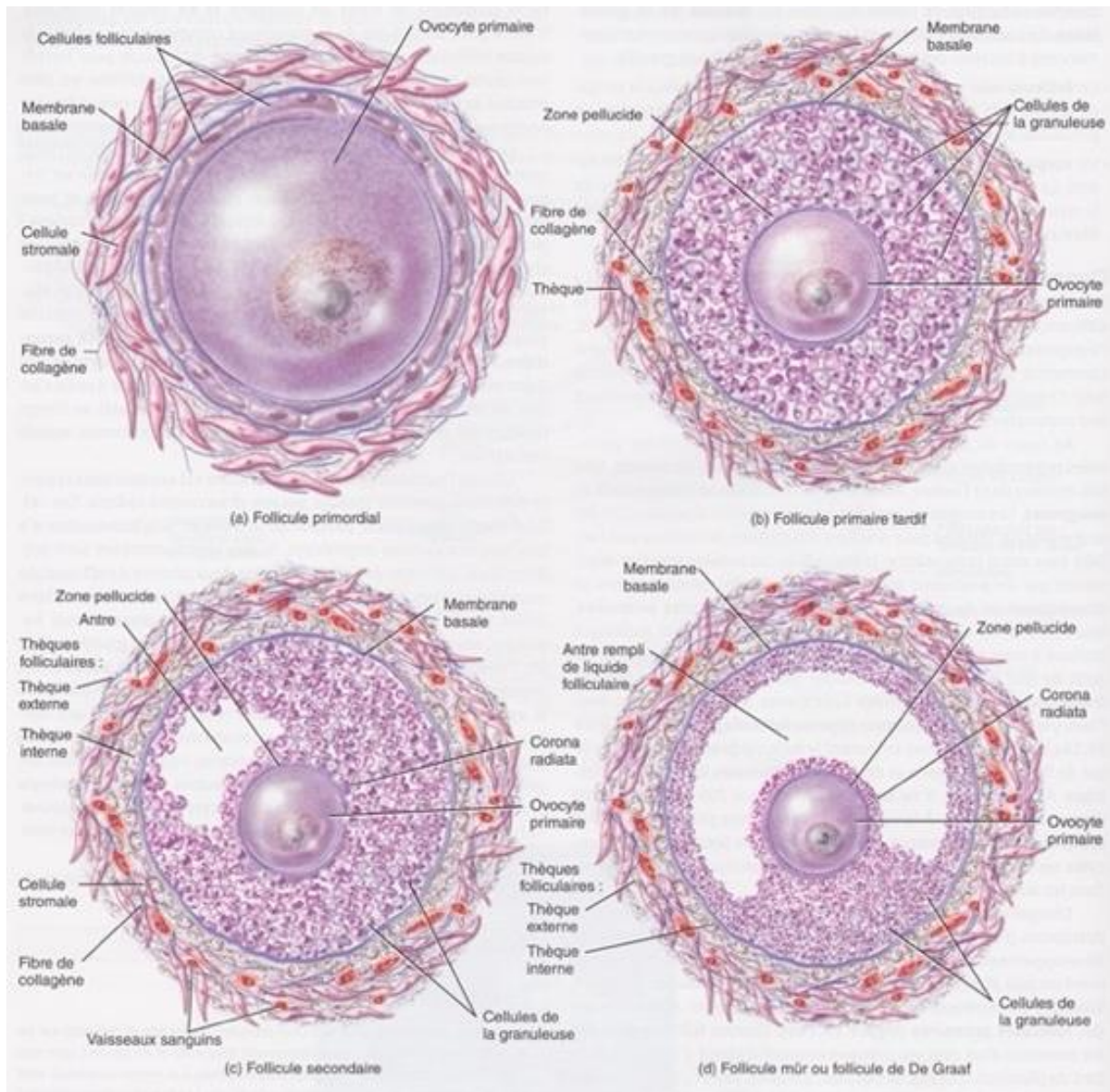


Figure 3 - Le follicule ovarien à chaque stade développement (1).

1.2.2. L'ovulation

Une fois par mois, un seul des deux ovaires voit maturer un follicule de De Graaf. Au moment de l'ovulation, le follicule mature se positionne à la surface de l'ovaire. Le follicule se rompt libérant ainsi l'ovocyte secondaire (ou ovule) entouré de la zone pellucide et de la corona radiata dans la cavité pelvienne. Il est ensuite capté par le

pavillon de la trompe et migre dans une trompe de Fallope, où il y aura ou non fécondation.

1.2.3. La phase lutéale

Une fois l'ovocyte secondaire éjecté, le follicule mûr s'écrase sur lui-même et les cellules de la thèque interne et de la granulosa se mélangent grâce à un processus qui s'appelle la lutéinisation, donnant ainsi le corps jaune (1). Ce corps jaune sécrète de la progestérone, des œstrogènes, de la relaxine et de l'inhibine. L'évolution du corps jaune dépend de la fécondation, ou non de l'ovule. En effet, si l'ovule libéré n'est pas fécondé, il va dégénérer au bout de 14 jours. Il ne sécrètera plus d'hormones et donnera un corps blanc. En revanche, si l'ovule est fécondé et qu'il s'implante ensuite dans la muqueuse utérine, le corps jaune va continuer de se développer et sécréter d'autant plus de progestérone et d'œstrogènes. Ceci est permis grâce à une hormone sécrétée par l'embryon : la hCG (hormone gonadotrope chorionique) qui va stimuler la sécrétion d'hormones par le corps jaune. Le corps jaune continuera alors à sécréter de la progestérone, des œstrogènes et de la relaxine jusqu'à la formation du placenta qui prendra le relai. La relaxine joue un rôle uniquement en cas de fécondation puisqu'elle permet la relaxation de l'utérus, des ligaments pelviens et de la symphyse pubienne pour préparer l'embryon à sa nidification.

1.3. Le cycle utérin

Le cycle utérin correspond aux événements qui impliquent des modifications de l'endomètre afin de le préparer à la nidation de l'ovule fécondé. Il dure, comme le cycle ovarien entre 24 et 36 jours et se divise en 3 phases : la phase menstruelle, la phase proliférative et la phase sécrétoire (1).

1.3.1. La phase proliférative

La phase proliférative fait suite à la phase menstruelle pendant laquelle l'endomètre desquame. C'est donc durant cette phase que l'endomètre et les vaisseaux vont se réparer et se développer à nouveau grâce à l'angiogenèse (processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants). A la fin de la phase proliférative l'endomètre mesure entre 4 et 10 mm d'épaisseur (1). Cette phase est concomitante à la phase folliculaire au niveau ovarien et dure jusqu'à l'ovulation.

C'est d'ailleurs grâce à la sécrétion d'œstrogènes par le follicule en croissance que l'épaississement de l'endomètre a lieu. La phase proliférative a une durée variable comprise entre 6 et 13 jours.

1.3.2. La phase sécrétoire

Une fois que l'ovulation a eu lieu, la phase sécrétoire, aussi appelée phase progestative, commence. Cette phase est concomitante à la phase lutéale au niveau de l'ovaire et dure 14 jours pour un cycle de 28 jours. C'est durant la phase sécrétoire que l'endomètre se différencie. On va donc observer la croissance et l'enroulement des glandes endométriales, ainsi que la vascularisation et l'épaississement de l'endomètre superficiel. A la fin de la phase sécrétoire, l'endomètre peut atteindre entre 12 et 18 mm d'épaisseur (1). Les glandes endométriales sécrètent du glycogène qui aura pour but de nourrir l'embryon s'il y a fécondation et donc nidation de l'embryon dans l'endomètre.

1.3.3. La phase menstruelle

La phase menstruelle dure entre 5 et 7 jours et elle est concomitante avec la fin de la phase lutéale et le début de la phase folliculaire, au niveau de l'ovaire (1)(6). Elle correspond aux règles ou menstruations, qui n'ont lieu uniquement qu'en cas d'absence de fécondation de l'ovule. C'est durant cette phase que l'endomètre desquame et provoque des saignements. La desquamation de l'endomètre est due non seulement à la baisse de concentration des hormones ovariennes, mais est également due à la production de prostaglandines par les cellules endométriales grâce à la chute des concentrations de progestérone. En effet, certaines prostaglandines causent la vasoconstriction des vaisseaux de l'endomètre, qui se retrouvent privés de sang et donc d'O₂, ce qui entraîne leur dégénérescence. Les prostaglandines ont également un effet sur le myomètre en provoquant des contractions rythmiques afin de faciliter l'expulsion des débris d'endomètre et du sang en dehors de la cavité utérine et du vagin. A la fin des menstruations seule la couche basale de l'endomètre persiste, c'est donc à cette phase que l'endomètre est le plus fin, mesurant alors entre 2 et 5 mm d'épaisseur (1). On estime que la perte de sang et de débris d'endomètre représente entre 50 et 150 ml (1)(6).

1.4. La régulation hormonale du cycle menstruel

Les cycles ovarien et utérin précédemment décrits sont sous l'influence d'une régulation hormonale complexe. Ces hormones sont principalement sécrétées par l'axe hypothalamo-hypophysaire et par le follicule ovarien en développement puis par le corps jaune (Figure 4). Dans un premier temps, l'hypothalamus sécrète de manière pulsatile la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), aussi appelée gonadolibérine. Dans un second temps, cette GnRH stimule la sécrétion par l'antéhypophyse de deux hormones, aussi appelées gonadotrophines par l'antéhypophyse : la LH (Hormone Lutéinisante) et la FSH (Hormone Folliculo-Stimulante). La LH et la FSH vont ensuite agir au niveau de l'ovaire et joueront un rôle différent en fonction de la phase du cycle. Au cours de la phase folliculaire, ces hormones augmentent notamment la synthèse et la libération d'œstrogènes par le follicule en développement. Au cours de la phase lutéale, la LH stimule également la synthèse et la libération d'œstrogènes, de progestérone, de relaxine et d'inhibine par le corps jaune au cours de la phase lutéale.

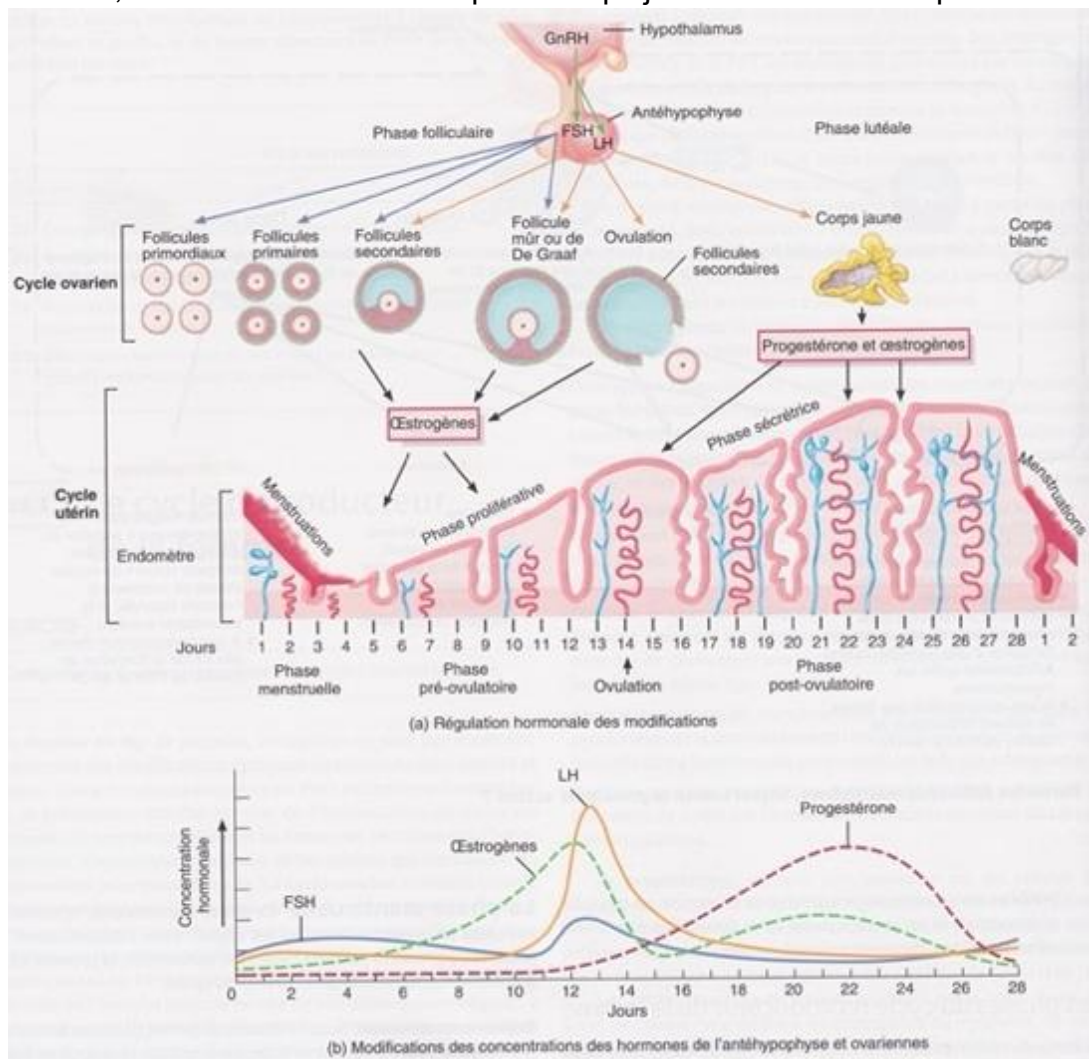


Figure 4 - Résumé des cycles ovarien et utérin et de leur régulation hormonale (1)

1.4.1. La régulation hormonale pré-ovulatoire

1.4.1.1. La régulation hormonale pendant la phase folliculaire

Durant la phase folliculaire, on observe une diminution de la concentration de FSH, une légère augmentation de la concentration de LH et une augmentation progressive de la concentration d'œstrogènes dans le plasma (en lien avec la croissance du follicule) (Figure 4)(6). La LH et la FSH permettent le développement folliculaire au niveau de l'ovaire (6):

- La FSH sécrétée par l'antéhypophyse favorise le développement de follicules primordiaux en follicules primaires, puis en follicules secondaire. En effet, la FSH stimule la prolifération des cellules de la granulosa et la sécrétion de liquide folliculaire à l'origine de la formation de l'antra.
- La LH agit sur les cellules de la thèque interne en stimulant la sécrétion d'androgènes. Ces androgènes sont des précurseurs d'œstrogènes. Sous l'influence de la FSH, ils sont captés par les cellules de la granulosa et convertis en œstrogènes. Les 3 œstrogènes naturels sont l'estradiol, l'estriol et l'estrone, l'œstradiol étant le plus puissant des trois (4).

Les œstrogènes seront alors sécrétés en partie dans le liquide folliculaire et participent, avec la FSH, au développement de la granulosa.

A faible concentration, les œstrogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ils inhibent ainsi la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus, ce qui induit une inhibition de la sécrétion de LH et de FSH par l'antéhypophyse (6) (Figure 5). Les œstrogènes exercent également un rétrocontrôle négatif sur les cellules sécrétrices de FSH de l'antéhypophyse, en diminuant leur réponse à la GnRH. La sécrétion par l'antéhypophyse de FSH est inhibée par une autre hormone sécrétée par les cellules folliculaires : l'inhibine. Contrairement à la FSH, la sécrétion de LH augmente progressivement durant la phase folliculaire, malgré l'inhibition de la sécrétion de la GnRH. En effet, les œstrogènes seuls ne peuvent pas inhiber la sécrétion de LH. Ce n'est que sous l'action combinée des œstrogènes et de la progestérone que la sécrétion de LH peut être inhibée (6).

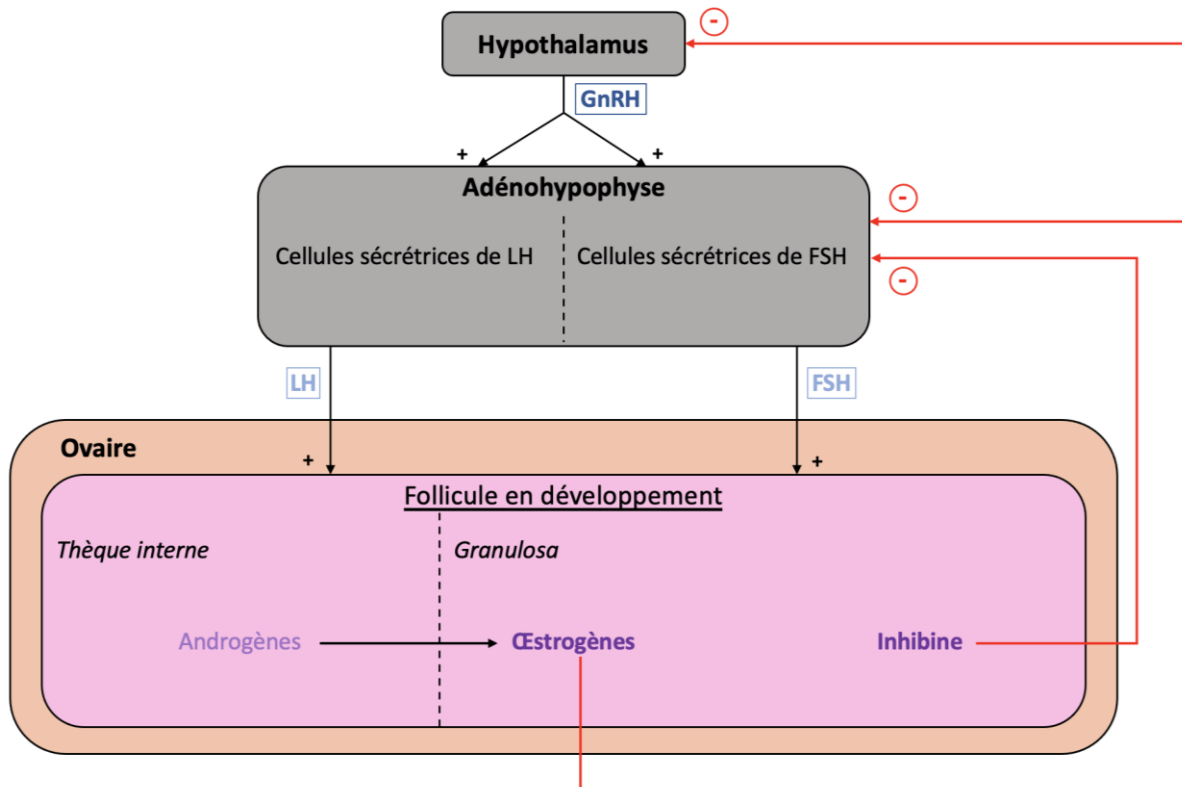


Figure 5 - Rétrocontrôle négatif de la sécrétion des gonadotrophines pendant la phase folliculaire (inspiré de (6))

1.4.1.2. La régulation hormonale de la phase proliférative

Durant la phase proliférative, les œstrogènes sécrétés par les cellules de la granulosa (au niveau de l'ovaire) stimulent la réparation et la croissance de l'endomètre à la suite de la phase menstruelle (1).

1.4.2. La régulation hormonale de l'ovulation

Au moment de l'ovulation, on observe un pic d'œstrogènes qui induit un pic de LH et un léger pic de FSH (Figure 4) (6). Ce pic de LH est induit par une rétroaction positive des œstrogènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 6). En effet, à la fin de la phase folliculaire, le follicule est mûr et la concentration plasmatique d'œstrogènes est à son maximum. Les œstrogènes vont donc stimuler la sécrétion de GnRH, ce qui va stimuler la sécrétion de FSH et de LH, mais aussi augmenter la sensibilité à la GnRH des cellules sécrétrice de LH de l'antéhypophyse. Dans le même temps l'inhibine exerce toujours son action sur l'antéhypophyse, en diminuant la sécrétion de FSH. Au niveau de l'ovaire, la LH agit directement sur le follicule en provoquant la rupture du follicule mûr et donc la libération de l'ovule.

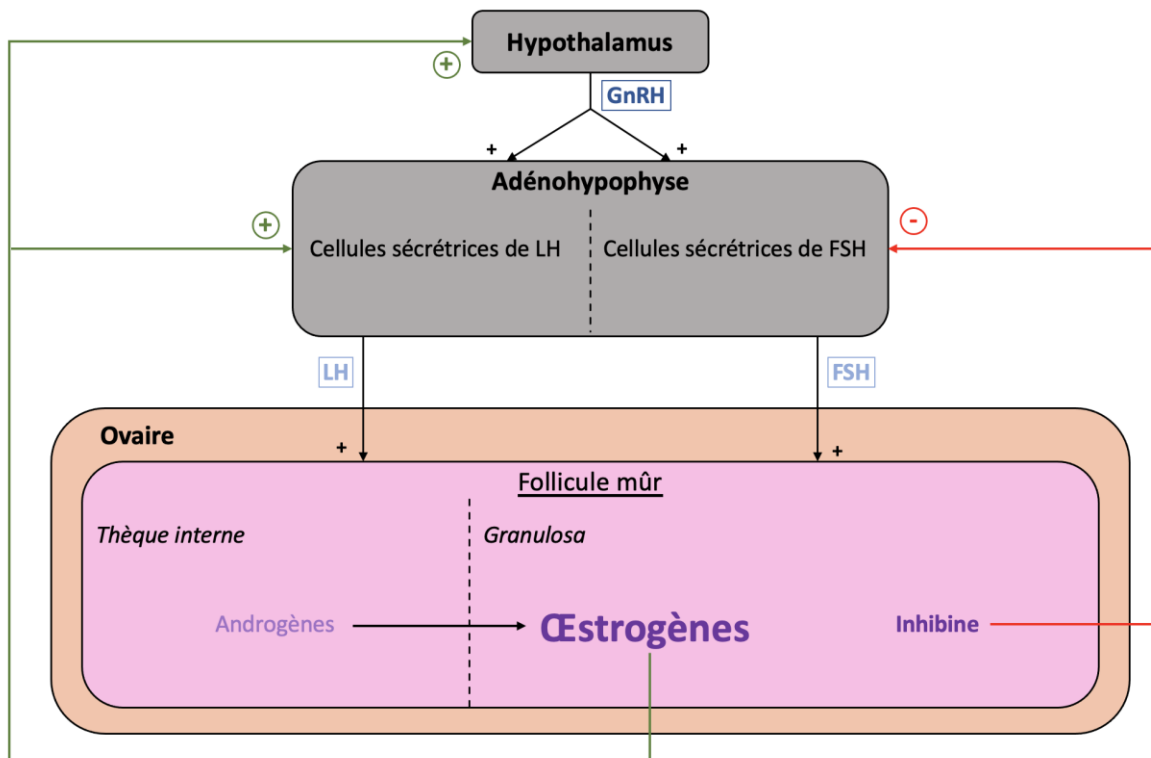


Figure 6 - Contrôle du pic de LH au moment de l'ovulation (inspiré de (6))

1.4.3. La régulation hormonale post-ovulatoire

1.4.3.1. La régulation hormonale durant la phase lutéale

Durant la phase lutéale, les concentrations de LH et FSH diminuent progressivement alors que les concentrations d'œstrogènes et progestérones augmentent (Figure 4). Au niveau de l'ovaire, la LH permet la différenciation des cellules folliculaires en cellules lutéales après l'ovulation, donnant ainsi naissance au corps jaune. La LH favorise également la persistance de ce corps jaune, jusqu'à la fin de la phase lutéale. Le corps jaune quant à lui, sécrète des œstrogènes, de la progestérone et de l'inhibine. Ces 3 hormones exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, en inhibant la sécrétion de FSH et LH (Figure 7) (1).

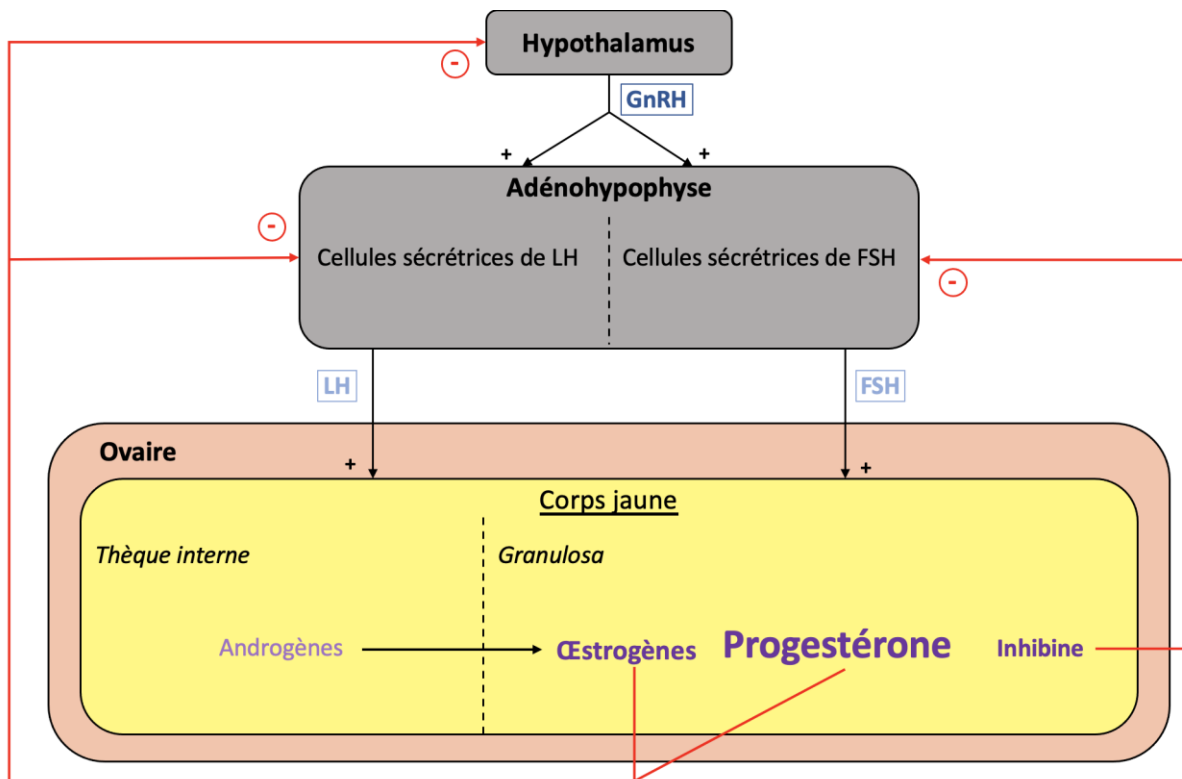


Figure 7 - Rétrocontrôle pendant la phase lutéale (inspiré de (6))

En l'absence de fécondation de l'ovule, la chute de la concentration de LH induit la dégénérescence du corps jaune, qui sécrète alors de moins en moins d'œstrogènes et de progestérone. Ces dernières n'exercent plus leur rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et les taux de GnRH, FSH et LH peuvent alors augmenter progressivement afin d'amorcer un nouveau cycle (1).

1.4.3.2. La régulation hormonale des phase sécrétrices et menstruelles

Pendant la phase sécrétrice de l'utérus, les œstrogènes et la progestérone induisent la croissance et l'enroulement des glandes endométriales, la vascularisation et l'épaississement de l'endomètre superficiel. La phase menstruelle est provoquée lorsque la concentration des œstrogènes et de la progestérone est la plus basse à la suite de la dégénérescence du corps jaune.

2. Les troubles du cycle menstruel

Un trouble est « une perturbation dans l'accomplissement d'une fonction physique ou psychique, pouvant se manifester au niveau d'un appareil, d'un organe ou d'un tissu » (7). Cette définition ne fait pas intervenir la notion de « santé » contrairement à la définition d'une maladie qui est une « altération de la santé, des fonctions des êtres vivants (animaux et végétaux), en particulier quand la cause est connue (par opposition à syndrome) » (8).

Il existe 4 troubles du cycle menstruel :

- l'aménorrhée
- la dysménorrhée
- les saignements utérins anormaux (SUA)
- le syndrome prémenstruel (SPM)

Chacun de ces troubles sera décrit dans cette partie.

2.1. L'aménorrhée secondaire

2.1.1. Définition

L'aménorrhée correspond à l'absence de règles. L'aménorrhée peut être physiologique dans le cas d'une grossesse, mais lorsque celle-ci est pathologique, on distingue l'aménorrhée primaire et l'aménorrhée secondaire.

L'aménorrhée primaire est définie comme l'absence de règles à l'âge de 16 ans, avec ou sans développement pubertaire (9). Les règles n'ont donc jamais eu lieu. L'aménorrhée primaire ne sera pas traitée dans ce travail de synthèse car cette thèse porte sur les troubles du cycle menstruel chez la femme réglée spontanément.

L'aménorrhée secondaire est définie comme une absence de règles supérieure à 3 mois chez une femme préalablement réglée (9). La principale conséquence de l'aménorrhée est l'infertilité.

2.1.2. Symptômes

Les symptômes de l'aménorrhée sont essentiellement l'absence de menstruation. Les autres symptômes sont fonction de l'étiologie responsable de l'aménorrhée secondaire.

2.1.3. Épidémiologie

Il existe peu d'études épidémiologiques sur l'aménorrhée secondaire. En effet, les études épidémiologiques portent généralement sur une étiologie responsable d'aménorrhée. Cependant, une revue systématique de la littérature portant sur l'épidémiologie des troubles du cycle menstruel dans les pays à hauts revenus a permis d'estimer que l'aménorrhée toucherait entre 5 et 13% de la population mondiale (10).

2.1.4. Étiologies et physiopathologie

Les étiologies de l'aménorrhée secondaire peuvent être classées en fonction des dosages hormonaux permettant leur diagnostic :

- L'insuffisance ovarienne prématurée révélée par un hypogonadisme hypergonadotrope
- L'insuffisance gonadotrope acquise révélée par un hypogonadisme hypogonadotrope. Les pathologies responsables sont notamment l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle et les tumeurs hypothalamo-hypophysaires
- L'aménorrhée hypothalamo-hypophysaire secondaire à une hyperprolactinémie. Elle est principalement causée par des tumeurs hypothalamo-hypophysaires
- L'aménorrhée associée à une hyperandrogénie, dont les principales pathologies sont le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), le bloc en 21-hydroxylase et des tumeurs.

2.1.4.1. L'insuffisance ovarienne prématurée

L'insuffisance ovarienne prématurée se définit par un hypogonadisme hypergonadotrope, c'est-à-dire que la sécrétion ovarienne d'œstrogènes est inférieure

à la normale et que l'axe hypothalamo-hypophysaire sécrète de la FSH et de LH en excès pour compenser. L'insuffisance ovarienne est due à un dysfonctionnement ovarien et on la qualifie de prématurée lorsqu'elle est observée chez une femme de moins de 40 ans. La prévalence est de 1 à 2% et les causes sont multiples (11) :

- anomalies génétiques telles que le syndrome de Turner et le syndrome de l'X fragile
- maladies auto-immunes impliquant la glande thyroïde ou les glandes surrénales (par exemple la Maladie d'Addison)
- atteintes ovariennes iatrogènes à la suite d'une chirurgie ovarienne, d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie
- influence de facteurs environnementaux tels que le tabac ou les perturbateurs endocriniens

Cependant dans 70 à 90% des cas, l'insuffisance ovarienne prématurée est idiopathique : la cause est inconnue (11).

2.1.4.2. L'insuffisance gonadotrope acquise

Le mécanisme physiologique responsable de l'insuffisance gonadotrope met en jeu l'axe hypothalamus-hypophyse-ovaire. En effet, dans le cadre d'une insuffisance gonadotrope, la sécrétion de GnRH est supprimée, ce qui altère la pulsatilité de la LH, donc les taux de LH et FSH sont diminués. La LH et la FSH étant diminuées, le développement folliculaire ainsi que la production d'œstrogènes sont également diminués, ce qui a pour conséquence l'absence d'ovulation.

Plusieurs étiologies causent une insuffisance gonadotrope tels que le stress psychologique, les troubles de l'alimentation, la perte de poids et l'exercice excessif (12). Ces causes organiques sont regroupées sous le terme d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle. Certaines tumeurs hypothalamo-hypophysaires peuvent également être responsables d'une insuffisance gonadotrope acquise (12).

2.1.4.2.1. L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF)

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) représente 15 à 40% des aménorrhées secondaires (13). Le mécanisme physiopathologique de l'AHF implique deux axes endocriniens : l'hypothalamo-hypophyso-surrénalien et l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (13).

Le fonctionnement normal de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est le suivant (14) : l'hypothalamus libère de la corticolibérine qui agit au niveau de l'hypophyse afin de stimuler la sécrétion d'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone) par cette dernière. Puis l'ACTH va stimuler la sécrétion par les glandes surrénales, de glucocorticoïdes tel que le cortisol ou l'adrénaline. Comme pour l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est régulé par des rétroactions positives et négatives.

Dans le cas de l'AHF, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est suractivé et inhibe l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien (14)(15). En effet, la suractivation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien provoque une augmentation de la production des hormones (corticolibérine, ACTH et cortisol) de cet axe. Or, il a été démontré que ces hormones avaient un effet inhibiteur sur la reproduction et notamment sur l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Une diminution d'autres hormones ou médiateurs a été observée chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique et qui pourrait avoir un rôle à jouer dans ce trouble. C'est le cas notamment de la leptine, une hormone sécrétée par les adipocytes, pour laquelle des études ont montré qu'un traitement par la rhleptine (leptine humaine recombinante méthionylée) chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique était concluant (14). L'insuline pourrait également être impliquée, puisqu'il a été démontré que l'insuline module l'axe hypothalamus-hypophyse-ovaires et que des taux d'insuline faibles ou fonctionnellement faibles peuvent être un médiateur de l'infertilité (14). Enfin, la concentration de la kisspeptine serait diminuée en fonction de l'état métabolique de l'organisme et du stress, tant aigu que chronique (13). La kisspeptine est une hormone produite dans l'hypothalamus qui joue un rôle clé dans la stimulation directe et la libération de la GnRH. Le stress induirait donc une diminution de cette dernière qui aurait pour conséquence une diminution de la sécrétion de GnRH.

2.1.4.2.2. Les tumeurs hypothalamo-hypophysaires

Les principales tumeurs causant une insuffisance gonadotrope sont les méningiomes, les adénomes hypophysaires gonadotropes, et les craniopharyngiomes (16). Ces tumeurs sont situées dans la région de la base du crâne et la plupart du temps sont d'évolution lente et bénignes. Les méningiomes sont les tumeurs primaires les plus fréquentes chez l'adulte avec une incidence estimée dans la population mondiale entre

1,28 et 7,80 pour 100 000 personnes années (17). Les adénomes hypophysaires auraient une incidence de 5,8 pour 100 000 personnes années (18) et les craniopharyngiomes ont une incidence de 0,13 pour 100 000 personnes années (19). Les adénomes sont des tumeurs qui touchent les cellules glandulaires, c'est-à-dire les cellules qui sécrètent des substances comme du mucus, des hormones et des liquides lubrifiants (20). Les adénomes hypophysaires gonadotropes sont des adénomes que l'on qualifie de « cliniquement non fonctionnels », c'est-à-dire qu'ils ne sécrètent pas d'hormones (21).

Les méningiomes sont des tumeurs qui touchent les méninges. Les méninges se composent de 3 membranes qui recouvrent le cerveau et la moëlle épinière, de l'intérieur vers l'extérieur : la pie-mère, l'arachnoïde et la dure mère (20). Dans le cas des méningiomes, les tumeurs proviennent des cellules progénitrices de la couche arachnoïde (19).

Les craniopharyngiomes sont des tumeurs épithéliales situées au niveau de la selle turcique (structure osseuse dans laquelle est contenue l'hypophyse) et de la région supra-sellaire (région sur la ligne médiane du crâne, à la hauteur de la racine du nez) (19). Ces tumeurs touchent les cellules épithéliales d'un vestige embryonnaire appelé la poche de Rathke.

L'insuffisance gonadotrope peut être l'un des symptômes retrouvés chez les patients présentant ces tumeurs. Elle est causée par un effet de compression par la tumeur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire diminuant la sécrétion des hormones produites par ce dernier et conduisant à terme à une aménorrhée (19).

2.1.4.3. L'aménorrhée hypothalamo-hypophysaire secondaire à une hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est définie par une augmentation de la concentration plasmatique de prolactine au-delà de la limite supérieure des valeurs mesurées dans population normale, celle-ci variant selon les méthodes utilisées, de 15 à 25 ng/ml (22).

La prolactine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Sa synthèse et sa sécrétion sont soumises à une régulation négative par la dopamine d'origine hypothalamique. Son rôle principal est d'induire et de maintenir la lactation, elle est donc sécrétée en grande quantité après l'accouchement (23). Elle est également présente en l'absence de grossesse, en moindre quantité.

L'hyperprolactinémie induit une aménorrhée en inhibant la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus, ayant pour conséquence une diminution des pulses de LH et *in fine* l'absence d'ovulation (23).

L'aménorrhée hypothalamo-hypophysaire secondaire à une hyperprolactinémie peut être due :

- à la présence d'adénomes hypophysaires sécréteurs de prolactine (appelés prolactinomes) ou de tumeurs hypothalamo-hypophysaires (macro-adénomes hypophysaires, craniopharyngiomes et méningiomes). Ces tumeurs peuvent comprimer la tige hypophysaire (reliant l'hypothalamus à l'hypophyse) et provoquer une hyperprolactinémie de déconnexion. Cette compression va empêcher la dopamine hypothalamique d'exercer son effet inhibiteur sur les cellules lactotropes hypophysaire (13)(24).
- à la prise de médicaments possédant des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type 2, tels que certains neuroleptiques ou antiémétiques (25). Ces antagonistes des récepteurs D2 vont empêcher la dopamine endogène de s'y fixer, entraînant alors une levée du frein inhibiteur dopaminergique en faveur de la production de prolactine par les cellules lactotropes (26).

2.1.4.4. Les aménorrhées secondaires associées à une hyperandrogénie

L'hyperandrogénie est définie comme une concentration excessive d'androgènes dans le sang. Elle est liée à une sécrétion excessive d'androgènes provenant de l'ovaire et des glandes surrénales.

Trois étiologies principales sont responsables d'une aménorrhée secondaire associée à une hyperandrogénie : le syndrome des ovaires polykystiques, le bloc en 21-hydroxylase et les tumeurs virilisantes de l'ovaire et de la surrénale.

2.1.4.4.1. Le syndrome des ovaires polykystique (SOPK)

Le SOPK a une incidence pouvant aller jusqu'à 20% de la population mondiale, ce qui fait de cette pathologie la première endocrinopathie chez la femme jeune en âge de procréer (27).

Les symptômes du SOPK sont les troubles du cycle menstruel, les manifestations cliniques d'une hyperandrogénie et une infertilité. Les troubles menstruels couramment observés dans le SOPK comprennent des saignements utérins anormaux avec pour symptôme des saignements peu fréquents et pouvant être prolongés quand ils ont lieu, ainsi qu'une aménorrhée. Cependant, 30 % des femmes atteintes du SOPK ont des règles normales. Les principales manifestations cliniques de l'hyperandrogénie sont l'hirsutisme, c'est-à-dire un développement excessif du système pileux (retrouvé chez 70% des femmes atteintes de SOPK) et l'acné (marqueur moins spécifique, puisque retrouvé chez environ 15 à 30% des femmes atteintes de SOPK) (28).

Bien que la physiopathologie du SOPK ne soit pas totalement élucidée, il semble que l'hyperandrogénie soit à l'origine de ce syndrome (13). Cette hyperandrogénie résulte d'une production excessive d'androgènes par les cellules de la thèque des follicules. Plusieurs facteurs intra et extra ovariens seraient responsables de cette production excessive :

- Au niveau ovarien, l'hyperandrogénie serait due à une activité excessive de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse et en particulier le cytochrome P450 17A1 (CYP17A1) au sein des cellules thécales (29).
- Au niveau extra-ovariens, la LH et l'insuline seraient à l'origine de l'hyperandrogénie :
 - La LH stimule directement la sécrétion d'androgènes ovariens par les cellules thécales. Les femmes atteintes du SOPK ont montré une accélération des pulses de LH et une augmentation du ratio LH/FSH résultant probablement d'une accélération des pulses de GnRH au niveau de l'hypothalamus (30). De plus, il a été démontré que les cellules de la thèque des follicules chez les patientes atteintes de SOPK exprimaient de manière excessive les récepteurs à la LH (30). Ces deux éléments participeraient donc à la production excessive d'androgènes ovariens.
 - L'insuline aurait également un impact sur l'hyperandrogénie puisqu'elle stimule directement la production d'androgènes par les cellules thécales et indirectement par le biais d'une stimulation de la sécrétion hypophysaire de LH. L'hyperinsulinisme est d'ailleurs retrouvé chez 50 à 70% des femmes atteintes de SOPK (28). Il s'agit d'un hyperinsulinisme compensatoire associé à une insulino-résistance.

La physiopathologie du SOPK est également caractérisée par 2 troubles de la folliculogénèse : l'excès de la croissance folliculaire et le défaut de sélection du follicule dominant. En effet, le phénotype ovarien du SOPK se caractérise par des ovaires hypertrophiés à l'intérieur desquels se trouvent des follicules en croissance plus nombreux que chez les femmes qui ne sont pas atteintes de ce syndrome. La croissance de ces follicules s'arrête prématurément au stade de follicule antral de 5 à 8 mm. Cet arrêt de la croissance folliculaire serait dû l'hyperandrogénie qui induirait une diminution de l'atresie des follicules (30).

Trois hormones seraient impliquées dans le défaut de sélection du follicule dominant : la LH, la FSH et l'AMH (Hormone Anti-Müllérienne) (30). Dans un premier temps, il semblerait que la LH agirait prématurément sur les cellules de la granulosa des follicules. En effet, certaines études évoquent une acquisition prématurée du récepteur à la LH par les cellules de la granulosa chez les patientes atteintes du SOPK (30). Ceci aurait pour conséquence une différenciation prématurée des cellules de la granulosa induisant une stagnation de la croissance folliculaire et altération de la sélection du follicule dominant. Dans un second temps, il a été observé un défaut d'action de la FSH qui pourrait être dû à un excès local d'inhibiteurs, dont l'AMH fait partie (30). Or, l'élévation transitoire de la FSH en début de phase folliculaire est indispensable à la croissance folliculaire puis à la sélection du follicule dominant. Enfin, une concentration anormalement élevée d'AMH a été identifiée chez les femmes atteintes de SOPK (27). L'AMH est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules antraux et a pour rôle d'inhiber le recrutement folliculaire. Sa concentration anormalement élevée est donc due au nombre plus important de follicules antraux ainsi qu'à l'augmentation de l'expression et de la sécrétion de cette hormone par les cellules de la granulosa.

2.1.4.4.2. Le bloc en 21-hydroxylase

Le bloc en 21-hydroxylase est une maladie génétique induisant une hyperplasie congénitale des glandes surrénales. Elle est due à une mutation du gène de la 21-hydroxylase qui a pour conséquence une diminution voire une perte totale de l'activité catalytique de l'enzyme (31).

La 21-hydroxylase intervient dans la biosynthèse des glucocorticoïdes (cortisone et corticol, par exemple) et des minéralocorticoïdes (aldostérone par exemple). Elle catalyse l'hydroxylation de la progestérone en désoxycorticostérone et l'hydroxylation de la 17α -hydroxyprogestérone (17-OHP) en désoxycortisol (Figure 8). Une altération

de son activité catalytique induit donc une accumulation de progestérone et de 17-OHP qui sont ensuite transformés en androgènes surrénaliens (androstènedione et testostérone notamment) (31).

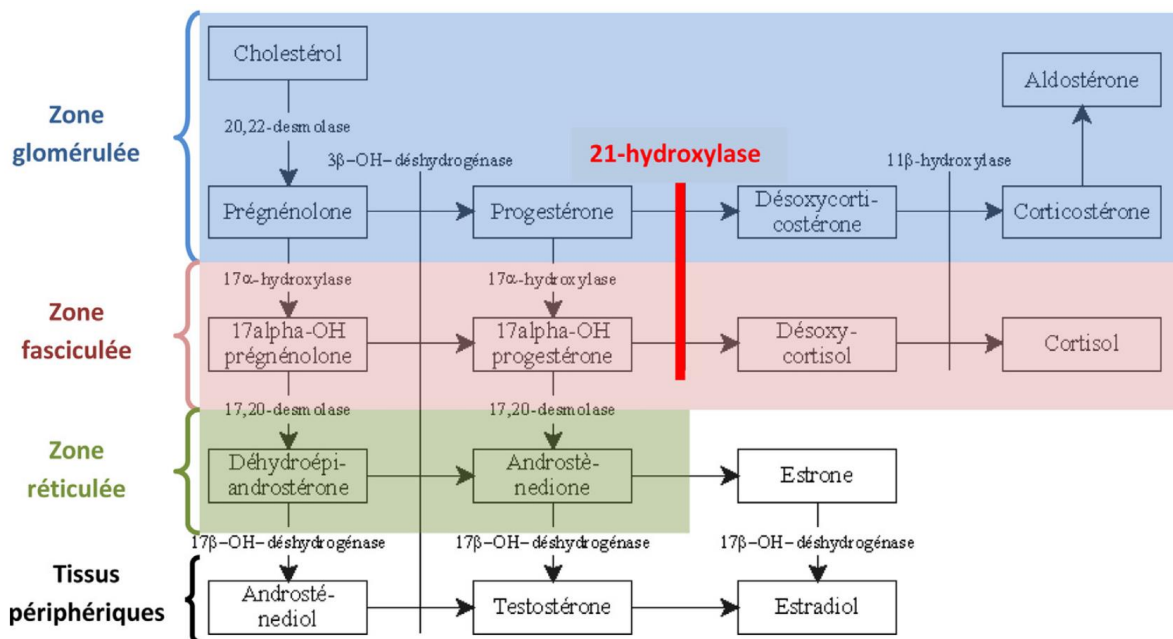


Figure 8 - La biosynthèse des stéroïdes au niveau de la glande surrénale (31)

On différencie deux formes de cette maladie : une forme dite « classique » et une forme dite « non classique » (31). La forme classique est une forme sévère de la maladie pour laquelle le bloc enzymatique est complet, c'est-à-dire que l'activité enzymatique est extrêmement réduite voire absente. Cette forme est détectée à la naissance puisqu'elle est à l'origine d'une perte de sel en période néonatale pouvant mettre en jeu le pronostic vital du nouveau-né. Dans le cas des formes non classiques, l'activité enzymatique est réduite. Cette forme peut être détectée pendant l'enfance si la patiente présente une pseudo-puberté précoce, à l'adolescence devant un tableau clinique d'hyperandrogénie voire à l'âge adulte devant une infertilité.

Les mécanismes de l'infertilité sont la conséquence, d'une part, de l'hyperandrogénie surrénalienne et, d'autre part, de l'accumulation de progestérone et accessoirement de la 17-OHP (31). Dans un premier temps, les androgènes vont avoir deux effets. Après conversion en œstrogènes, ils vont induire un déficit gonadotrope en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une partie de l'excès d'androgènes diffuserait également dans les ovaires et induirait un trouble de la folliculogénèse, proche de celui observé dans le SOPK, en agissant localement sur les récepteurs aux androgènes. Dans un second temps, la progestérone et dans une moindre mesure la 17-OHP vont activer de manière excessive et/ou prématurée les récepteurs à la progestérone à 3 niveaux. Le premier niveau est l'hypothalamus,

puisque la progestérone et ses dérivés peuvent induire un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH. Le second niveau est l'endomètre, puisque l'activation continue des récepteurs à la progestérone freine la croissance de l'endomètre induite par les œstrogènes mais induit aussi une avance de maturation endométriale qui nuit à l'implantation de l'ovocyte. Le troisième niveau est la glaire cervicale qui sécrète de manière continue une glaire plus compacte et hostile à la migration des spermatozoïdes (31).

2.1.4.4.3. Les tumeurs virilisantes de l'ovaire et de la surrénale

Les tumeurs virilisantes de l'ovaire et de la surrénale sont des tumeurs assez rares, puisque les tumeurs ovariennes virilisantes représentent 5 à 10% de l'ensemble des tumeurs ovariennes et la tumeur surrénalienne virilisante la plus fréquente est le corticosurréaliome dont la prévalence est de 2 nouveaux cas pour 1 million de sujets par an. Ces tumeurs sécrètent des androgènes (testostérone principalement) induisant une hyperandrogénie responsable de l'aménorrhée secondaire. Les principales tumeurs de l'ovaire virilisantes sont les tumeurs à cellules Sertoli-Leydig, les tumeurs à cellules stéroïdiennes, les dysgerminomes et les thécomes (32).

2.1.5. Démarche diagnostique de l'aménorrhée secondaire

2.1.5.1. Interrogatoire

Devant une aménorrhée secondaire, l'interrogatoire recherche dans un premier temps la présence d'une éventuelle grossesse. Dans un second temps, il vise à retracer l'historique gynécologique et obstétrical de la patiente et d'identifier la prise de médicaments susceptibles d'agir sur le cycle menstruel. Enfin, des questions sur le régime alimentaire, l'état psychologique ou encore la pratique d'activité sportive seront posées à la patiente (33).

2.1.5.2. Examen clinique

L'examen clinique permet de rechercher une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle. Pour ce faire, l'indice de masse corporelle (IMC) est mesuré. Si l'IMC est inférieur à 21 kg/m², il est recommandé de réaliser une enquête nutritionnelle, évaluant

la quantité de lipides ingérés et le degré d'activité physique. L'examen clinique permet également de rechercher des signes d'hyperandrogénie tels que l'acné, l'hyper-séborrhée ou encore l'hirsutisme, qui orientent le diagnostic vers le SOPK ou encore le déficit en 21-hydroxylase (34).

2.1.5.3. Dosages hormonaux

Le premier dosage à effectuer est le dosage de la hCG, qui est l'hormone sécrétée pendant la grossesse par l'embryon (Figure 9). Ceci permet donc d'éliminer la grossesse comme cause d'aménorrhée. On réalise ensuite les dosages de l'œstradiol (E2), la prolactine, les gonadotrophines (LH et FSH) et de la testostérone s'il y a suspicion d'hyperandrogénie à la suite de l'examen clinique. Les étiologies sont alors classées en 4 groupes en fonction des résultats des dosages hormonaux (Figure 9) : (34)

- FSH, LH élevées et E2 bas : hypogonadisme hypergonadotrope pouvant être dû à une insuffisance ovarienne prématurée
- FSH, LH et E2 bas : hypogonadisme hypogonadotrope qui peut être causé par une tumeur hypothalamo-hypophysaire confirmée par une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) hypophysaire, ou une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle.
- FSH, LH, E2 bas et prolactine élevée : aménorrhée due à une hyperprolactinémie pouvant être causée par la prise de médicaments tels que les neuroleptiques ou encore une tumeur. Pour confirmer la présence de prolactinome (après élimination d'une hyperprolactinémie iatrogène), on réalise une IRM hypophysaire.
- FSH, LH, E2 normaux et testostérone élevée : hyperandrogénie induite le plus souvent par un syndrome des ovaires polykystiques, un bloc en 21-hydroxylase ou une tumeur virilisante des surrénales ou des ovaires. Le SOPK est la cause majoritaire d'hyperandrogénie, mais il est recommandé de chercher à exclure dans un premier temps toute cause de tumeurs ou de bloc au 21-hydroxylase : (33)
 - Si l'hyperandrogénie est due à une tumeur ovarienne ou surrénalienne, le taux de testostérone est multiplié par 3 par rapport à la normale. Un

scanner abdominal est réalisé afin de confirmer la présence d'une tumeur surrénalienne.

- Le test pour le bloc au 21-hydroxylase consiste à doser la 17-OH progestérone, qui sera supérieure à la normale en cas de diagnostic positif
- Une échographie pelvienne est réalisée pour visualiser les ovaires et confirmer le syndrome des ovaires polykystiques. Le diagnostic est confirmé si 12 follicules antraux de 2 à 9 mm sont observés et/ou si un le volume ovarien est supérieur à 10 ml sans follicule dominant.

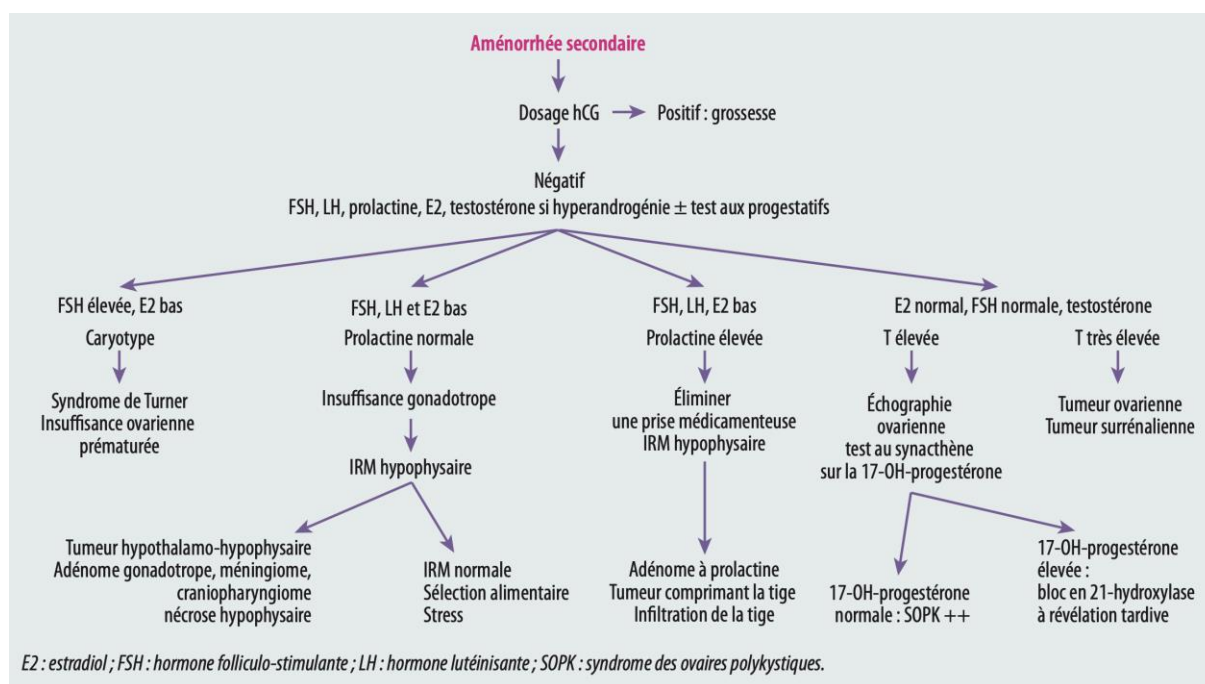


Figure 9 - Arbre décisionnel devant une aménorrhée secondaire (16)

2.1.6. Traitements des aménorrhées secondaires

Les prise en charge des différentes tumeurs citées précédemment appartient au domaine de l'oncologie. Ce domaine ne fait pas partie du périmètre de cette thèse, les traitements des tumeurs ne sera donc pas décrite.

2.1.6.1. Traitement de l'insuffisance ovarienne prématuroe

Il n'existe pas de traitements permettant un démarrage ou une reprise du cycle menstruel et de la fonction ovarienne à l'heure actuelle, dans le cadre d'une insuffisance ovarienne prématuroe.

Cependant, jusqu'à 50% des patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée, constatent un retour intermittent de la fonction ovarienne (24). Mais, seulement 5 à 10% des femmes auront la possibilité de concevoir spontanément (24). Pour les patientes qui vont recevoir des radiothérapies ou chimiothérapies toxiques pour les ovaires, et pour les patientes qui présentent un risque d'insuffisance ovarienne, il est possible de prévenir l'infertilité. Les options de préservation de la fertilité comprennent la cryoconservation du tissu ovarien, la suppression de la fonction ovarienne grâce à un agoniste de la GnRH ou une cryoconservation des ovocytes matures ou une cryopréservation des embryons, si la patiente est en couple (24).

2.1.6.2. Prise en charge d'une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle

L'objectif du traitement de l'AHF est de rétablir un cycle menstruel ovulatoire régulier. Le choix et le succès du traitement dépendent de la capacité à identifier l'étiologie correcte : stress psychologique, exercice physique excessif ou troubles de l'alimentation. Cependant, il arrive qu'une femme présente plusieurs de ces étiologies. Aucun organisme n'a, à ce jour, défini de stratégie thérapeutique pour la prise en charge de l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle. Deux solutions existent selon la littérature pour rétablir un cycle menstruel ovulatoire régulier : la modification du mode de vie et la thérapie cognitivo-comportementale (12)(35).

Il est recommandé de réaliser un examen détaillé du régime alimentaire de la patiente, de son activité physique, de ses sensations de stress, de son sommeil, de son attitude vis-à-vis de la nutrition et de son profil psychologique (35). Une fois la ou les étiologies identifiées, il est recommandé d'agir sur cette étiologie. Chez les femmes atteintes d'AHF due à une perte de poids excessive, il a été démontré qu'après le suivi par un nutritionniste pendant plusieurs mois et une prise de poids, les menstruations de patientes avaient repris. Pour les athlètes féminines aménorrhéiques, une approche multidisciplinaire, qui comprend une thérapie nutritionnelle, une thérapie psychologique et une modification des entraînements sportifs, est recommandée (35). La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) peut donc être recommandée pour toutes les étiologies induisant une AHF (35). Quelques études ont suivi des patientes atteintes d'AHF due à un stress psychologique ou à des troubles de l'alimentation (35). Dans 75% à 87% des cas, les menstruations des patientes étaient rétablies.

2.1.6.3. Prise en charge de l'aménorrhée dans le SOPK

Actuellement, il n'existe pas de traitement permettant de retrouver un cycle menstruel ovulatoire régulier pour les patientes atteintes du SOPK.

La seule recommandation qui a permis aux patientes d'avoir un cycle menstruel ovulatoire régulier est la perte de poids et le changement des habitudes de vie (36)(37). En effet, l'obésité est fortement associée au SOPK et peut toucher jusqu'à 50% des femmes atteintes. L'anovulation chez les femmes atteintes d'obésité et du SOPK peut être attribuable à une insulino-résistance. Un essai clinique randomisé qui a étudié les changements apportés aux habitudes alimentaires et l'exercice physique chez des patientes atteintes d'un SOPK a montré qu'une perte de 5% à 10% du poids initial permettait de rétablir le cycle ovulatoire.

En vue de lutter contre l'infertilité, des traitements médicamenteux permettant d'induire l'ovulation lors d'un projet de grossesse sont recommandés. Le citrate de clomifène est recommandé en première intention et les gonadotrophines exogènes injectables sont recommandées en seconde intention (36). Le citrate de clomifène est un modulateur sélectif des récepteurs oestrogéniques. Il agit en inhibant le rétrocontrôle œstrogénique sur l'hypothalamus et l'hypophyse, ce qui stimule la synthèse et la sécrétion endogène de FSH permettant la folliculogénèse.

2.1.6.4. Prise en charge de l'aménorrhée dans le bloc en 21-hydroxylase

Comme dans le cas du SOPK, il n'existe pas de traitement pour restaurer un cycle menstruel ovulatoire régulier pour les patientes atteintes d'un bloc en 21-hydroxylase. L'infertilité peut cependant être prise en charge lors d'un désir de grossesse. Le traitement par glucocorticoïde, le plus souvent hydrocortisone ou dexaméthasone, est recommandé en première intention (31). Les glucocorticoïdes exercent alors un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope permettant de diminuer la synthèse de progestérone et 17-OHP. Ceci permet dans la majorité des cas de corriger les troubles de l'ovulation et les effets délétères sur l'endomètre et les glandes endocervicales. En cas d'échec, il est possible d'avoir recours au citrate de clomifène ou aux gonadotrophines exogènes injectables.

2.1.7. Conclusion

L'aménorrhée secondaire peut être la conséquence de nombreuses pathologies, dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore élucidés. Les deux étiologies les plus fréquentes sont l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle et le syndrome des ovaires polykystiques. Le diagnostic des étiologies de l'aménorrhée secondaire est clair. En revanche, il n'existe pas encore de traitement permettant de rétablir un cycle ovulatoire normal pour les pathologies à l'origine de l'aménorrhée secondaire.

2.2. Les dysménorrhées

2.2.1. Définition

Les dysménorrhées sont les douleurs abdominopelviennes cycliques, qui apparaissent au moment des règles. Les dysménorrhées sont classées en dysménorrhée primaire et dysménorrhée secondaire (38).

On qualifie la dysménorrhée de primaire lorsque les douleurs apparaissent pour la première fois à l'adolescence, dans les mois ou années suivant les premières règles. La dysménorrhée primaire est dans la majorité des cas essentielle, c'est-à-dire qu'elle n'est la conséquence d'aucune pathologie (39).

La dysménorrhée secondaire, quant à elle, survient après la puberté. Elle est organique, c'est-à-dire qu'elle est la conséquence d'une pathologie sous-jacente (39).

2.2.2. La dysménorrhée primaire

2.2.2.1. Symptômes

La douleur est le symptôme principal de la dysménorrhée primaire (40). Elle apparaît un peu avant ou à la survenue des menstruations et peut durer jusqu'à 72 heures. Les patientes décrivent une douleur épisodique sous forme de crampes au niveau de la région sus-pubienne et qui peut irradier vers le haut de la cuisse et/ou le dos. L'intensité de la douleur est fluctuante, mais elle atteint généralement son maximum entre 24 et 36 heures après le début des règles. La douleur est récurrente et similaire d'un cycle menstruel à l'autre.

Les crampes sont fréquemment accompagnées d'autres symptômes tels que des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des maux de têtes ou encore des crampes musculaires (41). Un autre des symptômes de la dysménorrhée est l'asthénie, conséquence d'une altération de la qualité du sommeil et de troubles de l'endormissement. Du fait de ces symptômes, la dysménorrhée primaire représente une cause importante et récurrente d'absentéisme scolaire récurrent à court terme chez les adolescentes (41).

Une étude récente en France portant sur la prévalence de la dysménorrhée primaire chez les adolescentes a démontré que le symptôme majoritaire après les douleurs est l'asthénie (92,8% des 979 adolescentes interrogées) (42). Les autres principaux symptômes rencontrés par les adolescentes interrogées sont les maux de tête (77,7%), les ballonnements (74,9%) et les nausées (39%). De plus, 43,3% des adolescentes ont rapporté avoir déjà manqué l'école, 74,9% déclarent rencontrer des difficultés à suivre en cours et 76,3% déclarent avoir une mauvaise qualité de sommeil à cause de leurs règles.

2.2.2.2. Épidémiologie

L'estimation de la prévalence de la dysménorrhée primaire varie significativement en fonction des études. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a réalisé une revue systématique des études sur la prévalence des douleurs pelviennes chroniques. Pour les études les plus qualitatives, avec des échantillons représentatifs de la population, la prévalence de la dysménorrhée (primaire et secondaire) dans la population totale est estimée entre 16,8% et 81% (43). Cette hétérogénéité est due à la variabilité de l'outil de mesure utilisé dans chaque étude.

Dans une revue systématique plus récente, la prévalence de la dysménorrhée varie entre 16% et 91% (44). La dysménorrhée primaire a été spécifiée dans 3 études sur les 15 retenues dans la revue systématique. La prévalence de la dysménorrhée primaire est donc estimée entre 60% et 91%. La variation des taux de prévalence peut être attribuée à l'absence de méthodes normalisées d'évaluation de la gravité de la dysménorrhée et à l'utilisation de différentes définitions, allant de l'apparition de crampes menstruelles occasionnelles à une douleur suffisamment grave pour nuire aux activités quotidiennes et/ou pour nécessiter la prise de médicaments prescrits. En outre, la différence entre les populations étudiées, l'utilisation de médicaments, y compris la pilule contraceptive, les diverses méthodes de déclaration et la durée du

rappel des symptômes pourraient également expliquer en partie la variation de la prévalence rapportée (44).

2.2.2.3. Physiopathologie

La physiopathologie de la dysménorrhée n'est pas encore totalement établie. Cependant, de nombreuses études démontrent l'implication de messagers chimiques à l'origine des dysménorrhées. La sécrétion accrue de prostaglandines (PG) serait notamment responsable de contractions anormales du myomètre et d'une vasoconstriction des vaisseaux de l'utérus. Ces deux mécanismes produisent une hypoxie qui conduit à l'accumulation de métabolites anaérobies qui stimulent les récepteurs de la douleur (nocicepteurs) (45).

2.2.2.3.1. Les messagers à l'origine des symptômes

Les PG sont des messagers chimiques ubiquitaires intervenant dans de nombreux domaines de la physiologie. Ce sont notamment des médiateurs importants de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre. Il existe 9 classes de prostaglandines : PGA à PGI (46). Toutes ces classes sont issues de l'acide arachidonique qui peut être stocké sous forme de phospholipides dans les membranes cellulaires. C'est grâce à l'enzyme lysosomale phospholipase A₂ que les phospholipides sont transformés en acide arachidonique (Figure 10). L'acide arachidonique subit ensuite soit l'action de la lipo-oxygénase pour donner les leucotriènes, soit l'action de la cyclo-oxygénase (COX 1 et COX 2) pour donner la PGG₂. La PGG₂ est très instable et peut être réduite en PGH₂. Les PGG₂ et PGH₂ sont les précurseurs des prostaglandines D, E et F, du thromboxane (TxA₂) et de la prostacycline (aussi appelée PGI₂).

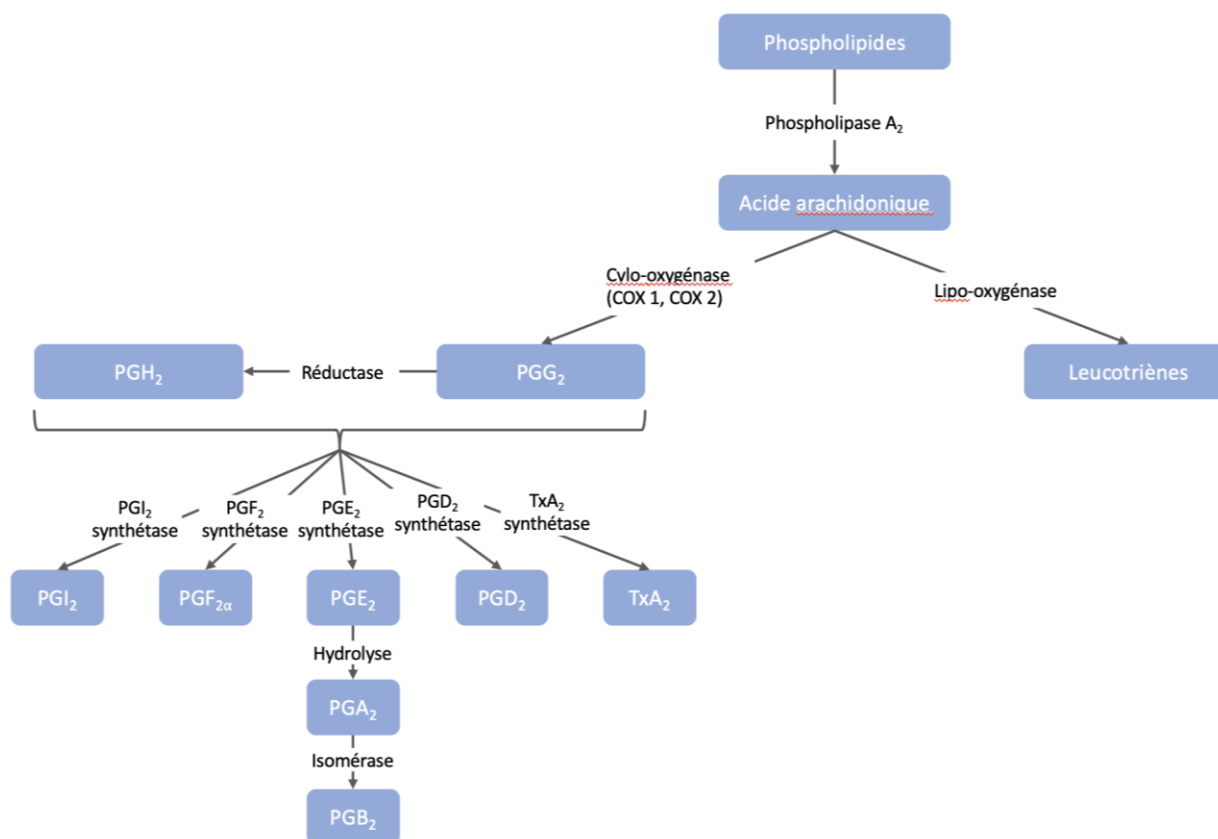


Figure 10 - Schéma de la synthèse des prostaglandines (inspiré de (46))

L'implication des prostaglandines dans la dysménorrhée primaire est étayée par (47) :

- La mise en évidence d'un taux plus élevé de PGs chez les femmes dysménorrhéiques par rapport aux femmes non dysménorrhéiques par biopsie endométriale pendant la phase lutéale et l'analyse des fluides menstruels.
- Des taux circulants plus élevés de PGs, plus particulièrement de PGF_{2α} et PGE₂ ont été mesurés pendant les premières 48 heures des menstruations, lorsque les symptômes sont les plus importants.
- La gravité des douleurs menstruelles et les symptômes associés de la dysménorrhée sont directement proportionnels à la quantité de prostaglandines libérés.
- L'administration clinique de PGs exogènes entraîne les mêmes symptômes que ceux de la dysménorrhée (douleurs, nausées, vomissements et diarrhée).
- Le soulagement efficace des douleurs dysménorrhéiques par les inhibiteurs de la cyclooxygénase.

L'origine de cette production accrue de prostaglandines est due à la diminution du taux de progestérone, conséquence de la régression du corps jaune pendant la phase lutéale (48). En effet, la progestérone stabilise les lysosomes des cellules

endométrales et un niveau décroissant de progestérone les rend instables. Ces lysosomes instables sont responsables d'une libération accrue de phospholipase A₂ entraînant l'hydrolyse des phospholipides de la membrane intracellulaire des cellules endométriales en acide arachidonique. Cette quantité accrue d'acide arachidonique, associée à la destruction et au traumatisme intracellulaires qui accompagnent le début des menstruations, stimule la production de prostaglandines. L'implication de la progestérone dans l'augmentation de la production de PGs suggère que la dysménorrhée ne se produit que dans les cycles menstruels ovulatoires.

Les prostaglandines impliquées dans les dysménorrhées sont la PGF_{2α} et la PGE₂, mais la PGF_{2α} jouerait un rôle majoritaire dans la pathogenèse des dysménorrhées (49). Ces deux prostaglandines augmentent la contraction du myomètre. De plus, la PGF_{2α} induit une vasoconstriction des artères utérines indépendamment des contractions utérines qu'elle génère et elle abaisse le seuil de perception de la douleur en sensibilisant les nocicepteurs.

Les leucotriènes seraient également impliqués dans la physiopathologie des dysménorrhées. Ce sont plus particulièrement les leucotriènes C₄ et D₄ qui se sont révélés être en concentration élevée dans les fluides menstruels des femmes dysménorrhéiques (40). Ces leucotriènes contribuent, comme les PGs, à la contractilité anormale du myomètre. Cependant, il existe bien moins de données sur l'implication des leucotriènes dans la dysménorrhée par rapport à celles sur l'implication des prostaglandines (40).

2.2.2.3.2. Les mécanismes induits par ces messagers

Comme nous venons de le voir le premier mécanisme responsable de la dysménorrhée primaire est l'hyperactivité myométriale (48). Chez les femmes non dysménorrhéiques, le tonus utérin au repos est d'environ 10 mmHg et les contractions sont synchrones et au nombre de 3 à 4 toutes les 10 minutes avec une pression maximale de 120 mmHg. Mais chez les patientes atteintes de dysménorrhées, quatre types d'anomalies liées l'hyperactivité du myomètre ont été observés pendant les règles (48) :

- l'augmentation du tonus utérin au repos (plus de 10 mmHg)
- l'augmentation de la pression active, souvent supérieure 150-180mmHg
- l'augmentation du nombre de contractions (plus de 4 ou 5 toutes les 10 minutes)

- des contractions non coordonnées ou dysrythmiques

L'anomalie la plus fréquente est l'augmentation du tonus utérin au repos (48). Cependant, lorsque plusieurs de ces anomalies de la contraction utérine sont présentes, elles ont tendance à se potentialiser les unes les autres (48).

En conséquence de ces contractions utérines, le débit sanguin utérin est réduit (45). De plus, nous avons vu que la $PGF_{2\alpha}$ était responsable d'une vasoconstriction des artères utérines. Ces deux phénomènes contribuent à l'ischémie de l'utérus qui n'est alors pas suffisamment perfusé en sang oxygéné et se retrouve donc en hypoxie (45). L'hypoxie induit alors une nécrose localisée des tissus qui relâchent des neuromédiateurs de la douleur.

2.2.2.4. Diagnostic

Le diagnostic de la dysménorrhée primaire se base essentiellement sur l'interrogatoire de la patiente. L'interrogatoire consiste à établir l'anamnèse médicale, gynécologique, menstruelle, familiale et psychosociale afin de déterminer si la patiente présente une dysménorrhée primaire ou une dysménorrhée secondaire (41).

Dans un premier temps, l'anamnèse menstruelle de la patiente sera établie en l'interrogeant sur l'âge d'apparition des premières règles, la régularité, le volume et la durée des cycles, le délai entre le début des premières règles et l'apparition des dysménorrhées (38)(49). La dysménorrhée primaire apparaît à la fin de la première année suivant les premières règles (coïncidant avec le début des cycles ovulatoires). Si la patiente déclare des douleurs pendant ses premières règles, la cause de ces douleurs peut être une malformation du tractus génital. A l'inverse, une patiente qui déclare avoir des douleurs menstruelles plusieurs années après avoir été réglée oriente le diagnostic vers une dysménorrhée secondaire.

Dans un second temps, la patiente doit décrire ses symptômes (voir 2.2.2.1) ainsi que leur degré d'invalidité : type, emplacement et irradiation de la douleur, ainsi que les symptômes associés (49).

Dans un troisième temps, des questions seront posées sur les activités sexuelles de la patiente, sur les méthodes contraceptives utilisés, ainsi que sur la présence ou non de dyspareunie (douleurs pendant les rapports sexuels) pouvant orienter le diagnostic vers l'endométriose (abordée dans Les dysménorrhées secondaire).

Enfin, l'anamnèse se poursuit avec des questions sur les antécédents obstétricaux et gynécologiques, tels que les IST (Infections Sexuellement Transmissibles) qu'aurait pu contracter la patiente, ainsi que des éventuels antécédents de chirurgie pelvienne, de violence sexuelle, d'infertilité, ou d'autres troubles médicaux et psychiatriques tels que la dépression et l'anxiété (49).

Il convient également de se renseigner sur les éventuels traitements déjà utilisés par la patiente, avec leur durée d'utilisation, la dose, l'efficacité rencontrée ainsi que les effets indésirables (49).

2.2.2.5. Prise en charge de la dysménorrhée primaire

2.2.2.5.1. Stratégie thérapeutique

Les recommandations pour la prise en charge des dysménorrhées sont, dans un premier temps, symptomatiques avec la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) seuls ou en association du paracétamol (50) (Figure 11).

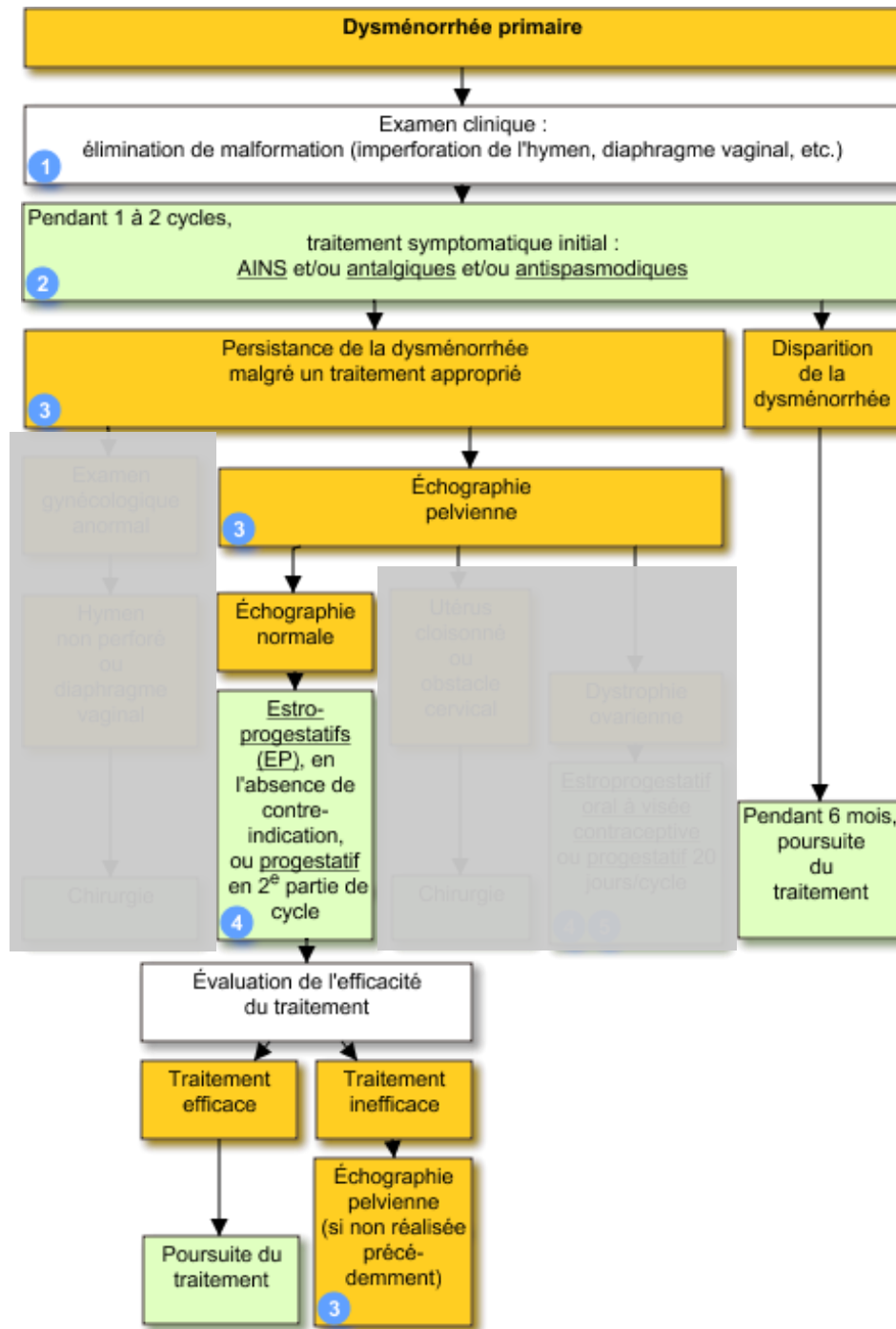


Figure 11 - Stratégie thérapeutique pour la prise en charge des dysménorrhées primaires (50)

Les AINS agissent sur la synthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase périphérique (COX). Ils ont également une action analgésique centrale. Il existe 2 classes d'AINS, ceux qui sont non spécifiques et inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2 (ibuprofène, naproxène, diclofénac potassique et méclofénamate) et ceux qui sont spécifiques de la COX-2 (célécoxib, rofécoxib et valdécoxib) (49). Les AINS sélectifs ont été créés pour diminuer les effets indésirables des AINS non sélectifs tels que les troubles digestifs, maux de tête et la somnolence (51). Mais, il a été démontré que ces AINS sélectifs causent des problèmes cardiaques et ne sont donc plus recommandés

dans les dysménorrhées. De plus, il n'a pas été démontré de différence d'efficacité entre les différents AINS, ni entre les sélectifs et non sélectifs. Le choix de l'AINS est donc basé sur la préférence de la patiente, la tolérabilité et l'efficacité (49)(51). On peut prendre les AINS en prévention, 1 à 2 jours avant les menstruations ou dès l'arrivée des premières crampes (40). Il a d'ailleurs été démontré que les AINS avaient une efficacité supérieure sur les dysménorrhées, lorsqu'ils étaient pris selon un schéma posologique avec une dose d'attaque plus élevée 1 à 2 jours avant les menstruations puis des doses plus faibles programmées quotidiennement pendant les 2 à 3 premiers jours de règles (51).

Le paracétamol est un antalgique qui diminue la synthèse des prostaglandines centrales en agissant sur la COX au sein du système nerveux central (49). Son action sur la synthèse des PGs périphériques n'est pas connue, mais son efficacité a été démontrée contre les dysménorrhée primaires.

Le phloroglucinol, qui est un antispasmodique peut également être recommandé contre la dysménorrhée, afin de diminuer la contractilité utérine (50).

Si les traitements symptomatiques ne soulagent pas les dysménorrhées, on peut réaliser une échographie pelvienne afin d'éliminer toute étiologie à l'origine d'une dysménorrhée secondaire (50). Si cette échographie est normale, le traitement de seconde intention est un traitement hormonal avec des oestro-progestatifs en l'absence de contre-indication ou des progestatifs en 2^{ème} partie du cycle (voir Figure 11).

Les oestroprogestatifs combinent un œstrogène de synthèse (l'éthinylestradiol ou l'estradiol) et un progestatif de synthèse (lévonorgestrel, désogestrel ou dropirénone par exemple). Ils peuvent être sous forme orale, d'anneaux intravaginal ou encore de patch transdermique (52). Les oestro-progestatifs agissent sur la dysménorrhée en diminuant la synthèse de prostaglandines grâce à leur action anovulatoire et inhibitrice de la prolifération endométriale (49). L'anovulation est le principal effet contraceptif des oestro-progestatifs. Il est dû à leur action inhibitrice sur la production de la GnRH par l'hypothalamus induisant une diminution de la production et de la sécrétion de la LH et de la FSH par l'hypophyse, en particulier lors du pic de ces hormones au milieu du cycle. La diminution de gonadotrophines a pour conséquence l'inhibition du développement folliculaire, de l'ovulation et du développement du corps jaune. Ceci se traduit par une diminution importante de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes et de progestérone (53). Cependant, les oestroprogestatifs sont responsables de nombreux

effets secondaires et augmentent notamment le risque de thromboses veineuses et artérielles (52).

Enfin, les progestatifs seuls sont également recommandés en seconde intention contre les dysménorrhées (49)(50). Ils sont surtout recommandés chez les patientes très jeunes qui n'ont pas besoin de contraception. Ils sont utilisés en 2ème partie du cycle, 10 jours par mois et permettent d'améliorer l'équilibre oestroprogestatif à cette période. Ceci a pour conséquence de diminuer la production de prostaglandines et la contractilité utérine. Les molécules de synthèse recommandées sont la dydroprogestérone, la médrogestone et la progestérone.

2.2.2.5.2. Thérapies alternatives contre la dysménorrhée primaire

Parmi les thérapies alternatives qui ont démontré une certaine efficacité contre les dysménorrhées primaires, on peut citer l'application de chaleur sur la région sus-pubienne, l'exercice physique et la stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS). L'acupuncture, les interventions comportementales et certains suppléments diététiques peuvent également être recommandés dans la prise en charge des dysménorrhées. Ces techniques n'ayant démontré que peu voire aucun effet contre les dysménorrhées primaires, elles ne seront donc pas décrites (49).

L'exercice physique régulier a de nombreuses vertus, notamment sur le moral, les relations sociales ou encore le système vasculaire. Il présente l'avantage d'induire peu d'effets secondaires et d'être accessible à tous. Pratiquer une activité physique diminue donc les symptômes de la dysménorrhée en agissant sur de nombreux systèmes, y compris le système cardio-vasculaire en augmentant le débit sanguin ou encore système nerveux grâce à la libération d'endorphines (neuromédiateur libéré par le complexe hypothalamo-hypophysaire ayant une activité analgésique) (49)(40). Une revue Cochrane récente s'est d'ailleurs intéressée aux bienfaits de la pratique d'une activité physique régulière sur les symptômes des dysménorrhées (54). 12 essais ont été identifiés dans cette revue et tous ont démontré que l'activité physique avait un impact positif sur les symptômes des dysménorrhées. Cependant, ces essais étant hétérogènes, ils ne permettent pas d'identifier un sport en particulier, l'intensité de la pratique sportive ou encore la fréquence à laquelle il faut pratiquer une activité physique pour diminuer l'intensité des symptômes des dysménorrhées primaires.

Bien que peu étudiée, l'application de chaleur sur la région sus-pubienne a démontré une certaine efficacité contre les dysménorrhées par rapport à un placebo (49).

L'application de chaleur serait d'ailleurs plus efficace que le paracétamol et aussi efficace que l'ibuprofène. Il a également été montré que l'application de chaleur accompagnée de la prise d'ibuprofène a une efficacité plus rapide que la prise d'ibuprofène seule ou que l'application de chaleur isolée.

La TENS est basée sur l'envoi de courant électrique sous forme d'impulsions à différentes fréquences, via des électrodes sur la peau. Dans le cas des dysménorrhées les électrodes sont placées en position sus-pubienne à une distance d'environ 10 à 15 cm. Ce système agit sur les dysménorrhées de 3 manières différentes : (40)

- La stimulation des fibres sensorielles de la racine nerveuse qui augmente le seuil de perception de la douleur, au point que la sensation de douleur ne soit pas perçue.
- La stimulation électrique transcutanée des nerfs stimule la libération d'endorphines endogènes, qui sont associées à la réduction de la douleur.
- La stimulation nerveuse électrique transcutanée réduit l'hypoxie du muscle utérin en augmentant la vasodilatation locale.

Cependant, seule la TENS haute fréquence (avec des impulsions électriques comprises entre 50 et 120 Hz) a démontré une efficacité relative. En effet, une étude Cochrane s'est intéressée à l'efficacité de la TENS contre les dysménorrhées (55). Cette étude a démontré que la TENS haute fréquence est significativement plus efficace que le placebo, mais significativement moins efficace que les AINS et que la TENS haute fréquence associée à une faible dose d'AINS est aussi efficace que la prise seule d'AINS à haute dose.

2.2.3. Les dysménorrhées secondaires

Plusieurs pathologies peuvent être à l'origine de dysménorrhées secondaires, telles que l'endométriose, l'adénomyose, les léiomyomes, les polypes endométriaux, une sténose cervicale ou encore des malformations obstruant le tractus génital (39).

L'endométriose et l'adénomyose sont les étiologies dont la prévalence est la plus importante dans la population totale, ce sont les maladies qui seront décrites dans la prochaine partie.

2.2.3.1. Épidémiologie

Les prévalences et les incidences de l'endométriose et de l'adénomyose sont difficiles estimer à cause de l'hétérogénéité des études épidémiologiques en matière de population et de critères diagnostics.

Récemment, une revue systématique et une méta-analyse de l'incidence et de la prévalence de l'endométriose a été réalisée. 41 études menées sur tous les continents ont permis d'estimer la prévalence de l'endométriose dans la population mondiale entre 1 et 5% et l'incidence entre 1,4 et 3,5 pour 1 000 personnes-années (56). En France, une étude épidémiologique a été réalisée à partir de diverses bases de données durant la période 2011-2017. Elle a permis d'estimer le taux d'incidence en France à 1,29/100 000 personnes-années chez les femmes de 10 à 49 ans (57). Cependant la plupart des études nationales, dont l'étude française sont réalisées sur des populations de femmes hospitalisées et non dans la population générale. Concernant la prévalence de l'endométriose chez les patientes présentant des dysménorrhées chroniques, elle varie entre 2 et 74% en fonction des études (58).

Concernant l'adénomyose, sa prévalence varie de 10 à 88% en fonction de la méthode et des critères diagnostics utilisés (59)(60). La prévalence réelle se situerait autour de 20 à 25% (60). Mais tant que des critères diagnostics précis n'auront pas été définis pour standardiser le diagnostic, l'estimation de la prévalence sera difficile.

2.2.3.2. Étiologies et leur physiopathologie associée

2.2.3.2.1. L'endométriose

L'endométriose est définie comme la présence de glandes ou de stroma endométrial, formant des lésions, en dehors de l'utérus (le stroma endométrial étant le tissu composant l'endomètre) (61). Cette définition est uniquement histologique et elle ne rend pas compte de la symptomatologie et donc de son aspect pathologique.

Il existe 3 formes anatomocliniques d'endométrioses qui sont souvent associées entre-elles (58) :

- L'endométriose superficielle (ou péritonéale) : les lésions d'endométriose sont situées à la surface du péritoine. Le péritoine est la membrane qui recouvre l'intérieur de l'abdomen et maintient les organes qui sont contenus dans la

cavité abdominale. Ainsi dans cette forme d'endométriose les organes ne sont pas atteints par les lésions d'endomètre.

- L'endométriome, qui correspond à un kyste ovarien endométriosique.
- L'endométriose profonde (ou sous péritonéale) : les lésions d'endométriose sont situées à plus de 5 mm sous la surface du péritoine et touchent la musculature des organes abdomino-pelviens (vagin, vessie, uretère, par exemple).

L'expression des symptômes chez les femmes atteintes d'endométriose est hétérogène, certaines femmes n'ont d'ailleurs aucun symptôme (62). Les principaux symptômes de l'endométriose sont les suivants : douleurs pelviennes (cycliques et non-cycliques), douleurs menstruelles intenses, dyspareunie profonde (douleurs pendant un rapport sexuel), saignements utérins anormaux, douleurs à la défécation, douleurs à la miction, constipation et/ou diarrhée, dépression, fatigue et stérilité (62).

Les mécanismes à l'origine des douleurs associées à l'endométriose sont multiples et complexes. Dans un premier temps, certaines douleurs sont d'origine nociceptives, et peuvent provenir d'un stimulus lésionnel (58)(63). Il existe d'ailleurs une corrélation entre la localisation des lésions d'endométriose et le type de douleur. Par exemple, la dyspareunie profonde a été associée à des lésions profondes infiltrant les ligaments utérosacrés et cardinaux, la poche de Douglas, le fornix vaginal postérieur et la paroi rectale antérieure. Dans un second temps, la dysménorrhée semble due à une production excessive de prostaglandines par les lésions d'endométriose (58)(63). Les prostaglandines ont les mêmes effets que dans la dysménorrhée primaire. Enfin les patientes atteintes d'endométriose ont une perception accrue de la douleur. Ceci est dû à une hyperexcitabilité des neurones nocicepteurs.

A l'heure actuelle, la physiopathologie de l'endométriose n'est pas élucidée. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'origine physiologique de l'endométriose, mais c'est la théorie du reflux menstruel proposée par John Sampson en 1927 qui est la plus solide. Cette théorie suggère que pendant les règles, des fragments d'endomètre sont régurgités vers les trompes de Fallope, puis sont déversés dans la cavité péritonéale (58). Ces fragments d'endométrioses s'implantent ensuite dans la cavité pelvienne et notamment sur les organes qui s'y trouvent.

2.2.3.2.2. L'adénomyose

L'adénomyose, comme l'endométriose, n'est définie que par ses caractéristiques histologiques : il s'agit de la présence de cellules endométriales ectopiques (glandes et stroma) dans le myomètre. L'implantation de ces cellules dans le myomètre ont pour conséquence l'hypertrophie (*augmentation de volume d'un organe/tissu*) et l'hyperplasie (*développement anormal d'un tissu/organe par multiplication cellulaire*) des cellules musculaires lisses environnantes (64).

La physiopathologie de l'adénomyose n'est pas encore élucidée, mais plusieurs théories ont été avancées afin d'en expliquer son origine. La théorie la plus largement acceptée est la théorie de l'invagination de l'endomètre basal vers le myomètre (65). D'autres théories ont été avancées afin d'expliquer le mécanisme inducteur de cette invagination des cellules endométriales. Les deux principales sont la théorie de Leyendecker (66) et la théorie de Guo (67). La théorie de Leyendecker soutient qu'une production locale anormale d'œstrogènes serait responsable d'une augmentation du péristaltisme utérin aboutissant à des microtraumatismes au niveau de l'interface entre l'endomètre et le myomètre. Ceci provoquerait une desquamation accrue des fragments d'endomètre basal qui iraient s'implanter dans le myomètre. S'en suit alors un phénomène cyclique de réparation des microtraumatismes et d'implantation des lésions d'adénomyose, entretenu par la sécrétion accrue d'estrogènes par ces dernières. La théorie de Guo avance que l'invagination des lésions d'adénomyose est permise grâce à des procédures iatrogènes qui auraient fragilisé l'interface endomètre-myomètre.

Les symptômes de l'adénomyose sont des saignements utérins anormaux avec pour symptômes des saignements plus longs et/ou plus abondants, des dysménorrhées et une infertilité. Cependant, comme pour l'endométriose, l'adénomyose peut être asymptomatique (60).

La physiopathologie de ces symptômes n'est pas encore élucidée. Cependant, il a été remarqué que les femmes atteintes d'adénomyoses présentaient des perturbations immunitaires dont une augmentation au niveau utérin de plusieurs cellules pro-inflammatoires tels que les lymphocytes T, les cytokines et les macrophages. Les macrophages pourraient d'ailleurs sécréter des substances responsables de l'hypersensibilité des nocicepteurs à l'origine des dysménorrhées (65). L'hyperœstrogénie au niveau de l'endomètre augmenterait la contractilité du myomètre, ce qui pourrait également être à l'origine des dysménorrhées (65). Enfin,

les microtraumatismes proposés par la théorie de Leyendecker pourraient expliquer les saignements utérins anormaux (66). En effet, le cycle de réparation de ces microtraumatismes et d'implantation des lésions d'adénomyose activerait l'angiogenèse et perturberait le système vasculaire local.

2.2.3.3. Démarches diagnostiques

2.2.3.3.1. Démarche diagnostique de l'endométriose

La HAS a établi une démarche diagnostique pour l'endométriose en 2017 (68). Elle consiste dans un premier temps en un interrogatoire de la patiente, puis dans un second temps en un examen clinique et en dernier temps à la réalisation d'imagerie.

L'endométriose est suspectée lorsqu'une patiente consulte pour des douleurs pelviennes chroniques : des dysménorrhées qui ne sont pas soulagées par les AINS et/ou le paracétamol, des dyspareunies et des douleurs pelviennes non-menstruelles (69). L'interrogatoire va avoir pour buts d'évaluer la douleur (intensité et retentissement) et de rechercher les symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose. Les principaux symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose sont (69) :

- Les dysménorrhées intenses, c'est à dire qu'elles sont résistantes aux antalgiques de niveau 1 et/ou sont responsables d'absentéismes au travail/à l'école
- Les dyspareunies profondes
- Les douleurs à la défécation pendant les règles
- Les signes fonctionnels urinaires pendant les règles tels que la pollakiurie (envie fréquente d'uriner), l'urgenterie (envie soudaine et pressante d'uriner) et des douleurs vésicales ressentie lors du remplissage de la vessie et/ou persistant après la miction
- L'infertilité

Si les symptômes sont confirmés, un examen clinique et gynécologique est recommandé. L'examen au speculum permet de mettre en évidence des lésions bleutées vaginales (présentes dans 5 à 17% des cas) et le toucher pelvien permet de palper des nodules situés généralement au niveau des ligaments utérosacrés et au niveau du cul de sac postérieur (69). La douleur à la palpation de ces nodules est en

faveur de leur nature endométriosique. Si une atteinte rectale est suspectée lors de l'interrogatoire, un toucher rectal peut être réalisé afin de le confirmer (68).

Enfin, l'examen d'imagerie de première intention est l'échographie pelvienne (68). L'IRM pelvienne a des performances similaires dans le diagnostic de l'endométriose. Ces techniques permettent de mettre en évidence la présence de lésions superficielles et d'endométriome. Si une endométriose profonde est suspectée alors des examens de seconde intention sont recommandés. Ceux-ci consistent en un examen gynécologique orienté réalisé par un clinicien référent, l'échographie endovaginale faite par un échographiste référent, et l'IRM pelvienne. En effet, les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose profonde augmentent avec l'expérience de l'opérateur (68).

2.2.3.3.2. Méthodes diagnostiques de l'adénomyose

Contrairement à l'endométriose, la démarche diagnostique de l'adénomyose est moins aboutie. Les principaux symptômes incitant une patiente à consulter un professionnel de santé sont les saignements utérins anormaux et les dysménorrhées chroniques (70). Mais, ces symptômes sont peu spécifiques et la symptomatologie de l'adénomyose est hétérogène, ce qui rend le diagnostic précis difficile au moment de l'interrogatoire. Ce sont donc les techniques d'imagerie qui sont les méthodes de diagnostic de référence (70)(71). Une échographie pelvienne trans-vaginale ou supra-pubienne est réalisée en première intention. Des critères ont été définis concernant la morphologie utérine tels que la taille de l'utérus, la zone de jonction entre l'endomètre et le myomètre, qui peut apparaître irrégulière, mal définie, interrompue ou absente, et la mise en évidence de lésions d'adénomyose. Si ces lésions occupent moins de 50% du volume de l'utérus, l'atteinte est dite localisée et si les lésions occupent plus de 50% du volume de l'utérus, l'atteinte est dite diffuse. Une IRM pelvienne peut être réalisée en seconde intention. Cet examen est plus précis que l'échographie, mais plus coûteux et moins disponible. Il est donc préconisé chez des patientes présentant des pathologies associées telles que le léiomyome.

2.2.3.4. Prise en charge des dysménorrhées secondaires

2.2.3.4.1. Stratégie thérapeutique de l'endométriose

La stratégie thérapeutique de l'endométriose a été établie en France en 2017 par le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétricien Français) et la HAS (Haute Autorité de Santé) dans des recommandations de bonne pratique (68). Le traitement peut être soit médicamenteux, soit chirurgical. Le choix entre ces deux traitements se fait en fonction des attentes de la patiente, de l'efficacité et des effets indésirables des traitements, l'intensité et la caractérisation de la douleur, et la sévérité et la localisation de l'endométriose.

Les traitements médicamenteux :

Les traitements médicamenteux sont seulement symptomatiques. Dans un premier temps, il peut être recommandé de prendre des AINS, mais leur prise au long court n'est pas recommandée en raison de leurs effets secondaires gastriques et rénaux importants. C'est pourquoi la prise d'un traitement hormonal est préféré (62)(63). Les traitements hormonaux vont avoir pour objectif de modifier l'environnement hormonal soit en supprimant l'activité ovarienne (y compris la sécrétion de stéroïdes sexuels endocriniens), soit en agissant directement sur les récepteurs stéroïdiens et les enzymes présents dans l'endomètre et les lésions. Ils peuvent également supprimer les menstruations, ce qui empêchera l'activation des voies inflammatoires impliquées dans les dysménorrhées.

Les contraceptifs oestroprogestatifs font partie des traitements hormonaux et réduisent la dysménorrhée, les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques. Une revue Cochrane récente s'est intéressée aux effets des oestroprogestatifs dans la prise en charge de l'endométriose (72). Seulement 5 études correspondaient aux critères d'inclusion de la revue systématique, mais celles-ci confirmaient que les oestroprogestatifs diminuaient les symptômes de l'endométriose.

Les progestatifs tels que le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel, la contraception au désogestrel et l'implant à l'étonogestrel ont montré une efficacité significative contre les douleurs associées à l'endométriose (68).

Enfin les agonistes de la GnRH permettent de réduire les dysménorrhées et la douleur chez les patientes atteintes d'endométriose douloureuse (68). Les agonistes de la GnRH entraînent d'abord une stimulation importante de la synthèse des gonadotrophines par l'hypophyse jusqu'à désensibilisation de celle-ci. L'hypophyse

étant désensibilisée, la sécrétion de FSH et LH est diminuée, ce qui induit un arrêt de l'activité ovarienne (73). Au début du traitement par un agoniste de la GnRH, avant la désensibilisation de l'hypophyse, la production d'œstrogènes s'intensifie conduisant à une possible augmentation des symptômes de l'endométriose. Après la désensibilisation de l'hypophyse, l'activité ovarienne étant suspendue, la concentration sanguine en estrogènes est fortement diminuée. C'est à ce moment que le traitement devient efficace, mais qu'il provoque également des effets secondaires tels que des bouffées de chaleur, des céphalées et un risque accru d'ostéoporose. Par conséquent, la prise d'agoniste de la GnRH s'accompagne d'une thérapie *add-back* qui consiste en une association d'un macroprogestatif et d'un œstrogène afin d'améliorer la qualité de vie de la patiente et de diminuer le risque d'ostéoporose.

La chirurgie :

La chirurgie consiste en une exérèse voire une destruction (par laser, vaporisation ou coagulation) des lésions et permet la plupart du temps de diminuer les symptômes, bien que cette technique ne soit pas dénuée de risques pour la patiente.

Dans le cas d'une endométriose superficielle, l'exérèse ou la destruction des lésions peut être envisagée lorsque la patiente a un désir de grossesse spontanée (68). Mais la chirurgie n'est pas systématique et bien que certaines patientes aient noté une amélioration des symptômes, celle-ci n'est que transitoire. De plus, peu de preuves scientifiques ont montré que le traitement chirurgical de l'endométriose superficielle améliore les symptômes globaux et la qualité de vie. Enfin, la répétition des procédures chirurgicales pourrait exacerber les symptômes (62)(63).

Concernant le traitement chirurgical de l'endométriome ovarien, l'exérèse ou la destruction du kyste n'est pas sans risque et peut impacter la réserve gonadique avec par conséquent, une réduction de la fertilité de la patiente (68). De plus, le risque de récurrence augmente si le ou les kystes ne sont pas totalement excisés. Cependant, le traitement chirurgical est optimal pour diminuer les symptômes de l'endométriose, puisque qu'il permet d'éradiquer l'atteinte ovarienne. Aussi, si le kyste est trop volumineux ou présente un aspect suspect, le traitement chirurgical est obligatoire.

Le traitement chirurgical de l'endométriose profonde peut également s'avérer obligatoire si les lésions provoquent une sténose (rétrécissement) urétrale ou intestinale (68). La plupart du temps, le traitement chirurgical pour exciser complètement les lésions profondes est considéré comme le traitement de choix.

Après une intervention chirurgicale, les recommandations sont de prendre un contraceptif oestroprogestatif ou un progestatif afin de diminuer le risque de récurrence de dysménorrhée (68).

2.2.3.4.2. Traitements actuels de l'adénomyose

Comme pour l'endométriose, les traitements de l'adénomyose, médicamenteux ou chirurgicaux, ne permettent que de soulager les symptômes. En revanche, si une stratégie thérapeutique est établie pour l'endométriose, ce n'est pas le cas de l'adénomyose. En effet, peu d'études ont été réalisées afin d'identifier des traitements permettant de diminuer les symptômes de l'adénomyose (74).

Parmi les traitements qui ont montré une diminution des symptômes de l'adénomyose, figurent les progestatifs, les agonistes de la GnRH et la chirurgie (74)(75)(76).

Les progestatifs recommandés pour la prise en charge de l'adénomyose sont l'acétate de noréthistérone, le danazol et le diénogest (74). Le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel s'avère également efficace pour diminuer les saignements utérins anormaux et les dysménorrhées. Les progestatifs sont utilisés pour leur effet anti-oestrogéniques qui conduit à une atrophie de l'endomètre et *in fine* à une réduction des saignements utérins.

Les agonistes de la GnRH ont également montré une efficacité à réduire les symptômes de l'adénomyose chez les patientes, notamment en réduisant les douleurs et le volume de l'utérus (75)(76). Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, ils sont responsables d'effets secondaires et nécessitent la prise d'une thérapie *add-back*.

Enfin, la chirurgie peut être recommandée en dernière intention. Cependant, le recours à la chirurgie reste actuellement controversé du fait d'une mauvaise balance bénéfice-risque (74). Parmi les interventions chirurgicales pouvant être pratiquées, des solutions non conservatrices telles que l'hystérectomie peuvent être recommandées et sont réservées aux femmes ne souhaitant pas ou plus avoir d'enfants. D'autres techniques plus conservatrices existent, telle que l'ablation de l'endomètre.

2.2.4. Conclusion

Avec une prévalence qui varie entre 50% et 90% dans la population mondiale, les dysménorrhées représentent l'un des troubles du cycle menstruel les plus fréquents

chez la femme (41). Pourtant, la physiopathologie des dysménorrhées primaire et secondaires n'est pas encore parfaitement élucidée, avec pour conséquence, une prise en charge de ces troubles uniquement symptomatique. Si la dysménorrhée primaire et l'endométriose font l'objet de recommandations nationales en termes de diagnostic et de prise en charge, ce n'est pas encore le cas pour l'adénomyose.

2.3. Les Saignements Utérins Anormaux (SUA)

2.3.1. Définition

Les saignements utérins anormaux (SUA) sont définis comme une variation des saignements menstruels, terme défini en 2005 par la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (77)(78). Cette variation peut être au niveau de la régularité, de la fréquence du cycle menstruel, de la durée du flux ou de la quantité de sang perdu. On différencie les SUA chroniques, qui sont définis comme des saignements utérins anormaux pendant plus de 3 mois, et les saignements utérins anormaux aigus qui sont définis comme un seul épisode de saignement utérin suffisamment important pour qu'une prise en charge immédiate soit nécessaire.

2.3.2. Symptômes des SUA (système FIGO 1)

Les symptômes des saignements utérins anormaux ont été décrits lors de plusieurs consensus d'experts entre 2005 et 2017 organisés par la FIGO (77)(78). Ces symptômes touchent les 4 dimensions du cycle menstruel : la fréquence des menstruations, la régularité du cycle menstruel, la durée des menstruations et le volume des pertes de sang. Les symptômes des SUA les plus récemment décrits sont décrits dans le Tableau 1.

Concernant la régularité du cycle, une variation de la longueur du cycle pouvant aller jusqu'à 7 à 9 jours est considérée comme normale. Cependant, cette variation est établie en fonction de l'âge (18-25 ans ≤ 9 jours ; 26-41 ans ≤ 7 jours ; 42-45 ans ≤ 9 jours) et une variation supérieure à ces limites est considérée comme anormale.

Les saignements inter-menstruels qui sont des saignements entre les cycles réguliers des menstruations sont des symptômes des SUA. Les saignements non programmés induits par les progestatifs, les œstrogènes ou les stéroïdes gonadiques font également partie des symptômes des SUA.

Paramètre	Normal	Anormal
Fréquence	Absence (pas de saignement) = aménorrhée	
	Peu fréquente (pas de saignement pendant plus de 38 jours)	
	Normale (≥ 24 jours et ≤ 38 jours)	
	Très fréquent (< 24 jours)	
Durée	Normale (≤ 8 jours)	
	Prolongées (> 8 jours)	
Régularité	Régulier (variation du cycle entre 7 et 9 jours en fonction de l'âge)	
	Irrégulier (variation de la longueur du cycle ≥ 10 jours)	
Volume du flux (Déterminé par la patiente)	Léger	
	Normal	
	Abondant	
Saignement inter-menstruel	Aucun	
	Aléatoire	
	Cycliques (prévisibles)	Début du cycle
		Milieu du cycle
		Fin du cycle
Saignements non programmés sous progestatifs, œstrogènes ou stéroïdes gonadiques (pilule contraceptive, anneau, patch ou injection)	Non applicable (pas de contraception hormonal)	
	Non présent (sous contraception hormonal)	
	Présent	

Tableau 1 - Nomenclature et définition des symptômes des saignements utérins anormaux en 2018 (traduit et adapté de (78))

2.3.3. Épidémiologie

Les SUA étant une notion récente, peu d'études épidémiologiques ont été réalisées en utilisant la définition de la FIGO. Cependant, les saignements menstruels abondants sont le symptôme le plus fréquent des SUA et toucheraient 20 à 30 % des femmes (79).

2.3.4. Diagnostic des SUA et détermination de leurs causes

2.3.4.1. La classification PALM COEIN des causes des SUA (système FIGO 2)

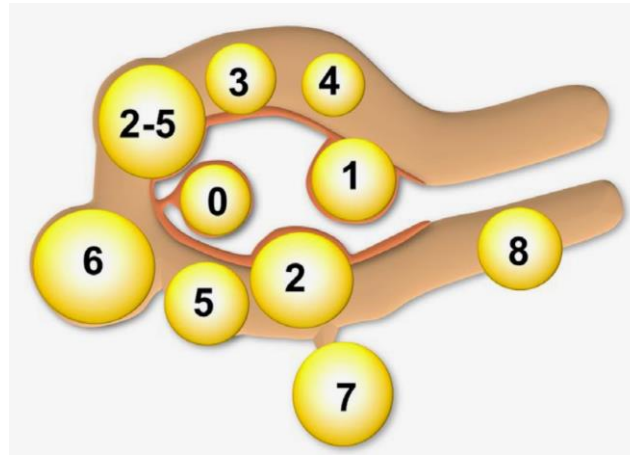
La classification des causes des SUA a été établie par la FIGO en 2011 et révisée en 2018 (78)(80). Elle s'applique uniquement aux femmes menstruées et n'étant pas enceintes. Elle est divisée en deux catégories. Une première catégorie listant les causes en pathologies "structurelles" qui peuvent être détectées par imagerie et/ou définies de manière histopathologique et qui est résumée par l'acronyme PALM :

- Polypes
- Adénomyose
- Léiomyomes
- Malignité ou états prémalins (fait référence aux cancers ou aux états précancéreux)

Une seconde catégorie listant les causes des SUA en pathologies "non structurelles", c'est-à-dire qu'elles ne peuvent pas faire l'objet d'une imagerie, mais d'une évaluation clinique, avec des antécédents détaillés et un examen physique approprié, parfois étayés par des tests de laboratoire. Elle est résumée par l'acronyme COEIN :

- Coagulopathies (*pathologies induisant une défaillance du système de coagulation sanguine*)
- troubles Ovulatoires
- troubles primaires de l'Endomètre
- causes iatrogènes
- Non classés autrement

Certaines causes sont divisées en sous-catégories afin d'adapter au mieux la prise en charge des patientes. C'est notamment le cas des Léiomyomes dont la classification est représentée dans la Figure 12. Actuellement, le Comité des Troubles Menstruels (CTM) de la FIGO travaille sur des systèmes de sous-classification pour l'adénomyose et les polypes endométriaux.



Sous-catégorie de léiomyome	Type de léiomyome	Localisation du léiomyome
Sous-muqueux (SM)	0	Lésions intra-cavitaires attachées à l'endomètre par un pédoncule étroit
	1	Lésions intra-murale dont moins de 50% de la lésion est intégrée au myomètre
	2	Lésions intra-murale dont plus de 50% de la lésion est intégrée au myomètre
	3	Lésion 100% intra-murale qui portent sur l'endomètre
Autre (O)	4	Lésion intra-murale, entièrement dans le myomètre, sans extension à la surface de l'endomètre ou de la séreuse.
	5	Lésions sous séreuses à au moins 50% intra-murales
	6	Lésions sous-séreuses qui sont moins de 50% intra-murales
	7	Lésions sous-séreuses attachées par un pédoncule étroit
	8	Autres : léiomyomes non liés au myomètre tels que les lésions cervicales, les lésions situées dans les ligaments ronds ou larges sans attachement direct à l'utérus, et d'autres lésions dites "parasites"
Hybride (Lésion en contact avec l'endomètre et la séreuse)	Les deux types de léiomyomes sont séparés par un tiret. Par convention, la relation endométriale est notée en premier, la relation séreuse en second comme ci-dessous	
	2-5	Lésion sous muqueuse et sous séreuse, dont moins de la moitié du diamètre se situe respectivement dans la cavité endométriale et dans la cavité péritonéale

Figure 12 - Sous-classification des léiomyomes par la FIGO (traduit et adapté de (78))

2.3.4.2. Démarche diagnostique et évaluation des causes des SUA

La démarche diagnostique des causes des SUA est permise grâce aux deux systèmes définis par la FIGO (78)(80). Le système 1 permet de définir de manière claire les symptômes des patientes afin d'orienter les examens nécessaires pour déterminer la ou les causes des SUA qui sont listés dans le système 2 (PALM COEIN). De plus, afin de guider les praticiens dans la démarche diagnostique, la FIGO a construit un algorithme d'investigation afin de retrouver la/les causes des SUA chroniques (Figure 13).

Lorsqu'une femme en âge de procréer présente des saignements aigus ou chroniques de l'appareil génital qui pourraient être des SUA, la première étape est de s'assurer que les saignements ne sont pas liés à une grossesse et qu'ils émanent bien du canal cervical plutôt que d'un autre endroit comme le vagin, la vulve, le périnée ou la région périanale. Ensuite, la perte de sang importante pouvant provoquer une carence en fer, et une anémie, il est nécessaire de réaliser un hémogramme et un dosage de la ferritine sérique.

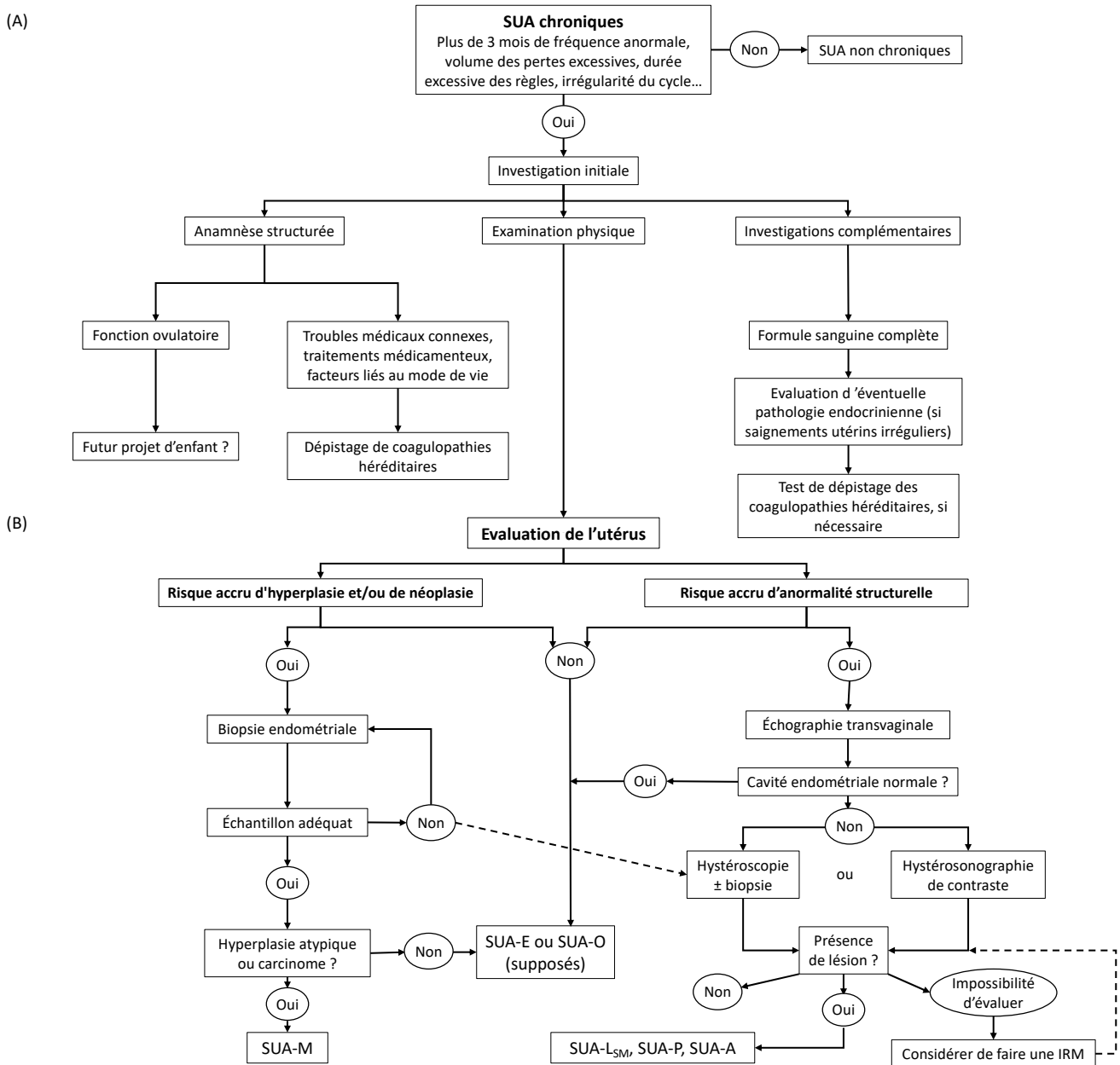


Figure 13 - Algorithme d'investigation pour les patientes en âge de procréer présentant des SUA chroniques (traduit et adapté de (78))

L'investigation initiale des SUA chroniques comprend une anamnèse structurée, un examen physique et le recours à des examens auxiliaires appropriés, en partie basés sur l'anamnèse et l'évaluation physique (Figure 13.A).

L'anamnèse permet notamment de déterminer l'état ovulatoire de la patiente. Des règles cycliques prévisibles tous les 24-38 jours sont généralement (mais pas toujours) associées à l'ovulation. En revanche, les saignements associés aux troubles de l'ovulation sont généralement irréguliers en termes de moment et de débit, et souvent entrecoupés d'épisodes d'aménorrhée. Une femme qui présente des SUA liés à des troubles ovulatoires est donc classée dans la catégorie SUA-O. Afin de confirmer

l'ovulation pendant le cycle et ainsi rejeter l'hypothèse d'un SUA-O, il est possible de réaliser un dosage de la progestérone sérique au moment de la phase lutéale. L'anamnèse permet également de connaître les éventuelles maladies dont pourrait être atteinte la patiente ainsi que ses antécédents médicaux et familiaux. Une anamnèse structurée permet notamment de détecter les troubles systémiques de l'hémostase (*processus physiologique permettant l'arrêt de saignement*). Des tests sériques, tels qu'un dosage du facteur de Von Willebrand (intervenant dans l'hémostase), peuvent être réalisés afin de confirmer le diagnostic. Si les résultats sont positifs, la femme souffrant de SUA sera classée dans la catégorie SUA- C.

L'examen physique permet d'évaluer l'utérus de la patiente et de diagnostiquer les pathologies structurelles ainsi les troubles ovulatoires et les troubles de l'endomètre à l'origine des SUA (Figure 13.B). Si l'évaluation initiale suggère un faible risque de coagulopathie, de changement structurel ou malin/pré-malin, on peut présumer que les patientes sont atteintes de SUA-E (troubles primaires de l'endomètre) ou de SUA-O. Cependant, s'il existe un risque accru d'hyperplasie endométriale ou de malignité (à gauche sur Figure 13), un prélèvement endométrial est recommandé. Ce prélèvement permettra de confirmer que la patiente est atteinte de SUA-M. En revanche, si un échantillon adéquat n'est pas obtenu, un examen hystéroscopique (qui permet de visualiser l'intérieur de l'utérus) et une biopsie sont recommandés. S'il existe un risque accru d'anomalie structurelle, l'échographie transvaginale est l'étape suivante (à droite sur Figure 13). Si l'évaluation de l'endomètre est sous-optimale ou s'il y a une suggestion d'anomalie affectant la cavité endométriale, une hystérocopie ou une hystérosonographie de contraste est indiquée. L'IRM peut être occasionnellement indiquée si l'hystérocopie ou l'hystérosonographie de contraste ne sont pas réalisables. Tous ces examens permettent de révéler la présence éventuelle de lésions. Ces lésions peuvent être des léiomyomes (SUA-L), des polypes (SUA-P) ou encore de l'adénomyose (SUA-A).

2.3.5. Étiologies et physiopathologie

Le sujet de cette thèse porte sur les troubles du cycle menstruel en lien avec l'anatomie et la physiologie du système reproducteur féminin. Par conséquent, la physiopathologie des coagulopathies, des cancers et des causes iatrogènes ne seront pas décrits en détail. L'adénomyose a déjà été décrite dans le chapitre des dysménorrhées (voir L'adénomyose)

2.3.5.1. Les causes structurelles

2.3.5.1.1. Les polypes

L'étiologie responsable des SUA de la catégorie SUA-P sont les polypes endométriaux. Les polypes endométriaux sont une excroissance intra-utérine localisée de l'endomètre qui peut être unique ou multiple, mesurer de quelques millimètres à quelques centimètres. Les polypes endométriaux sont constitués de glandes endométriales, de stroma et de vaisseaux sanguins. La plupart des polypes naissent dans la région du fond de l'utérus et s'étendent vers le col de l'utérus (81).

La cause exacte des polypes est inconnue mais les étiologies possibles comprennent des facteurs génétiques, biochimiques et hormonaux (81). Cependant, l'augmentation de l'âge, l'hypertension, l'hyper-œstrogénie et l'utilisation du tamoxifène (anticancéreux utilisé contre le cancer du sein) sont reconnus comme des facteurs de risque pour la croissance des polypes endométriaux (82).

La prévalence des polypes endométriaux va de 7,8% à 34,9% et augmente avec l'âge (83).

Le symptôme majoritaire rencontré par les femmes atteintes de polypes endométriaux sont les saignements utérins anormaux. Les autres symptômes sont les saignements post-coïtaux et/ou l'infertilité. Cependant, il se peut que les polypes soient asymptomatiques. De plus, il est important de noter que la gravité des symptômes n'est pas en corrélation avec le nombre, la taille ou l'emplacement des polypes (82).

2.3.5.1.2. Les léiomyomes

Les léiomyomes (aussi appelés « myomes » ou « fibromes ») sont des tumeurs fibromusculaires bénignes du myomètre. Il s'agit des tumeurs bénignes les plus courantes chez les femmes en âge de procréer. En effet, on estime que 77% des femmes développeront des léiomyomes au cours de leur vie et 15 à 30% d'entre-elles développeront des symptômes importants (84). L'incidence des léiomyomes augmente avec l'âge et ils sont le plus souvent diagnostiqués au cours des années péri-ménopausiques. L'incidence des léiomyomes diminue après la ménopause.

Comme nous l'avons vu précédemment, les léiomyomes sont classés en fonction de leur emplacement : sous-séreux (faisant saillie à l'extérieur de l'utérus), intra-mural (dans le myomètre) et sous-muqueux (faisant saillie dans la cavité utérine) (81)(85).

Les symptômes et les options thérapeutiques dépendent de la taille, du nombre et de l'emplacement des tumeurs. Le symptôme le plus courant est un saignement utérin anormal, généralement un saignement menstruel excessif. Les autres symptômes comprennent la pression pelvienne, le dysfonctionnement intestinal, la fréquence et l'urgence des mictions, la rétention urinaire, les douleurs lombaires, la constipation et la dyspareunie. Les léiomyomes peuvent également provoquer une infertilité (84).

L'étiologie des léiomyomes est inconnue, mais il est établi que les léiomyomes sont sensibles aux hormones stéroïdiennes sexuelles (84). En effet, le développement et la croissance des léiomyomes dépend de la stimulation des hormones, en particulier des œstrogènes. Les tumeurs présentent d'ailleurs des concentrations plus élevées d'œstradiol, d'aromatase, de récepteur de progestérone (PR) et de récepteur d'œstrogène- α (ER- α) les rendant plus sensibles aux hormones stéroïdes sexuelles.

2.3.5.1.3. La malignité et les états pré-malins

La malignité est un synonyme de cancer, c'est-à-dire une maladie caractérisée par un développement incontrôlé de cellules anormales. Les cellules cancéreuses peuvent envahir et détruire les tissus avoisinants, mais aussi se propager (former des métastases) à d'autres parties du corps. Un état pré-malin (ou précancéreux) est un état qui est susceptible d'évoluer vers un cancer (20).

Les principales causes de SUA de cette catégorie sont le cancer de l'endomètre et l'hyperplasie atypique (augmentation anormale du nombre de cellules d'un tissu ou d'un organe), qui est une affection pré-maligne (80)(86).

2.3.5.2. Les causes non structurelles

2.3.5.2.1. Les coagulopathies

Le terme « coagulopathies » englobe les troubles systémiques de l'hémostase qui peuvent être associés aux SUA (80). L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques qui permettent de prévenir et d'arrêter les saignements. Plusieurs éléments interviennent dans ce processus physiologie tels que le facteur de von Willebrand, le facteur VIII ou encore le facteur IX, mais aussi la fibrine et les plaquettes. Un déficit ou une anomalie de l'un de ces éléments provoque donc un trouble de l'hémostase. La maladie de von Willebrand est la coagulopathie la plus fréquente avec une incidence de 36% chez les personnes atteintes de saignements menstruels

abondants (87). Cette maladie est héréditaire et se traduit par une déficience quantitative ou un défaut fonctionnel qualitatif du facteur de von Willebrand.

2.3.5.2.2. Les troubles Ovulatoires

Les troubles ovulatoires comprennent l'absence d'ovulation provoquant comme symptômes des menstruations imprévisibles en termes de longueur, de volume et de durée (80). C'est-à-dire que les patientes peuvent présenter des anomalies menstruelles allant de l'aménorrhée, en passant par des saignements extrêmement légers et peu fréquents, à des épisodes de saignements menstruels très abondants imprévisibles et extrêmes nécessitant une intervention. L'absence d'ovulation en association avec un dysfonctionnement ovulatoire conduit à une absence de corps jaune et par conséquent une absence de progestérone et un excès relatif d'œstrogènes agissant sur l'endomètre. Les troubles ovulatoires surviennent fréquemment aux extrêmes de l'âge de la reproduction : chez les adolescentes lors des premières menstruations et chez les femmes en préménopause (86)(87).

2.3.5.2.3. Les troubles primaires de l'Endomètre

Le trouble primaire de l'endomètre est suspecté lorsque les SUA surviennent alors que les saignements menstruels sont prévisibles et cycliques, typiques des cycles ovulatoires et surtout lorsqu'aucune autre cause définissable n'est identifiée (80).

Ce trouble de l'endomètre aurait deux origines (80)(88) :

- Si la patiente présente comme symptôme des pertes menstruelles abondantes, la cause pourrait être un trouble primaire des mécanismes régulant l'hémostase endométriale locale. En effet, certaines études ont démontré que des patientes présentaient des déficiences de production locale de vasoconstricteurs tels que l'endothéline et la $PGF_{2\alpha}$ et/ou une lyse accélérée du caillot endométrial en raison d'une production excessive d'activateur du plasminogène, en plus d'une production locale accrue de substances favorisant la vasodilatation, telles que la prostaglandine E_2 et la prostacycline (I_2).
- Si la patiente présente comme symptômes des saignements inter-menstruels ou des saignements menstruels prolongés, la cause pourrait être une déficience dans les mécanismes moléculaires de réparation de l'endomètre.

Ces troubles peuvent être secondaires à un ou plusieurs mécanismes, notamment une inflammation ou une infection de l'endomètre, des anomalies de la réponse inflammatoire locale et une angiogenèse endométriale anormale (80).

2.3.5.2.4. Les causes iatrogènes

Les agents iatrogènes des SUA-I peuvent être des dispositifs médicaux ainsi que des médicaments. Les principaux dispositifs médicaux induisant des SUA sont des DIU médicamenteux et inertes. Les agents pharmacologiques qui ont un impact direct sur l'endomètre ou qui influencent le contrôle systémique de l'ovulation peuvent également induire des SUA. Enfin, les médicaments qui interfèrent avec les mécanismes de la coagulation sanguine peuvent induire des SUA (80).

Le principal phénomène responsable des SUA-I sont des saignements irréguliers qui peuvent être observés lors de la mauvaise observance des contraceptifs hormonaux provoquant normalement une aménorrhée (88).

Des SUA surviennent également au cours des 6 premiers mois suivant la pose d'un dispositif utérin hormonal chez 55% des femmes (88).

Enfin, l'utilisation de médicaments anticoagulants tels que la warfarine, l'héparine et l'héparine de faible poids moléculaire peuvent être responsable de saignements menstruels très abondants (80).

2.3.5.2.5. Non classés autrement

Les étiologies des SUA-N sont des maladies ou troubles qui ne sont pas encore bien définis, peu examinés et généralement rares (80). Par exemple, on retrouve dans ce groupe l'endométrite (*inflammation de l'endomètre*) chronique, les malformations artérioveineuses et l'hypertrophie myométriale. Il peut exister d'autres troubles qui ne sont pas encore définis par des tests biochimiques ou de biologie moléculaire. Les étiologies retrouvées dans cette catégorie pourraient se voir attribuer une catégorie distincte ou être affectées à l'une des catégories existantes du système de classification lorsque les connaissances seront suffisantes.

2.3.6. Prise en charge des SUA aiguës et chroniques

Les coagulopathies ainsi que les cancers sont des pathologies ne faisant pas partie du périmètre de cette thèse, la stratégie thérapeutique de ces pathologies ne seront donc pas décrites.

2.3.6.1. Prise en charge des SUA aiguës

La prise en charge des SUA aiguës est une prise en charge d'urgence dans le cas où le pronostic vital de la patiente serait en jeu (89). Elle consiste à remplacer les volumes perdus avec des solutés de remplissage et des produits sanguins, puis arrêter l'hémorragie (90). L'hémorragie peut être arrêtée mécaniquement à l'aide d'une poire de Foley, qui consiste à insérer une sonde vésicale dans l'utérus et la gonfler avec 30 à 60mL d'eau afin de tamponner l'hémorragie. Si ce système fonctionne et que la patiente est stabilisée, un traitement hormonal à base de contraceptifs oraux combinés est instauré afin de contrôler les saignements utérins. Il est également possible d'avoir recourt à l'acide tranexamique qui est un antihémorragique inhibant la dégradation de la fibrine par la plasmine. L'action normale de la plasmine, à savoir dissoudre le caillot (fibrinolyse) est ainsi bloquée. Cependant ce médicament ne peut pas être utilisé chez les patientes avec des antécédents de thromboembolie veineuse ou de maladie vasculaire cérébrale.

Très rarement, dans le cas des saignements utérins anormaux anovulatoires très abondants, on peut administrer en intra-veineuse (IV) des œstrogènes équins conjugués pour arrêter les saignements (81)(89). Il faut faire preuve de prudence avec l'administration d'œstrogènes IV ou oraux à des femmes souffrant de maladies cardiovasculaires, d'hypertension, de thromboembolie veineuse, de cancer du sein, de tabagisme après 35 ans ou de migraines avec aura. En effet, l'augmentation du risque de thrombose est l'un des effets secondaires principal des traitements hormonaux à base d'œstrogènes.

2.3.6.2. Prise en charge des SUA chroniques

Les traitements des SUA chroniques sont à la fois symptomatiques et étiologiques. Les traitements médicamenteux et chirurgicaux répondent à ces deux problématiques. Au-delà de l'étiologie qui peut être responsable des SUA, plusieurs facteurs

influencent le choix du type de traitement utilisé, tels que l'âge, le désir de grossesse et les symptômes associés comme les dysménorrhées (91).

2.3.6.2.1. Traitements médicamenteux

En l'absence de lésions anatomiques nécessitant un traitement chirurgical, les traitements médicamenteux, hormonaux ou non, sont indiqués en première intention.

Les traitements hormonaux :

Les traitements hormonaux recommandés dans la prise en charge des SUA sont les contraceptifs oestroprogestatifs, les contraceptifs progestatifs, le Danazol et les inhibiteurs de la GnRH (86)(89). Les contraceptifs oestroprogestatifs ou les contraceptifs progestatifs sont indiqués en première intention dans la prise en charge des SUA-O et SUA-E. Le Danazol peut être recommandé dans la prise en charge des SUA-O en deuxième intention si les autres traitements sont contre-indiqués. Les agonistes de la GnRH et l'acétate d'ulipristal sont principalement indiqués dans la prise en charge des SUA-L afin de réduire la taille du léiomyome avant de procéder à une intervention chirurgicale.

Les contraceptifs oestroprogestatifs existent sous forme de pilule, d'anneau vaginal et de patch transdermique. Toutes ces formes ont montré qu'elles permettaient de contrôler le cycle, en réduisant considérablement les pertes de sang menstruel ainsi que l'incidence des saignements irréguliers (91). Les deux composés (œstrogène et progestatif) exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire afin de réguler le cycle menstruel et assurer un effet contraceptif (91) :

- Le composant œstrogène empêche la sécrétion de FSH et le développement d'un follicule dominant. Il assure également la stabilité et la croissance de l'endomètre et renforce l'impact progestatif.
- Le progestatif empêche la montée de LH et l'ovulation et crée une muqueuse endométriale atrophique, réduisant ainsi la perte sanguine globale au moment de l'hémorragie de privation.

Leur efficacité a été démontrée, avec une réduction du volume des saignements allant de 35 à 69% (92). Elle est inférieure à celle du système intra-utérin à libération de lévonorgestrel, et supérieure à celle des progestatifs en phase lutéale, des AINS et de l'acide tranexamique. Cependant, les contraceptifs oestroprogestatifs sont responsables de nombreux effets secondaires tels que des nausées, des céphalées, des saignements menstruels abondants, la rétention d'eau, une sensibilité aux seins

et des changements d'humeur. Ils augmentent également le risque de thromboembolie et sont donc à éviter chez les patientes ayant des antécédents d'accident cardiovasculaire (AVC) ou de tromboembolie veineuse, d'hypertension artérielle non contrôlée, de migraines avec des symptômes neurologiques, de cancer du sein ou de maladie hépatique active (93).

Les progestatifs sont indiqués dans les SUA, sous deux formes galéniques : les progestatifs oraux et le dispositif intra-utérin à libération de lévonorgestrel (DIU-LNG) (91)(92)(93). Les progestatifs sont une alternative idéale pour les femmes présentant une contre-indication aux œstrogènes. Ils traitent les SUA en induisant un endomètre atrophique, grâce à 4 mécanismes (92) :

- l'inhibition de la croissance de l'endomètre en déclenchant l'apoptose
- l'inhibition de l'angiogenèse
- la stimulation de la conversion de l'estradiol en estrone, moins actif
- la diminution de la production des récepteurs aux œstrogènes au niveau de l'endomètre

Concernant les progestatifs oraux, deux schémas de prise sont recommandés en fonction de l'état ovulatoire de la patiente (92)(93). Chez les femmes présentant des SUA ovulatoires, la prise de progestatifs est prolongée, c'est-à-dire qu'elle commence à partir du 5^e jour des règles et est poursuivie pendant 21 jours. Chez les femmes présentant des SUA anovulatoires, la prise de progestatifs s'effectue en phase lutéale uniquement, pendant 12 à 14 jours par cycle. Pour le schéma de prise prolongée, les principaux progestatifs prescrits sont l'acétate de médroxy-progestérone (AMP), la noréthindrone, l'acétate de mégestrol ou la progestérone micronisée. Pour le schéma de prise en phase lutéale, les principaux progestatifs prescrits sont l'AMP, la noréthindrone et la noréthistérone.

Le DIU-LNG est conçu pour libérer localement à l'endomètre 20 µg de lévonorgestrel par jour (93). Il s'agit du traitement médicamenteux le plus efficace contre les SUA. Il a été démontré que ce dispositif diminue de 86 % la perte de sang menstruel après 3 mois et de 97 % après 12 mois, et 20 à 80 % des femmes deviennent aménorrhéiques après 1 an (93). Plusieurs études comparatives ont été réalisées pour la prise en charge des SUA. Notamment des études comparant le DIU-LNG à d'autres médicaments oraux (progestatifs oraux en phases lutéales, progestatifs oraux 21 jours par mois, contraceptifs oraux combinés, AINS et acide tranexamique) ont montré une supériorité du DIU-LNG sur le volume des saignements, la qualité de vie et

l'observance du traitement (91). Des études comparant l'efficacité et l'acceptabilité du DIU-LNG aux traitements chirurgicaux tels que l'ablation de l'endomètre ou l'hystérectomie ont également été réalisées. Les résultats révèlent que le DIU-LNG est un peu moins efficace pour réduire les SUA, mais il procurerait une amélioration de la qualité de vie équivalente (91). Le DIU-LNG est également bien moins coûteux que la chirurgie. Il présente tout de même quelques effets secondaires tels que des saignements irréguliers (surtout durant les 3 à 6 premiers mois), des crampes et dans certains cas l'expulsion du dispositif (93).

Le danazol est constitué d'un stéroïde synthétique, l'éthistérone. Il inhibe la sécrétion hypophysaire de la FSH et de la LH et exerce une faible influence androgène, provoquant un amincissement ou une atrophie de l'endomètre (92). L'efficacité du danazol contre les SUA est supérieure aux progestatifs oraux de la phase lutéale. Dans les essais cliniques, il réduit jusqu'à 80% des pertes de sangs menstruels dans la prise en charge de saignements très abondants (92). Cependant, le danazol engendre d'avantage d'effets indésirables que les autres traitements médicamenteux, dont la prise de poids, l'acné et les effets androgéniques. C'est pourquoi il est également possible d'administrer du danazol à faible dose par voie vaginale, afin de réduire les effets secondaires. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles sur l'efficacité de ce mode d'administration dans la prise en charge des SUA (92).

Les agonistes de la GnRH régulent à la baisse les récepteurs de la GnRH, inhibant ainsi la sécrétion de gonadotrophine et créant un état hypogonadique qui conduit à l'atrophie endométriale et à une aménorrhée (91). Ils sont efficaces contre les léiomyomes, mais leur utilisation doit être limitée dans le temps car ils sont responsables d'effets secondaires liés à la ménopause tels que des bouffées de chaleur (symptômes vasomoteurs), une atrophie ou une sécheresse vaginale, de la dépression et de l'ostéoporose. C'est pourquoi leur utilisation ne doit pas dépasser 6 mois et est réservée à la prise en charge préopératoire des léiomyomes (92). Si la patiente présente des contre-indications à tous les autres traitements médicaux et chirurgicaux, ils peuvent être utilisés plus de 6 mois, mais une thérapie dite *add back* doit être mise en place conjointement avec la prise d'agonistes de la GnRH. Cette thérapie est constituée de faibles doses d'œstrogène et de noréthindrone afin de minimiser les effets indésirables, mais elle peut altérer l'efficacité du traitement sur les SUA et le volume des léiomyomes.

Enfin, l'acétate d'ulipristal est un modulateur sélectif du récepteur de la progestérone. Il permet de réduire les léiomyomes en induisant l'apoptose cellulaire et en inhibant la prolifération cellulaire et la néo-angiogenèse (*création de nouveaux vaisseaux sanguins dont le but est de nourrir les tumeurs cancéreuses*) (91). On observe une réduction d'environ 25 % de la taille des léiomyomes chez 80 % des femmes après une cure de 3 mois de traitement, et de 50 % après deux cures de 3 mois chez 50 % des femmes (91). Son utilisation modifie la voie d'abord chirurgicale (via une diminution du volume des léiomyomes) et il permet de rétablir un taux d'hémoglobine normal en préopératoire. Dans certains cas, la chirurgie peut être inutile après le traitement.

Les traitements non hormonaux :

Dans un premier temps, la perte de sang importante due aux SUA avec saignements menstruels très abondants peut provoquer une anémie ferriprive (91). Dans ce cas il est nécessaire d'avoir recourt à une supplémentation en fer. La correction de l'anémie est particulièrement importante en préopératoire, car il existe une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité en cas d'anémie non corrigée avant une opération.

Les autres traitements non hormonaux, constitués des AINS et des anti-fibrinolytiques, peuvent être combinés aux traitements hormonaux. Ils vont surtout avoir un impact sur les SUA avec des saignements menstruels abondants.

Les AINS sélectifs et non sélectifs, en inhibant les cyclo-oxygénases, diminuent la synthèse des PGs, fortement concentrées au niveau de l'endomètre des femmes atteintes de SUA. Ceci a pour conséquence de diminuer les contractions du myomètre et donc de diminuer les saignements. Les AINS modifieraient également l'équilibre entre le thromboxane A2 (responsable d'une vasoconstriction et d'une agrégation plaquettaire) et la prostacycline (qui provoque une vasodilatation et empêche l'agrégation plaquettaire). Ils augmenteraient donc le thromboxane A2 en faveur d'une augmentation de l'agrégation plaquettaire (92). Les AINS permettent une réduction de 33 à 55% du volume des menstruations par rapport au placebo pour réduire les pertes de sang menstruel chez les femmes ayant des cycles menstruels réguliers (91). Cependant, leur efficacité est inférieure à celle du DIU-LNG, au danazol à de l'acide tranexamique (94). Les AINS sont donc recommandés chez les femmes ayant des règles plus longues ou plus abondantes que la normale. Ils doivent être utilisés uniquement pendant les règles. En revanche, leur utilisation est contre-indiquée, en cas d'allergie, de gastrite et d'ulcère gastrique (91).

L'acide tranexamique est recommandé lors des épisodes de règles très abondantes, qui est notamment un des symptômes des SUA-O (91)(92). Il agit en bloquant de manière compétitive les sites de liaison du plasminogène. Le plasminogène est une protéine plasmatique inactive qui participe au processus de dégradation des caillots sanguins en se transformant en plasmine sous l'effet d'activateurs. En bloquant les sites de liaison des activateurs du plasminogène, l'acide tranexamique empêche la dégradation des caillots sanguins et exerce ainsi une activité antihémorragique. L'acide tranexamique a montré une efficacité contre placebo avec une réduction des pertes sanguines menstruelles de 34 à 59% (91). Il est responsable de très peu d'effets secondaires et le risque d'événements thromboemboliques n'est pas plus élevé que dans la population générale, même chez les femmes présentant des facteurs de risque (91).

2.3.6.2.2. Traitements chirurgicaux

Les traitements chirurgicaux ne sont pas recommandés en première intention, sauf lorsque des lésions (léiomyomes, polypes ou hyperplasie endométriale) contribuent aux SUA (91). Le traitement chirurgical conservateur doit être envisagé en cas de traitement médical inefficace ou de contre-indication. Cependant, la destruction de l'endomètre est associée à une subfertilité, et les grossesses décrites dans ce contexte sont marquées par des complications obstétricales fréquentes et sévères (fausse couche, grossesses extra-utérines, placentation anormale, hémorragie...). C'est pourquoi il est préférable d'avoir recourt à la chirurgie uniquement pour les femmes ne désirant plus d'enfant.

Les léiomyomes sous-muqueux (type 0, 1 et 2) doivent faire l'objet d'une résection lors d'une hystérocopie. Cette résection peut être accompagnée ou non d'une ablation ou destruction de l'endomètre (91).

Le traitement chirurgical conservateur principal est l'ablation de l'endomètre par résection ou par destruction. Concernant les techniques de première génération, l'ablation de l'endomètre s'effectue sous contrôle visuelle lors d'une hystérocopie. Le contrôle des saignements est obtenu dans 87 à 97% des cas mais les résultats dépendent de l'expérience de l'opérateur, avec un taux d'aménorrhée allant de 10 à 48% (91).

Les méthodes de deuxième génération correspondent à la destruction aveugle de l'endomètre à l'aide d'instruments introduits dans l'utérus et délivrant une énergie de

formes diverses. Les méthodes les plus courantes sont la destruction thermique par ballonnet et la destruction par radiofréquence. Par rapport aux méthodes de première génération, l'efficacité des méthodes de deuxième génération sur les saignements est équivalente, mais la récupération post-opératoire est plus rapide et il y a moins de complications. Ces interventions peuvent être réalisées sous anesthésie locale. De plus, leur taux de succès ne dépend pas de l'opérateur (91).

Enfin, le traitement chirurgical radical est l'hystérectomie qui correspond à l'ablation de l'utérus. Il s'agit du traitement le plus efficace, avec un taux d'aménorrhée de 100% (91). En comparaison avec les méthodes chirurgicales conservatrices, l'hystérectomie est plus efficace à court et à long terme, sur le contrôle des saignements anormaux. Cependant, les effets indésirables (pendant et après la prise en charge initiale) sont plus fréquents et multipliés par 4 par rapport au traitement chirurgical conservateur. Plus spécifiquement, les complications infectieuses sont multipliées par 6. La durée d'hospitalisation et le délai de reprise des activités normales sont également augmentés. C'est pourquoi, il est recommandé de recourir à l'hystérectomie uniquement en cas d'échec ou de contre-indication aux traitements conservateurs médicamenteux et chirurgicaux (91).

2.3.7. Conclusion

La symptomatologie et la démarche diagnostic des saignements utérins et de leurs étiologies est établie grâce au système de la classification de la FIGO. Étant donné qu'il s'agit d'un progrès récent, peu d'études épidémiologiques permettent de comparer la prévalence de chaque étiologie. Cependant, il semble que les polypes et les léiomyomes soient les deux étiologies principales responsables des SUA. La prise en charge des saignements utérins anormaux est symptomatique avec les traitements médicamenteux principalement hormonaux. La prise en charge chirurgicale n'est pas recommandée en première intention sauf en cas de lésions responsables de SUA.

2.4. Le syndrome prémenstruel et le trouble dysphorique prémenstruel

2.4.1. Définition

Le syndrome prémenstruel (SPM) est un trouble du cycle menstruel caractérisé par un ensemble de symptômes physiques et/ou psychiques gênants survenant quelques jours avant les menstruations (pendant la phase lutéale) et disparaissant quelques jours après le déclenchement des menstruations. Ces symptômes peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des femmes. Il existe notamment une forme sévère du SPM appelée trouble dysphorique prémenstruel (TDPM). Dans ce cas, les symptômes ont une prédominance psychologique et altèrent significativement les activités quotidiennes et le fonctionnement global (95).

2.4.2. Symptomatologie

2.4.2.1. Le syndrome prémenstruel (SPM)

De nombreux symptômes ont été décrits depuis la définition du SPM. Ils sont catégorisés en symptômes physiques et symptômes psychiques et comportementaux (96). Les plus récurrents sont décrits dans le Tableau 2.

Symptômes physiques	Symptômes psychiques
<ul style="list-style-type: none"> • Poitrine sensible ou douloureuse • Gonflement ou ballonnement abdominal • Migraines • Problèmes de peau • Prise de poids • Gonflement des extrémités (mains et/ou pieds) • Douleurs articulaires, douleurs musculaires • Mal de dos 	<ul style="list-style-type: none"> • Sautes d’humeur • Irritabilité • Colère, agressivité • Anxiété • Humeur dépressive • Confusion • Troubles du sommeil • Changement d’appétit, suralimentation, envie d’aliments spécifiques • Fatigue et manque d’énergie • Manque de concentration • Isolement social • Sentiment de solitude • Manque d’intérêt pour les activités habituelles

Tableau 2 – Les principaux symptômes du SPM (traduit et adapté de (96))

2.4.2.2. Le trouble dysphorique prémenstruel (TDPM)

Les symptômes du TDPM sont les mêmes que ceux du SPM, mais dans le cas du TDPM, il y a une prédominance des symptômes psychiques et comportementaux. Les symptômes surviennent durant la dernière semaine de la phase lutéale et s’améliorent au début de la phase folliculaire (donc après le début des menstruations). Les principaux symptômes sont : une humeur dépressive, une anxiété, une irritabilité et une instabilité émotionnelle. Ces symptômes sont associés à une détresse et/ou une altération du fonctionnement de la patiente (97).

2.4.3. Épidémiologie

Actuellement, les données épidémiologiques du SPM et du TDPM varient considérablement d’une étude à l’autre et sont influencées par les critères de diagnostic et les instruments de mesure utilisés qui diffèrent d’une étude à l’autre (98). Plus de 90% des femmes en période de menstruation déclarent avoir ressenti au moins un des symptômes du SPM (99). En fonction des critères de diagnostic, la

prévalence du SPM est estimée entre 20 et 40%. Et on estime que 3 à 8% des femmes en âge de procréer présentent un TDPM (100).

En France, une étude de cohorte a été menée entre 2003 et 2004 pour estimer la prévalence du SPM (101). Cette étude a été réalisée sur un échantillon de 2 863 femmes âgées entre 18 et 44 ans. Parmi les résultats, 12,2% des femmes interrogées répondaient aux critères de syndrome prémenstruel, c'est-à-dire qu'elles présentaient au moins un symptôme prémenstruel qui a un impact significatif sur leur vie pendant au moins deux cycles. Cependant 40,5% des femmes de l'étude ont signalé des symptômes prémenstruels cycliques, mais qui n'avaient pas d'impact sur leur vie quotidienne. Aussi selon cette étude, il n'y aurait aucune association significative entre le syndrome prémenstruel et l'âge, la parité, la situation professionnelle, le mode de vie, le niveau d'éducation, l'âge au moment des premières règles ou la régularité des menstruations.

2.4.4. Physiopathologie

L'étiologie et la physiopathologie du SPM et du TDPM restent non élucidés. Des hypothèses proposent notamment l'implication des hormones sexuelles, de certains neurotransmetteurs, ou encore l'influence du stress.

2.4.4.1. L'hypothèse des hormones sexuelles

Les symptômes apparaissant en phase lutéale, phase pendant laquelle les concentrations plasmatiques en œstrogènes et en progestérone sont importantes, il semblait logique que ces hormones soient à l'origine des symptômes du SPM.

La première théorie a été de penser que le SPM était causé par un déséquilibre hormonal : un taux d'œstrogène supérieur à la normale ou une sécrétion de progestérone par le corps jaune insuffisante. Cependant la plupart des études n'a pas mis en évidence de déséquilibre hormonal chez les femmes souffrant de SPM ou TDPM (98).

Une autre théorie plus récente suggère que les femmes atteintes de SPM ou TDPM seraient plus vulnérables aux variations des concentrations hormonales pendant le cycle. Le pic pré-ovulatoire d'œstrogènes, l'augmentation post-ovulatoire de progestérone ou encore la chute du niveau de progestérone à la fin de la phase lutéale pourraient être les déclencheurs des symptômes du SPM et/ou TDPM (98).

2.4.4.2. L'hypothèse des neurotransmetteurs

2.4.4.2.1. La sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur dont le précurseur est l'acide aminé tryptophane. Le tryptophane est hydroxylé en 5-hydroxytryptophane, puis décarboxylé en sérotonine. La sérotonine a de nombreux effets dont la régulation de la température corporelle, du sommeil, de l'humeur, de l'appétit et de la douleur, ainsi que la modulation de la production de cortisol et de prolactine. La diminution de l'activité sérotoninergique est associée à la dépression et à des symptômes spécifiques tels que les fringales de glucides et les troubles du sommeil (98). Comme nous venons de le voir, ces symptômes sont également retrouvés dans le SPM et le TDPM.

Des études se sont donc penchées sur le lien entre sérotonine et œstrogènes chez les patientes atteintes de SPM (97)(98)(102). Certaines études ont notamment cherché à mesurer de façon indirecte le taux de sérotonine central et ont mis en évidence une concentration cérébrale réduite en sérotonine pendant la phase lutéale chez les femmes souffrant de SPM. D'autres études se sont concentrées sur le transport de la sérotonine et ont mis en évidence une diminution de la liaison de la sérotonine à son transporteur. Enfin, il a été montré que des injections de tryptophane réduisaient les symptômes du SPM pendant la phase lutéale.

2.4.4.2.2. Le GABA

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. L'inhibition des neurones est permise grâce à sa liaison à deux types de récepteurs : le GABA-A et le GABA-B. L'allopregnanolone est un métabolite actif de la progestérone qui a une forte affinité pour les récepteurs GABA-A du cerveau. L'allopregnanolone aurait un effet anxiolytique, anesthésique et anticonvulsivant en se liant à ces récepteurs, et une faible concentration d'allopregnanolone aurait un effet anxiogène (98).

Plusieurs études se sont donc intéressées à l'allopregnanolone et à son interaction avec les récepteurs GABA-A pendant la phase lutéale chez les femmes atteintes de SPM et de TDPM (97)(98)(102)(103). Des premières études ont cherché à mesurer le taux d'allopregnanolone dans le sang pendant la phase lutéale chez les femmes atteintes de SPM. Certaines de ces études ont démontré que les femmes atteintes de

SPM avaient des concentrations inférieures en allopregnanolone en phase lutéale, cependant d'autres études n'ont montré aucune différence de concentration entre les femmes atteintes de SPM celles qui ne le sont pas (104,105). D'autres études se sont intéressées à la sensibilité du récepteur GABA-A à l'allopregnanolone (106,107). Ces études suggèrent notamment que les femmes souffrant de TDPM présentent une sensibilité réduite des récepteurs GABA-A à l'allopregnanolone. Cependant, une autre étude plus récente consistait à bloquer la conversion de la progestérone en allopregnanolone par le dutastéride (inhibiteur de la 5 α -réductase qui est l'enzyme responsable de la conversion), induisant une diminution de la concentration en allopregnanolone (108). Une diminution des symptômes psychiques a été observée chez les femmes atteintes de TDPM. L'hypothèse de cette étude est donc que l'humeur négative et les symptômes d'anxiété du TDPM pourraient être liés à une sensibilité paradoxale à l'allopregnanolone.

2.4.5. Méthodes diagnostiques

2.4.5.1. Diagnostic du SPM

Plusieurs organismes ont développé des critères de diagnostic pour le SPM. Dans un premier temps, l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) stipule qu'un gynécologue ou obstétricien doit confirmer les symptômes du SPM (109). Ces symptômes doivent :

- Être présents dans les 5 jours précédents les règles pendant au moins 3 cycles menstruels consécutifs
- Se terminer dans les 4 jours suivant le début des règles
- Interférer avec certaines activités normales

Dans un second temps, l'OMS a fait apparaître en 2001 le syndrome prémenstruel dans la 10^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM) (110). Il apparaît toujours dans la version révisée du CIM sous le terme de « syndrome de tension prémenstruelle » et il est défini selon les critères suivants : « Syndrome affectant les femmes qui est souvent idiopathique. Ce syndrome est caractérisé par certains facteurs environnementaux, métaboliques ou comportementaux qui surviennent pendant la phase lutéale du cycle menstruel, et entraîne des symptômes émotionnels, physiques ou comportementaux cycliques qui interfèrent avec le mode de vie de l'individu. ». La définition est cependant moins précise que celle de l'ACOG

puisqu'elle fait uniquement référence à l'aspect chronologique des symptômes (physiques et psychiques) qui surviennent pendant la phase lutéale du cycle menstruel.

Enfin la Société Internationale pour les Désordres Prémenstruels (SIDP) a regroupé le SPM et le TDPM sous le terme générique de désordres prémenstruels (DPM) (111). Puis, ces DPM sont divisés en deux catégories : « les désordres prémenstruels de base » et « les désordres prémenstruels variant ». Les critères du DPM de base sont les suivants :

- Les symptômes physiques et/ou psychiques doivent survenir pendant tout ou une partie de la phase lutéale de deux semaines.
- Les symptômes doivent disparaître pendant ou peu après les menstruations
- Il n'est pas nécessaire de confirmer que l'ovulation a eu lieu
- La gravité ou l'impact des symptômes doit affecter le fonctionnement quotidien normal
- Le SPM ne doit pas être une exacerbation prémenstruelle d'un autre trouble psychiatrique, physique ou médical

Et il y a 4 types de DPM variant :

- L'exacerbation prémenstruelle : exacerbation prémenstruelle de conditions somatiques, psychologiques ou médicales sous-jacentes pendant la phase lutéale du cycle ovarien
- DPM avec activité ovarienne anovulatoire : les symptômes prémenstruels se produisent alors qu'il n'y a pas eu d'ovulation
- DPM avec absence de menstruation
- DPM induite par les progestatifs : les symptômes peuvent être générés à la suite d'une thérapie hormonale

2.4.5.2. Diagnostic du TDPM

Les critères de diagnostic du TDPM ont été décrits par l'Association Américaine de Psychiatrie et ont été ajoutés au DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition), qui est le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (112). Dans cette 5^{ème} édition du DSM, les critères sont les suivants :

- Dans la majorité des cycles menstruels, au moins cinq symptômes doivent être présents au cours de la dernière semaine avant le début des règles, commencer à s'améliorer quelques jours après le début des règles et devenir minimales ou absentes au cours de la semaine suivant les règles.
- Un (ou plusieurs) des symptômes suivants doit être présent et confirmé par des évaluations quotidiennes prospectives pendant au moins deux cycles symptomatiques :
 - Labilité affective marquée (par exemple, sautes d'humeur, sentiment soudain de tristesse ou de larmes, ou sensibilité accrue au rejet).
 - Irritabilité ou colère marquées ou augmentation des conflits interpersonnels.
 - Humeur dépressive marquée, sentiment de désespoir ou pensées auto-dépréciatives.
 - Anxiété, tension et/ou sentiment d'être tendu ou sur les nerfs.
- Un (ou plusieurs) des symptômes suivants doit en outre être présent, pour atteindre un total de cinq symptômes lorsqu'il est combiné aux symptômes du critère précédents ci-dessus.
 - Diminution de l'intérêt pour les activités habituelles (par exemple, travail, école, amis, loisirs).
 - Difficultés subjectives de concentration.
 - Léthargie, fatigabilité facile, ou manque d'énergie marqué.
 - Changement marqué de l'appétit, suralimentation ou envies spécifiques de manger.
 - Hypersomnie ou insomnie.
 - Sentiment d'être dépassé ou de ne plus rien contrôler.
 - Symptômes physiques tels que sensibilité ou gonflement des seins, douleurs articulaires ou musculaires, sensation de "ballonnement" ou prise de poids.
- Les symptômes sont associés à une détresse ou à une interférence cliniquement significative avec le travail, l'école, les activités sociales habituelles ou les relations avec autrui (par exemple, évitement des activités sociales, diminution de la productivité et de l'efficacité au travail, à l'école ou à la maison).

- La perturbation n'est pas simplement une exacerbation des symptômes d'un autre trouble, tel que le trouble dépressif majeur, le trouble panique, le trouble dépressif persistant (dysthymie) ou un trouble de la personnalité (bien qu'elle puisse coexister avec l'un de ces troubles).
- Les symptômes ne sont pas attribuables aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, une drogue d'abus, un médicament, un autre traitement) ou d'une autre condition médicale (par exemple, l'hyperthyroïdie).

De plus, dans cette 5^{ème} édition du DSM, le trouble dysphorique prémenstruel a été inclus pour la première fois dans le texte principal dans la catégorie des troubles dépressifs (97).

2.4.5.3. Outils de diagnostic des SPM et TDPM

Afin de réaliser le diagnostic du SPM et TDPM, il existe des outils, sous forme de questionnaires, qui permettent d'évaluer les symptômes que les femmes peuvent présenter. Ces outils sont de deux types : rétrospectifs et prospectifs.

Parmi les instruments rétrospectifs, on retrouve notamment :

- La « Premenstrual Tension Scale », qui est une échelle constituée de deux questionnaires : un questionnaire rempli par la patiente constitué de 36 questions auxquelles il faut répondre par oui ou non et un questionnaire constitué de 10 items rempli par un observateur pendant un entretien (113).
- Le « Premenstrual Assessment Form » (PAF), qui est un auto-questionnaire constitué de 95 items.
- Le « Premenstrual Symptoms Screening Tool » (PSST), qui est un outil de dépistage constitué de 19 items reprenant les critères de diagnostic du DSM-IV pour le TDPM (114)

Le terme rétrospectif désigne le fait de rapporter *a posteriori* les symptômes rencontrés pendant le dernier cycle menstruel. Ces outils sont moins préconisés car il a été démontré qu'ils induisaient une surestimation du syndrome prémenstruel, notamment car les réponses des patientes sont influencées par leur ressenti négatif face aux symptômes (115). C'est pourquoi, la plupart des organismes préconisent l'utilisation d'outils prospectifs afin d'évaluer les symptômes du SPM et du TDPM (97). Ces outils se présentent la plupart du temps sous forme de calendriers d'auto-évaluation que la

femme doit remplir pendant au moins deux cycles. Les principaux calendriers d'évaluation sont :

- Le « Daily Record of Severity of Problems » (DRSP), qui est un constitué de 21 items rassemblant les symptômes décrits dans le DSM-IV (116). La patiente doit ensuite attribuer un score à ces symptômes allant de 1 (pas de symptôme) à 6 (symptôme « extrême »), tous les jours pendant deux mois.
- Le « Prospective Record of Impact and Severity of Menstrual » (PRISM), dont le principe est le même que le DRSP (117). La patiente doit attribuer un score à 24 symptômes physiques et psychiques. L'impact sur la qualité de vie, les évènements particuliers ainsi que les traitements médicamenteux sont des catégories qui composent également cet auto-questionnaire.

Les calendriers prospectifs fournissent des informations plus précises sur la gravité des symptômes et le niveau d'atteinte aux différentes phases du cycles. Cependant, ce sont des outils chronophages pour la patiente. De plus, le fait que le diagnostic du SPM soit posé après enregistrement des symptômes pendant deux cycles, retarde la prise du traitement par la patiente. Ceci peut présenter un danger pour la patiente si les symptômes sont graves mais aussi il se peut que les patientes refusent d'attendre deux mois avant d'avoir un traitement (98)(118).

2.4.6. Traitements

2.4.6.1. Stratégie thérapeutique

Le traitement du SPM et du TDPM a pour but de réduire les symptômes et améliorer la qualité de vie des patientes (115). Mais comme nous venons de le voir, les symptômes sont variés et l'étiologie du SPM et du TDPM n'est pas encore élucidée. Il est donc recommandé d'utiliser une approche personnalisée en fonction des symptômes et de leur gravité.

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommande dans un premier temps d'adopter de nouvelles mesures hygiéno-diététiques (119). La prise de traitements non médicamenteux tels que la phytothérapie ou les compléments alimentaires peut également être conseillée. Dans un second temps, si les règles hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes, les recommandations du CNGOF sont d'avoir recourt aux traitements médicamenteux. La prise de traitements médicamenteux est possible en première intention si les

symptômes affectent de manière significative le quotidien de la patiente. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle en France de stratégie médicamenteuse établie pour traiter le SPM et le TDPM.

2.4.6.2. Mesures générales

Les mesures générales conseillées sont des changements d'habitudes au niveau de l'alimentation et du style de vie.

Les conseils hygiéno-diététiques consistent dans un premier temps à supprimer les excitants tels que le café, le tabac et l'alcool. Il est également conseillé d'avoir une bonne hygiène de sommeil, surtout pendant la période prémenstruelle.

Dans un second temps, afin de limiter le stress, il est préférable pour la patiente sujette au SPM de limiter les événements qui pourraient être source de stress (119).

Dans un troisième temps, la pratique d'une activité physique de moyenne intensité pourrait également diminuer les symptômes physiques et psychiques du SPM. Les sports conseillés sont notamment l'aérobic, le yoga et la natation (103).

2.4.6.3. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) a été considérée comme un traitement du SPM et du TDPM, sur la base de la théorie selon laquelle les femmes peuvent percevoir les changements physiques prémenstruels (par exemple les ballonnements ou les modifications des seins) ce qui aurait pour conséquence d'exacerber leurs réactions émotionnelles tels que l'anxiété (98). Ainsi, la TCC permettrait d'améliorer les capacités d'adaptation afin de lutter contre les désagréments physiques et psychologiques associés au SPM et au TDPM (118). La TCC a également montré certains résultats positifs en tant que stratégie thérapeutique d'entretien.

2.4.6.4. Traitements non médicamenteux

2.4.6.4.1. Les plantes

De nombreuses études ont été réalisées afin de démontrer une amélioration des symptômes du SPM grâce à l'utilisation des plantes médicinales. Parmi les plantes étudiées, on retrouve la baie de gattilier (*Vitex agnus-castus*), le Millepertuis (*Hypericum Perforatum*), le Ginkgo Biloba, le Safran ou encore la lavande. Dans

l'ensemble, les résultats de ces études sont positifs, mais leur qualité est remise en question. En effet, celles-ci ne sont pas des essais contrôlés randomisés pour la plupart, les critères de diagnostic du SPM et du TDPM diffèrent d'une étude à l'autre et la composition des préparations à base de plante est différente d'une étude à l'autre pour une même plante. Une seule plante a été reconnue pour améliorer les symptômes du SPM : la baie de gattilier (120). Le mécanisme d'action du gattilier n'est pas totalement élucidé. Mais, la plante contient notamment des diterpènes qui seraient des ligands des récepteurs D1 et D2 à la dopamine (121). La liaison de ces diterpènes sur les récepteurs de la dopamine modulerait la sécrétion de la prolactine induite par le stress, ce qui provoquerait une diminution de la tension mammaire.

2.4.6.4.2. Les compléments alimentaires

Comme pour les plantes, de nombreuses études ont étudié l'utilisation de compléments alimentaires pour traiter le SPM. Le calcium, la vitamine D et la vitamine B6 sont les compléments alimentaires les plus étudiés. En effet, il semblerait que les concentrations sériques en Calcium et vitamine D soient diminuées pendant la phase lutéale chez les femmes souffrant de SPM. De nombreuses études ont démontré une diminution des symptômes du SPM suite à une supplémentation en calcium et en vitamine D (122)(123). Concernant la vitamine B6, son utilisation dans le traitement du SPM a été proposée car c'est un cofacteur des neurotransmetteurs telle que la sérotonine qui est potentiellement impliquée dans la physiopathologie du SPM. Des essais contrôlés randomisés ont donc été réalisés et ont démontré un effet bénéfique de la vitamine B6 sur les symptômes psychiques du SPM (98).

2.4.6.5. Traitements médicamenteux

2.4.6.5.1. Les psychotropes

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) font partie des traitements de première intention pour le SPM sévère et le TDPM (97)(124). Leur mécanisme d'action dans ces pathologies n'est pas élucidé, leur recommandation se basant sur l'hypothèse de l'implication de la sérotonine dans la physiopathologie des SPM et TDPM.

Les principaux ISRS recommandés sont la fluoxétine, la sertraline, la paroxétine, le citalopram et l'escitalopram (97). Une revue systématique de 34 essais contrôlés

randomisés comparant l'efficacité des ISRS par rapport à un placebo chez environ 4 400 femmes souffrant de SPM ou de TDPM a permis de démontrer l'intérêt des ISRS dans la prise en charge de ces troubles (125). Parmi ces essais, 20 d'entre eux portaient sur une prise quotidienne et continue d'ISRS et 14 d'entre eux portaient sur une prise quotidienne d'ISRS uniquement pendant la phase lutéale. Les études ont révélé une amélioration significative des symptômes psychologiques et somatiques chez les femmes traitées avec les ISRS par rapport au placebo, ceci quel que soit le schéma posologique. Aucune différence significative d'efficacité entre les deux schémas posologiques n'a été rapportée. De manière similaire, une méta-analyse de 29 essais contrôlés randomisés portant sur un total de presque 3 000 femmes atteintes de TDPM ou SPM grave a également démontré l'efficacité des ISRS (126). Toutefois, cette méta-analyse a conclu que les schémas posologiques continus étaient plus efficaces que les schémas intermittents.

Les ISRS présentent l'avantage d'agir rapidement sur les symptômes prémenstruels, une étude a d'ailleurs démontré qu'ils agiraient au bout de 48 heures (127). Cependant, dès que le traitement est arrêté les symptômes reviennent, il n'y a donc pas de durée optimale de traitement recommandé.

Les principaux effets indésirables rencontrés par les patientes sont des nausées, une baisse d'énergie, une somnolence, de la fatigue, une baisse de la libido et une transpiration excessive. Ces effets indésirables sont doses dépendants et peuvent être responsable d'une mauvaise observance des patientes (124).

2.4.6.5.2. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie se base sur le principe qu'elle permet la suppression de l'ovulation, supprimant ainsi la phase lutéale pendant laquelle les symptômes des SPM et TDPM apparaissent. Les principales hormonothérapies recommandées sont les contraceptifs oestro-progestatifs, contraceptifs à base d'œstrogènes et les agonistes de la GnRH (97)(124).

Les premiers essais contrôlés randomisés réalisés pour mesurer l'efficacité des contraceptifs oestroprogestatifs par rapport à un placebo dans la prise en charge des SPM et TDPM ne se sont pas avérés concluants (124). Cela est peut-être dû au fait que le composant progestatif (levonorgestrel ou norethistérone) contenu dans les pilules de seconde génération peut exacerber les symptômes qui sont censés être soulagés. Cependant, la nouvelle formulation de contraceptifs oestroprogestatifs

contenant de la drospirénone, qui exerce des effets anti-androgène et anti-aldostérone et qui supprime l'ovulation, est prometteuse. En effet, une revue systématique de 5 essais contrôlés randomisés incluant presque 2 000 patientes atteintes de SPM et TDPM a démontré que les contraceptifs contenant de la drospirénone diminuaient les symptômes de SPM et TDPM après 3 mois de traitement (128). Cependant, la réponse au placebo était également élevée et les patientes ont rapporté des effets secondaires tels que des nausées, des saignements inter-menstruels et des douleurs mammaires. Il n'est donc pas possible de savoir si les contraceptifs contenant de la drospirénone sont efficaces pendant plus de trois mois ou s'ils sont plus efficaces que les contraceptifs contenant d'autres progestatifs. De plus, les contraceptifs contenant de la drospirénone sont associés à un risque plus élevé de thromboembolie veineuse que les autres progestatifs (97).

L'œstradiol sous forme de patch transdermique ou d'implant est recommandé en seconde intention car ces formulations contiennent une concentration en œstradiol supérieure aux contraceptifs oestroprogestatifs. Quelques essais contrôlés randomisés ont été réalisés pour ces deux formes (124). Ces deux formes se sont avérées plus efficaces que le placebo pour réduire les symptômes des SPM. Il est cependant recommandé de préférer le patch transdermique car c'est une méthode rapidement réversible et plus facile à administrer que l'implant. D'autres méthodes de contraception de barrière ou intra-utérines doivent être utilisées lorsque l'œstradiol (patchs et implant) est utilisé dans le cadre du syndrome prémenstruel, car la suppression de l'ovulation ne peut être garantie. De plus, les données sont insuffisantes pour confirmer l'innocuité à long terme de ces dispositifs pour l'endomètre et le sein, car il n'existe pas d'études prospectives randomisées sur l'innocuité à long terme (129). En effet, l'œstradiol à forte concentration présente un risque d'hyperplasie pour l'endomètre et de cancer du sein. C'est pourquoi, il est conseillé de prendre en supplément un progestatif. Le DIU-LNG est recommandé car il permet d'éviter l'absorption systémique et donc de minimiser les effets progestatifs (96). La progestérone orale micronisée présente également un intérêt car elle a moins d'effets androgènes et d'effets indésirables que les progestatifs tels que la noréthistérone et le lévonorgestrel (129).

Les agonistes de la GnRH suppriment l'ovulation en régulant à la baisse les récepteurs de la GnRH dans l'hypothalamus, ce qui entraîne une diminution FSH et LH par l'hypophyse et finalement une baisse d'œstrogènes et progestérone (97). Une méta-analyse de 7 essais rassemblant un total de 71 femmes atteintes de SPM et TDPM a

montré une efficacité significativement supérieure des agonistes de la GnRH par rapport au placebo (130). En effet, les patientes ont noté une amélioration importante voire une disparition totale des symptômes émotionnels et physiques. Cependant, leurs effets secondaires notamment sur la densité osseuse limite leur utilisation aux femmes souffrant de SPM et TDPM sévères. Leur utilisation ne doit également pas dépasser 6 mois, ou alors une thérapie *add-back* doit être ajoutée qui risque de faire réapparaître les symptômes du SPM (124).

2.4.6.6. Traitement chirurgical

Les interventions chirurgicales indiquées dans le SPM et le TDPM sont l'hystérectomie et la salpingo-ovariectomie bilatérale (129). Ceci consiste en l'ablation de l'utérus et des deux trompes de Fallope et des deux ovaires. Elle permet de supprimer totalement l'ovulation. Cette intervention constitue le dernier recours pour les femmes souffrant de SPM ou TDPM sévère, qui ne répondent pas ou ne peuvent pas tolérer les traitements plus conventionnels. Il est d'ailleurs recommandé d'utiliser des agonistes de la GnRH avant d'envisager la chirurgie pour vérifier si les symptômes de la patiente sont améliorés à la suite d'une suppression totale de l'ovulation (129). S'agissant d'une intervention irréversible, la décision de pratiquer cette intervention chirurgicale doit tenir compte de l'état clinique de chaque patiente, de son âge, de son désir de fertilité et de sa qualité de vie (129).

À la suite de l'intervention chirurgicale, il est nécessaire d'introduire une thérapie substitutive à base d'œstrogènes. Il faut également envisager de remplacer la testostérone, car les ovaires sont une source de production majeure (50 %) et une carence pourrait entraîner une baisse de la libido (trouble du désir sexuel hypo-actif) pénible (124).

2.4.7. Conclusion

Le SPM et le TDPM sont des troubles complexes survenant pendant la phase lutéale du cycle menstruel. Ils sont à l'origine de nombreux symptômes physiques et psychiques, pouvant diminuer la qualité de vie des femmes. La diversité des symptômes rend ces troubles difficiles à diagnostiquer. Il existe donc plusieurs démarches diagnostiques ce qui complexifie la comparaison des études portant sur l'estimation de la prévalence dans la population de ces troubles. La physiopathologie

du SPM et du TDPM ne sont pas élucidées. Leur prise en charge est donc seulement symptomatique.

3. La santé menstruelle

Ce travail de synthèse sur les troubles du cycle menstruel a permis de montrer que des progrès sont encore nécessaires pour comprendre, diagnostiquer et prendre en charge ces troubles. Pourtant ils ont un impact délétère sur la qualité de vie des femmes et peuvent être la conséquence de maladies parfois sévères. C'est pourquoi, il est nécessaire d'introduire la santé menstruelle comme un problème de santé publique. La santé menstruelle englobe plusieurs sujets, tels que la stigmatisation des menstruations, l'hygiène et la précarité menstruelles, les moyens de promotion de la santé menstruelle ainsi que la prise en charge des troubles du cycle menstruel.

3.1. Perception des menstruations dans la société

Nous avons vu dans la partie 1.3, que le cycle menstruel est composé de la phase menstruelle, communément appelé les règles ou encore les menstruations. Il s'agit d'une phase du cycle menstruel particulière car, contrairement à toutes les autres phases des cycles ovarien et utérin qui peuvent passer inaperçues, celle-ci est bien visible en se manifestant par des saignements utérins durant entre 5 et 7 jours (quand le cycle menstruel est normal). Cet évènement pourtant naturel a fait l'objet d'une stigmatisation dans toutes les régions du monde et à toutes les périodes de l'histoire. Cette stigmatisation par les menstruations perdure encore aujourd'hui. La partie qui suit décrit l'origine de la stigmatisation des menstruations et son impact sur les femmes.

3.1.1. Historique

L'histoire de la perception des menstruations est variable selon les époques de l'histoire et les différentes parties du monde. Le sujet étant vaste, nous parlerons ici uniquement des généralités et de certaines périodes et zones du monde.

Dans les mythologies, les règles faisaient déjà l'objet de nombreux récits. Dans ces récits le sang menstruel était toujours magique et puissant (131). Dans la mythologie Nordique par exemple, le dieu Thor atteignait le pays magique de l'illumination et de la vie éternelle en se baignant dans une rivière remplie du sang menstruel des « Géantes ». Dans la mythologie Grecque les dieux étaient dépendants du pouvoir miraculeux du sang menstruel.

Cependant, une étude des cultures historiques indique que les systèmes de croyances sur les règles ont varié d'un événement sacré, puissant, bénéfique et positif (comme le disent les mythes) à un événement impur, polluant, destructeur et négatif (132).

Ceci a commencé dans l'Antiquité avec l'Égypte Antique où les croyances sur les menstruations diffèrent en fonction des écrivains (131). En effet, les femmes considéraient les menstruations comme un moment de purification et leur accordaient des bienfaits médicaux uniquement pour les femmes. Les hommes en revanche ne devaient pas toucher le sang menstruel car il était impur. Cette dualité est retrouvée en Grèce et en Rome Antique (131). En effet, les écrivaines, Salpe, Lais et Sotira notamment, faisaient la promotion des bienfaits médicaux et magiques du liquide menstruel. Les écrivains, tel que Pline l'Ancien, accordaient en revanche un pouvoir destructeur au contact avec le sang menstruel.

Cette notion d'impureté attribuée au sang menstruel a été relayée par les religions monothéistes. Le Judaïsme, à travers la Torah et la loi rabbinique, impose des règles et des interdictions très strictes concernant les menstruations. En effet, les textes énoncent que les femmes sont impures pendant les menstruations et qu'elles doivent être « séparées » pendant cette période car tout ce qu'elles touchent devient impur. Cette règle est reprise dans la bible chrétienne (131)(133). L'Islam, en revanche, permet à l'homme de vivre normalement avec une femme qui a ses menstruations, mais il est interdit d'avoir des rapports sexuels avec elle car les menstruations sont nuisibles (131).

Du Moyen-Âge jusqu'au début du 20^{ème} siècle, les menstruations étaient perçues comme sales, impures et dangereuses. Les femmes vivaient donc leurs menstruations dans la honte, la gêne et la peur. Au 20^{ème} siècle, le sujet se démocratise un peu grâce notamment aux travaux de Pasteur qui recommande aux femmes d'utiliser des protections hygiéniques pendant les menstruations. C'est en 1950, avec les premiers mouvements féministes, que la parole des femmes se libère à ce sujet. Aujourd'hui, dans nos sociétés occidentales, le sujet des menstruations est beaucoup moins tabou et sensible qu'à l'époque, mais ces dernières restent malgré tout associées à des notions de saleté et de dégoût (134).

3.1.2. La stigmatisation des menstruations et ses conséquences

La stigmatisation consiste à marquer physiquement et de manière permanente quelqu'un à titre de châtiment ou à dénoncer et critiquer publiquement quelqu'un ou un acte que l'on juge moralement condamnable ou répréhensible (135).

Cette notion appliquée aux menstruations a été très bien illustrée en 2002, lors d'une expérience sociologique qui consistait à faire passer devant une assemblée d'hommes et de femmes, des participantes divisées en deux groupes : un groupe de participantes qui laissaient tomber de manière visible une barrette à cheveux et un groupe de participantes qui laissait tomber un tampon. Les hommes et les femmes de l'assemblée devaient ensuite répondre à un questionnaire afin décrire les femmes qui étaient passées devant eux. Les résultats ont montré que les personnes de l'assemblée avaient moins de sympathie pour la femme qui avait laissé tomber le tampon et qu'elle leur paraissait moins compétente. La deuxième partie de l'expérience consistait à réunir dans une salle les personnes de l'assemblée d'observateurs avec les femmes qui étaient passées devant eux. Cette deuxième partie d'expérience a montré que les personnes de l'assemblée s'asseyaient à une distance plus importante des femmes ayant laissée tomber un tampon (136). Ceci illustre bien le caractère honteux des menstruations. Il est nécessaire pour une femme qui a ses menstruations de le cacher sinon les personnes autour d'elle auront une perception négative d'elle et iront même jusqu'à s'éloigner physiquement.

La stigmatisation des menstruations est due à plusieurs facteurs qui sont notamment les vestiges des nombreuses croyances négatives sur les menstruations dans l'histoire. Cependant, ceci ne répond pas à la question : Pourquoi les menstruations sont dégoûtantes et doivent être cachées ? La recherche soutient que les opinions négatives sur les menstruations sont en réalité le reflet des opinions de la société sur les femmes en règle générale (137). En effet, les menstruations sont un processus physiologique propre aux femmes et survenant à la puberté, période à laquelle le corps se transforme pour devenir celui d'une femme. Par conséquent, elles peuvent être considérées comme un symbole de féminité. Ainsi, la stigmatisation par les menstruations est une conséquence des sociétés patriarcales cherchant à limiter la liberté des femmes et à contrôler leur corps (137).

Cette stigmatisation nuit au bien-être physique, mental et social des femmes (138). Une des conséquences est que la stigmatisation entrave les discussions concernant

les menstruations (139). Premièrement, ceci limite les informations sur le cycle menstruel et sa compréhension. Deuxièmement, les femmes peuvent avoir du mal à communiquer sur leurs règles entre elles ou avec des professionnels de santé. Or, comme nous avons pu le voir dans la partie 2, un trouble du cycle menstruel peut révéler une pathologie grave, il est donc nécessaire de pouvoir parler librement de son cycle menstruel. Une autre conséquence est de renforcer les stéréotypes misogynes, les femmes qui ont leurs menstruations étant perçues comme "irrationnelles", "trop émotives", "hystériques", et par conséquent moins capables. Ceci a notamment contribué à minimiser les symptômes rencontrés par les femmes atteintes de SPM et TDPM (140).

3.2. Santé, hygiène et précarité menstruelles

Nous avons vu en partie 2 de cette thèse que les troubles du cycle menstruel peuvent avoir un impact sur l'état de santé et la qualité de vie des femmes. Plusieurs communautés scientifiques, telles que l'ACOG, considèrent d'ailleurs le cycle menstruel comme un signe vital et recommandent une évaluation du cycle menstruel par les médecins afin d'identifier le plus précocement possible des problèmes de santé éventuels (141)(142). Le cycle menstruel normal et les symptômes associés aux troubles du cycle menstruel ont également un impact significatif sur le bien-être physique, mental et social des femmes (143).

La notion de santé menstruelle est donc récemment apparue et est de plus en plus utilisée. La partie qui va suivre aura pour but de définir cette nouvelle notion et de décrire chacun de ses aspects.

3.2.1. La santé menstruelle

Aujourd'hui, aucune définition commune et officielle n'a été établie par les différents acteurs mondiaux de la santé, le principal étant l'OMS. Une telle définition est pourtant nécessaire afin que la santé menstruelle soit considérée comme un sujet de santé publique par les cadres de la santé mondiale, de la recherche et du développement et des instances gouvernementales nationales.

Selon l'OMS, la santé publique est définie comme l'ensemble des actions permettant de prévenir, de prolonger la vie et d'améliorer la santé physique ou mentale à un niveau individuel et collectif. Le champ d'action de la santé publique inclut tous les

systèmes de promotion de la santé, de prévention des maladies, de lutte contre la maladie (médecine et soins) et de réadaptation (144). Une définition commune de la santé menstruelle permettrait donc de favoriser la collaboration entre chacune des parties prenantes afin de réaliser ces actions.

Le Collectif Mondial sur la Menstruation (CMM), fondé en 2019 et formé entre autres de représentants de l'ONU (Organisation des Nations Unies), d'ONG internationales (Organisations Non Gouvernementales), d'universités et de gouvernements nationaux a proposé une définition de la santé menstruelle. Cette dernière s'inspire de la définition de la santé de l'OMS. Le CMM définit ainsi la santé menstruelle comme un « état de complet bien-être physique, mental et social et qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité, en relation avec le cycle menstruel » (145)(138). Le CMM étend cette notion en expliquant que toutes les personnes qui ont un cycle menstruel doivent être en mesure de (138):

- Bénéficier d'un environnement positif et respectueux en ce qui concerne le cycle menstruel, exempt de stigmatisation et de détresse psychologique.
- Accéder à des informations précises et adaptées à leur âge sur le cycle menstruel, les menstruations et les changements survenant tout au long de la vie, ainsi que sur les pratiques d'hygiène et de soins personnels qui s'y rapportent.
- Prendre soin de leur corps pendant la menstruation afin que leurs préférences, leur hygiène, leur confort, leur intimité et leur sécurité soient soutenus.
- Avoir accès à un diagnostic, un traitement et des soins en temps utile pour les désagréments et les troubles liés au cycle menstruel, y compris l'accès à des services et ressources enseignant des stratégies d'autogestion de la santé
- Décider de participer ou non à toutes les sphères de la vie, notamment civile, culturelle, économique, sociale et politique, pendant toutes les phases du cycle menstruel, sans exclusion, restriction, discrimination, coercition et/ou violence liées aux menstruations.

3.2.2. L'hygiène menstruelle

L'hygiène menstruelle comprend l'autosoin pendant les menstruations avec le matériel permettant de recueillir les menstruations, ainsi que les installations et les services pour les changer, se laver les mains et le corps, et puis jeter les matériels usagés ou

nettoyer les matériels réutilisables. Le matériel, les installations ainsi que les services doivent être disponibles tout au long de la journée et de la nuit, à la fois à la maison et en dehors. Les personnes menstruées doivent pouvoir choisir les pratiques de soin qui leurs sont préférables et confortables, et pouvoir se procurer les ressources nécessaires à l'autosoins. De plus, les personnes menstruées doivent pouvoir prendre soin de leur corps avec le niveau d'intimité qu'elles souhaitent pour prévenir tout risque de préjudice physique, émotionnel ou social (138).

Si aujourd'hui les protections menstruelles se décomposent sous différentes formes permettant aux femmes de choisir une protection plutôt qu'une autre afin de favoriser leur confort, cela n'a pas toujours été le cas.

Dans l'Antiquité les femmes utilisaient des bandes de matière textile (lin, coton ou ouate) qu'elles disposaient à l'intérieur ou à l'extérieur du vagin. Elles utilisaient également l'ancêtre du tampon qui était un bout de bois enroulé dans du tissu. Au Moyen-Âge, les tabous et croyances péjoratives liées aux menstruations sont nombreux. Il n'existe donc pas de matériel pour récolter le sang menstruel, ni même de sous-vêtements. Du moyen-âge jusqu'au 19^{ème} siècle, les femmes riches utilisaient leurs jupons et les paysannes laissent le sang couler sous leurs jupes et se lavaient les jambes. Au 19^{ème} siècle, la création de la machine à filer le coton a permis de populariser les sous-vêtements et ils étaient donc utilisés pour récolter le sang menstruel. Puis c'est au début du 20^{ème} siècle qu'ont été inventées les premières serviettes hygiéniques lavables qui se présentaient sous forme de bandes de tissus attachés à une ceinture à l'aide d'épingles. Le tampon en coton lavable a été inventé peu de temps après la serviette hygiénique lavable. Enfin, c'est dans les années 1960, grâce aux mouvements féministes, que sont apparues en France les premières serviettes hygiéniques et tampons jetables (134).

Aujourd'hui, les matériels utilisés pour récolter le sang menstruel peuvent être divisés en deux catégories : les protections externes, en contact avec la vulve (serviettes hygiéniques ou protège-slips, jetables ou réutilisables, culottes menstruelles) et les protections internes, insérées dans le vagin (tampons à usage unique ou coupes menstruelles réutilisables). Une enquête Opinion « way » a été réalisée en 2017 pour l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) afin de connaître les habitudes des françaises en matière d'hygiène menstruelle (146). Au total 1 065 femmes menstruées et âgées de 13 à 50 ans ont été interrogées. Cette enquête a révélé que 91% des femmes utilisent des protections externes et en particulier les 13-24 ans. Les résultats de l'enquête ont également mis

en évidence une insuffisance des mesures d'hygiène, en particulier le lavage des mains, que ce soit avant le changement de protection menstruelle (39% des femmes ne se lavent pas du tout les mains) ou après le changement de protection (6% ne se lavent pas du tout les mains, 35% se les rincent juste sous l'eau). Concernant la perception des risques liés à l'utilisation des protections intimes, 81% des répondantes estiment qu'au moins un type de protection comporte un risque (principalement les tampons) mais peu d'entre-elles connaissent ces risques.

3.2.3. La précarité menstruelle

Les problèmes liés à l'hygiène menstruelle sont prédominants dans les pays à faibles et moyens revenus. Ceci est attribué, en partie, à un manque de ressources et de matériel nécessaires à une hygiène appropriée, tels que le manque de fourniture de matériel sanitaire adéquat comme le savon pour se nettoyer les mains et protections menstruelles. Ce manque d'hygiène menstruelle est également dû au manque d'infrastructures appropriées, telles que des toilettes sûres, séparées des hommes et des femmes, accessibles et propres, conçues pour garantir l'intimité, ainsi que l'accès à l'eau potable (147).

Le manque d'accès à l'hygiène menstruelle est également présent dans les pays à haut revenu, mais dans une moindre mesure. En effet, dans les pays à haut revenus, les installations et services permettant l'autosoin, ainsi que l'accès à l'eau potable sont présents. Cependant, certaines personnes ne disposent pas de ressources suffisantes pour se procurer des protections menstruelles et des produits d'hygiène pendant leurs menstruations : c'est la précarité menstruelle (148).

Le coût des menstruations pour une personne menstruée est difficile à estimer car il dépend de plusieurs facteurs tels que la durée et l'abondance des règles, les protections hygiéniques utilisées et leur coût qui diffèrent en fonction des marques et pays et, les troubles du cycle menstruel, par exemple (149). Aujourd'hui, seul le journal le Monde a estimé le coût des protections hygiéniques en France, en 2018 (150). Le montant des protections et antidouleur s'élèverait à 7,50 euros par cycle pour une femme ayant des règles d'une durée et d'un flux « moyens », ce qui représenterait près de 3 800 euros pour une vie.

Le nombre exact de personnes victimes de précarité menstruelle n'est pas connue en France, mais il est estimé entre 1,5 million et 2 millions (148)(150)(151). La précarité

menstruelle touche notamment les personnes sans domiciles fixes, les étudiantes et les personnes les plus précaires (150)(152).

La précarité menstruelle a un fort impact psychologique sur les personnes qui en sont victimes : perte de confiance en soi et répercussions sociales (incapacité à aller travailler ou étudier notamment) (148). Elle a également un impact sur la santé physique en augmentant le risque d'infection (syndrome du choc toxique) et de problèmes vaginaux (irritation, ulcération, sécheresse, prurit, etc) (149)(153). Le syndrome du choc toxique (SCT) est dû au passage dans la circulation sanguine d'une toxine, *toxic shock syndrome toxin-1*, produite par la bactérie *Staphylococcus aureus*. Cet incident est rare mais potentiellement très grave puisqu'il a déjà été à l'origine d'amputations ou de décès. Le SCT survient lorsque des dispositifs internes (tampons et coupe menstruelle) sont conservés en place trop longtemps, ce qui est courant chez les femmes concernées par la précarité menstruelle (149). Il est conseillé de changer Concernant les problèmes vaginaux, ils sont communs à toutes les protections hygiéniques et sont dû également au fait de garder en place les protections hygiéniques trop longtemps (146). Les durées d'utilisation des dispositifs internes et externes sont renseignées sur les notices. Cependant, il est conseillé de changer (ou vider) les dispositifs internes toutes les 4 à 8 heures et de préférer un dispositif externe pour la nuit (154). Il est également recommandé d'adapter la capacité d'absorption du dispositif (interne ou externe) au flux menstruel, et de tenir compte du fait que plus l'absorption d'un dispositif est importante, plus son port doit être bref (154).

3.3. Moyens de promotion de la santé menstruelle

Plusieurs actions peuvent promouvoir la santé menstruelle. Celles-ci comprennent notamment l'éducation de celle-dès, la lutte contre la stigmatisation des menstruations et la lutte contre la précarité menstruelle.

3.3.1. Éducation à la santé menstruelle

Afin de garantir la santé menstruelle, des informations précises sur la physiologie du cycle menstruel doivent être données. En effet, l'éducation du cycle menstruel permet aux femmes de comprendre les événements physiologiques qui arrivent pendant leur cycle menstruel et de les sensibiliser sur ce qui est normal de ce qui ne l'est pas. L'objectif est que les personnes menstruées soient en mesure de reconnaître un

trouble du cycle menstruel et de demander l'attention médicale nécessaire pour prendre en charge ces troubles. Pour ce faire, il est également nécessaire que les informations sur le cycle menstruel soient adaptées à l'âge. Par exemple, les informations sur les menstruations doivent être fournies avant l'apparition des premières règles. De même, il est nécessaire pour les femmes de connaître les modifications du cycle menstruel dues aux méthodes contraceptives, à la grossesse et à la période post-partum, à la périménopause et à la ménopause (138)(155). De plus, ces informations participent à lutter contre la stigmatisation des femmes par les menstruations (156). Les informations biologiques sur le cycle menstruel et sa relation avec la reproduction et la fertilité permettent également de comprendre l'importance de la santé menstruelle et son lien avec la santé sexuelle (138). Enfin, l'éducation du cycle menstruel doit également inclure la notion d'hygiène menstruelle et décrire les solutions d'hygiène existantes et les pratiques associées. Ceci a pour but de permettre aux filles et aux femmes de trouver la solution la plus adaptée à leur bien être lors des menstruations (156).

En France, le cycle menstruel est enseigné au collège pendant le cycle 4 correspondant aux classes de la 5^{ème} à la 3^{ème}, dans la thématique « reproduction et sexualité ». S'il est précisé dans le programme que les élèves doivent être sensibilisés à la santé sexuelle, il n'est en revanche pas précisé que les professeurs doivent aborder la santé menstruelle (157).

D'autres dispositifs d'éducation du cycle menstruel et de l'hygiène menstruelle ont été testés dans le monde. Une revue de la littérature s'est intéressée à l'efficacité de ces techniques en examinant tous les articles publiés entre 2007 et juillet 2018, portant sur les interventions visant à améliorer le comportement menstruel des filles et jeunes femmes âgées de 11 à 26 ans (158). Au total 27 études ont été retenues pour l'analyse. En plus des enseignements conventionnels, certaines études ont inclus des dispositifs de distributions de protections hygiéniques afin d'améliorer la gestion de l'hygiène menstruelle (159,160). Dans d'autres études (159,161), les filles ont reçu des calendriers pour enregistrer leurs cycles menstruels et un journal intime afin de noter leur ressenti. Une stratégie éducative différente, comme l'éducation par les pairs, c'est-à-dire par d'autres étudiants, a été testée par rapport à la méthode conventionnelle des cours magistraux dans une étude (162). Enfin, un dernier dispositif consistait à former des parties prenantes telles que les enseignants, les mères et le personnel de l'école afin d'améliorer la communication intergénérationnelle (163).

Les conclusions de cette revue sont que la plupart des études identifiées ont permis d'améliorer les connaissances sur le cycle menstruel et la sensibilisation des filles et des femmes à la santé menstruelle. Cependant, pour promouvoir des comportements menstruels positifs, il est nécessaire que les filles et les femmes évoluent dans un environnement favorable sans stigmatisation, ni tabous. En effet, l'environnement immédiat des filles et des femmes exerce une forte influence sur leurs croyances et pratiques et sur les facteurs qui affectent leur santé. Il s'agit de leur famille, de leurs amis et de la communauté dans laquelle elles vivent. C'est pourquoi, il est nécessaire d'inclure ces acteurs dans les programmes d'éducation avec un mélange d'éducation et de communication autour du cycle menstruel (158).

3.3.2. Lutte contre la stigmatisation des menstruations

La stigmatisation des menstruations doit être enrayée pour améliorer la qualité de vie des personnes menstruées. Cela signifie que tous les enfants, adolescents et adultes doivent considérer les menstruations comme saines et normales. Les menstruations et par extension le cycle menstruel, doivent être considérés comme un sujet important abordé par les familles, les écoles, les communautés, les gouvernements et les médias sans honte ni embarras. Ils doivent être décrits de manière précise, empathique et significative, en tenant compte de ses aspects sociaux et biologiques (164).

La normalisation des menstruations permet donc de lutter contre les normes sociales patriarcales qui pèsent sur les femmes (165). C'est pourquoi, selon le journal *Lancet* sur la santé des enfants et adolescents, la première action doit venir des gouvernements et des programmes culturels et éducatifs qui doivent lutter contre les inégalités de genres et leurs normes nuisibles (165). Les gouvernements et ces programmes doivent également (164) :

- Fournir aux enfants, aux adolescents et aux adultes des informations et une éducation sur le cycle menstruel. Cette information et cette éducation devraient faciliter une compréhension et une acceptation communes du cycle menstruel et des menstruations en tant que processus physiologique naturel.
- Faire participer les enfants, les adolescents et les adultes à des interventions visant à modifier les normes sociales et les comportements en fonction du sexe. Par exemple, l'ONG WASH United dont l'objectif est de permettre à toutes et à tous d'accéder à l'eau potable, l'assainissement et l'hygiène, a instauré en 2014

une Journée Internationale de l'Hygiène Menstruelle. Elle a lieu le 28 mai de chaque année et a pour but de lutter contre la stigmatisation des femmes par les menstruations, promouvoir l'éducation du cycle menstruel et l'hygiène menstruelle (166,167).

Ces actions doivent être traduites en stratégies/plans financés de manière adéquate, qui doivent ensuite être mis en œuvre, suivis et évalués en tenant compte de la qualité et de l'équité. Enfin, les médias doivent rendre compte des menstruations d'une manière biologiquement exacte, empathique et significative (164).

3.3.3. Lutte contre la précarité menstruelle

Les dispositifs de lutte contre la précarité menstruelle sont nombreux et peuvent être réalisés à plusieurs niveaux : par des associations, des ONG, ou encore grâce aux gouvernements.

Deux principaux dispositifs nationaux ont été mis en place en France. En 2015, l'Assemblée nationale a voté la baisse de la taxe sur la valeur ajoutée (TVA) sur les protections hygiéniques, passant de 20% à 5,5% qui correspond à la TVA des produits de première nécessité. Cependant, depuis la prise d'effet de cette mesure en janvier 2016, les prix des protections hygiéniques n'ont pas forcément diminués, augmentant ainsi la marge bénéficiaire des protections. Ainsi, cette mesure a plus bénéficié aux producteurs et fabricants de protections hygiéniques qu'aux femmes (168).

A la rentrée scolaire 2021, le gouvernement a expérimenté la gratuité des protections menstruelles pour les étudiantes, les femmes sans domiciles fixes et les femmes détenues (168). Concernant les étudiantes, l'objectif du gouvernement était de mettre en place 1 500 distributeurs de protections hygiéniques gratuites dans l'ensemble des résidences, des restaurants et des services de santé universitaires (151). Ce sont les Crous (Centre régional des œuvres universitaires et scolaires) ainsi que les associations étudiantes locales qui gèrent ces installations. A la rentrée 2022, de nombreux campus sont désormais équipés de ces distributeurs, tels que les campus de Paris, Montpellier, Bordeaux, Toulouse, etc (169–172).

D'autres dispositifs ont fait l'objet de propositions de loi sans avoir été approuvés à ce jour tels que l'accès aux sanitaires gratuits et à des distributeurs de protections menstruelles gratuites dans les lieux publics ou encore l'encadrement des tarifs de vente des protections menstruelles (168).

3.4. Prise en charge des troubles du cycle menstruel

Une revue narrative s'est intéressée aux connaissances sur le cycle menstruel des adolescentes dans les pays à faibles, moyens et hauts revenus (147). La France faisant partie des pays à hauts revenus, nous allons nous intéresser seulement aux résultats de ce groupe de pays. Cependant, parmi les 13 études identifiées pour représenter les pays à hauts revenus, aucune n'a été réalisée en France. Cette revue narrative a permis de montrer que, malgré des programmes obligatoires d'éducation à la santé menstruelle dans les écoles de la majorité des pays à hauts revenus, les adolescentes continuent de souffrir de taux élevés de troubles du cycle menstruel qui ont un impact négatif sur leur santé mentale, physique et sociale. Ceci est expliqué en partie par le fait que les adolescentes ne cherchent pas activement une aide médicale ou parentale, car, dans le cas des dysménorrhées par exemple, les adolescentes pensent que la douleur est un élément normal du cycle menstruel. Ceci est également renforcé par le fait que certaines familles évitaient de parler du cycle menstruel, ce qui rendait difficile pour les adolescentes de rechercher le soutien et les traitements adéquats pour les problèmes de santé menstruelle lorsqu'elles en avaient le plus besoin (147). La principale conséquence de ce manque de communication est que les adolescentes ont tendance à avoir recours à des méthodes d'autogestion des troubles du cycle menstruel qui ne sont pas toujours adaptées et ne permettent pas un résultat optimal.

3.4.1. Challenges et progrès

Le diagnostic et la prise en charge des troubles du cycle menstruel ont été décrits dans la partie 2. Ceci a permis de mettre en avant les progrès réalisés concernant la prise en charge des troubles du cycle menstruel, ainsi que des avancées encore nécessaires concernant les troubles du cycle menstruel et leur prise en charge. L'un des principaux progrès est la définition d'une terminologie standard des Saignements Utérins Anormaux (SUA). En effet, des terminologies mal définies pour décrire les symptômes, les signes et les diagnostics associés aux SUA ont conduit à des problèmes de communication dans les soins cliniques, à des difficultés d'interprétation des populations incluses dans la littérature publiée et à des opportunités perdues de collaboration de recherche multisite pour la recherche clinique sur les traitements des

SUA (173). Ces terminologies standardisées facilitent donc la collecte de données de recherche, la collaboration pour le recrutement des participants aux études et l'identification des cohortes d'études ayant des étiologies similaires (173). Pour les autres troubles du cycle menstruel, des progrès sont encore nécessaires pour standardiser leurs symptômes et la démarche diagnostique.

Les principaux challenges auxquels fait face la recherche sur le cycle menstruel et les troubles associés sont que dans un premier temps, il s'agit d'un processus universel qui peut avoir, ou non, un impact négatif sur la qualité de vie. Par conséquent, la collecte de données sur un processus quasi universel nécessite une collaboration entre les différentes disciplines et une réflexion approfondie sur les personnes auprès desquelles il convient de collecter des données, les éléments de données à recueillir et la meilleure façon de le faire. Dans un second temps, la banalisation des troubles du cycle menstruel et plus particulièrement la minimisation de la douleur ressentie par les femmes (47)(174), ainsi que la stigmatisation des menstruations représentent des obstacles importants à la recherche de soins, au diagnostic et à la capacité de mener des recherches dans ce domaine (173). Enfin, la recherche sur la santé menstruelle est encore compliquée à cause du manque de standardisation des outils diagnostics et des normes (173). Au-delà des progrès nécessaires pour changer les mentalités à l'égard des menstruations dans les sociétés, il est nécessaire pour la recherche de standardiser les données à collecter ainsi que les méthodes diagnostiques et les soins cliniques afin d'optimiser la possibilité de comparaison des études. Il est également nécessaire de prendre en compte l'expérience des personnes souffrant de troubles du cycle menstruel pour en définir les symptômes (173).

3.4.2. Rôle des professionnels de santé

Pour que les troubles du cycle menstruel puissent être diagnostiqués et pris en charge en temps utile, les personnes concernées par le cycle menstruel doivent être en mesure d'identifier les symptômes menstruels qui sont anormaux pour leur corps (138). Les professionnels de santé peuvent déjà jouer un rôle à ce niveau en informant les filles et les femmes sur les troubles du cycle menstruels et les éventuelles pathologies sous-jacentes. Par exemple, le médecin généraliste peut sensibiliser les jeunes filles sur le cycle menstruel et ce qui est considéré comme un cycle menstruel anormal (141). Le pharmacien d'officine peut également jouer un rôle grâce à la mise en place de campagnes d'information *via* des vitrines d'officines ou encore la mise à disposition de *flyers* et questionnaires sur le cycle menstruel (175). L'objectif étant

d'attirer l'attention des patientes et de communiquer sur le cycle menstruel. Ceci permet également d'établir un climat de confiance avec les professionnels de santé de proximité que sont le médecin généraliste et le pharmacien d'officine afin que les patientes se sentent à l'aise pour demander conseil et soutien en cas de troubles du cycle menstruel.

Les personnes menstruées doivent également avoir accès à des services de santé fournis par des professionnels de santé compétents qui opèrent dans un système adapté aux besoins en matière de santé menstruelle (138). Les pharmaciens d'officine ainsi que les médecins généralistes sont des professionnels de santé de première ligne. Il est donc nécessaire qu'ils soient formés à la détection et la prise en charge des troubles du cycle menstruel afin de conseiller au mieux les patientes et les rediriger vers des spécialistes en cas de suspicion de pathologies plus graves. Enfin, médecin généralistes, spécialistes et pharmaciens d'officine doivent être en mesure d'accompagner les patientes dans, le diagnostic et la prise en charge des troubles du cycle menstruel et des pathologies associées, ainsi que l'éducation à la santé et à l'hygiène menstruelles.

3.4.3. Le congé menstruel : une solution controversée

Le bien-être social, en tant que partie intégrante de la santé menstruelle, fait référence au fait que les personnes menstruées doivent être libres de choisir de participer ou non à la vie civile, culturelle, économique, sociale et politique sans restrictions ni exclusions liées à leur cycle menstruel (138). En effet, dans certains pays à faible revenus, les femmes sont interdites de certaines sphères de la vie parce qu'elles ont leurs menstruations (134). Dans les pays à hauts revenus, les femmes ne sont pas exclues de certaines activités, mais pratiquer les activités quotidiennes peut s'avérer compliqué. En effet, le cycle menstruel et plus particulièrement les troubles du cycle menstruel peuvent induire une diminution des performances des personnes menstruées dans les activités quotidiennes.

Les troubles du cycle menstruel qui ont le plus d'impact sur la qualité de vie des femmes sont les dysménorrhées, les SPM et TDPM et les saignements utérins anormaux. Une étude transversale a été menée à l'échelle mondiale en 2017, via un questionnaire posté sur les réseaux sociaux (176). Au total, presque 42 000 femmes de 15 à 45 ans ont répondu à ce questionnaire. La dysménorrhée a la prévalence la plus élevée, puisqu'elle touche 85% des femmes ayant répondu questionnaire, suivie

par les symptômes psychologiques du SPM et TDPM (77%) et la fatigue (71%). Les maux de dos et de têtes, ainsi que les saignements utérins anormaux sont présents chez une participante sur 2. Près de 40% des participantes ont révélé avoir une activité réduite pendant les menstruations à cause de ces symptômes. Plus qu'une diminution des activités, les troubles du cycle menstruel peuvent être responsables d'absentéisme scolaire ou professionnel. Les dysménorrhées ont été signalées comme étant la principale cause d'absentéisme scolaire ou professionnel récurrent de courte durée chez les jeunes femmes en âge de procréer. On estime que 10 à 30 % de toutes les femmes qui travaillent ou étudient et qui souffrent de dysménorrhée perdent 1 à 2 jours de travail par mois (47).

Un exemple de solution qui pourrait permettre aux femmes de gérer leurs symptômes sans impacter leur vie professionnelle repose sur le congé menstruel. Le congé menstruel est une politique d'emploi qui permet aux personnes menstruées de prendre un congé supplémentaire, rémunéré ou non, pendant leurs menstruations en cas de symptômes ou de troubles invalidants (177).

Cependant le congé menstruel n'a pas toujours eu cet objectif. En effet, la notion de congé menstruel a été décrite pour la première fois en Russie au début du 20^{ème} siècle et avait pour objectif de « protéger » les fonctions reproductives des travailleuses dans une période où les pertes humaines avaient été nombreuses à la suite de la 1^{ère} Guerre Mondiale et le besoin de main d'œuvre était important avec l'expansion de l'industrialisation (177). En 1947, le Japon a été le premier pays à inscrire dans une législation nationale le congé menstruel. Comme pour la Russie, le congé menstruel au Japon était une politique d'emploi "protectionniste" en matière de maternité, telles que la retraite forcée au moment du mariage, l'interdiction de travailler de nuit et les restrictions sur les professions dangereuses ou insalubres (177). C'est en 1970, au fur et à mesure que les connaissances scientifiques sur l'ovulation se sont améliorées, que le congé menstruel n'a plus été présenté comme visant à protéger la fertilité des femmes, mais comme un avantage pour les personnes souffrant de troubles du cycle menstruel (177).

Depuis une dizaine d'années, le congé menstruel a été proposé dans les politiques nationales (Canada, Russie, Zambie, Italie), mais une seule a été mise en œuvre (Zambie) (177). Le 17 mai 2022, le Gouvernement espagnol a proposé un projet de loi instaurant un congé menstruel (178). Si ce projet de loi est approuvé par le Parlement, l'Espagne sera le premier pays européen à adopter une politique nationale de congé menstruel. Ce projet de loi prévoit que les femmes qui souffrent de dysménorrhées

aient la possibilité de prendre 3 à 5 jours de congés par mois. Un arrêt devra être signé par le médecin traitant et le salaire sera pris en charge par la sécurité sociale espagnole (179). En France un tel projet de loi n'est pas prévu, mais 68% des femmes seraient favorables à la mise en place d'un congé menstruel (180).

Si le congé menstruel peut être positionné comme une évolution progressiste de la santé et des droits des femmes sur le lieu de travail, il pourrait finalement refléter et contribuer à des pratiques malsaines et discriminatoires à l'encontre des femmes dans la population active. En effet, il est reproché à ce type de politique d'emploi sexospécifique de renforcer les mythes sexistes qui font de "toutes les femmes" des employées plus faibles, moins fiables ou plus coûteuses que les hommes (181,182). En plus, de contribuer à la stigmatisation des femmes par les menstruations, le risque pourrait être pour les femmes de perdre en employabilité et d'augmenter les discriminations à leur encontre (179). Par conséquent, la solution pour améliorer le vécu des femmes pendant leur cycle menstruel n'est sûrement pas de les soustraire à leurs activités quotidiennes, mais plutôt d'améliorer la prise en charge des troubles et pathologies associés au cycle menstruel.

Conclusion

Ce travail de synthèse a permis de montrer que la physiopathologie, le diagnostic et la prise en charge des troubles du cycle menstruel ne sont pas clairement établis. Le manque de définition précise des troubles est responsable d'un manque d'uniformité dans les études rendant l'estimation de ces troubles dans la population générale peu précise. Cependant, il semble que les dysménorrhées soient les troubles les plus fréquemment rencontrés, suivis par les SPM puis les SUA. Aucun des troubles du cycle menstruel n'est actuellement compris, leur physiopathologie se limitant à des hypothèses scientifiques. Ceci a pour conséquence une prise en charge des troubles seulement symptomatique.

Les troubles du cycle menstruels ont un impact significatif sur la qualité de vie des femmes et sont parfois révélateurs de maladies. Cependant, la stigmatisation entourant les menstruations pousse les femmes à minimiser ces troubles. Elle fait également obstacle à la communication sur le cycle menstruel dans toutes les sphères de la vie. Ces arguments sont en faveur d'un besoin de définition de la santé menstruelle comme sujet de santé publique. La santé menstruelle fait intervenir plusieurs éléments impliquant le cycle menstruel tels que la stigmatisation des menstruations, l'hygiène menstruelle et, les troubles du cycle menstruel et leur prise en charge. L'amélioration et la promotion de la santé menstruelle passe notamment par la lutte contre la stigmatisation des menstruations, l'éducation à la santé menstruelle, l'accès à l'hygiène menstruelle pour toutes et l'amélioration de la compréhension et de la prise en charge des troubles du cycle menstruel.

Les acteurs gouvernementaux, la communauté scientifique, les professionnels de santé et chaque homme et femme peuvent jouer un rôle dans la promotion de la santé menstruelle. Des mesures gouvernementales permettent notamment l'éducation de la santé menstruelle ainsi que l'accès à l'hygiène menstruelle. La communauté scientifique peut améliorer la compréhension et la prise en charge des troubles du cycle menstruel, en standardisant la définition des troubles. Les professionnels de santé, notamment les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine peuvent participer à la promotion de la santé menstruelle grâce à leur statut de professionnel de proximité. Ils ont également un rôle à jouer dans le diagnostic et l'accompagnement des patientes dans la prise en charge de leurs troubles. Enfin, chacun peut lutter contre la stigmatisation des menstruations en communiquant à ce sujet afin que les

menstruations ne soient plus considérées comme sales ou honteuses, mais comme un processus physiologique normal.

Bibliographie

1. Tortora GJ, Derrickson B, Vitte É, Ectors F, Bain R, Pariaud F. Anatomie et physiologie. 5e édition. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018.
2. Ross JS, Wilson KJW, Waugh A, Grant A, Cosserat J, Tibbitts RM. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. 13e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.
3. Mitchell AH, Drake RL, Duparc F, Duparc J, Vogl AW. Gray's Anatomie pour les étudiants. Elsevier; 2015.
4. Marieb EN, Hoehn K, Desbiens A, Dupont S, Dubé S. Anatomie et physiologie humaines. [6e édition française de la 11e édition en anglais. Montréal (Québec): Éditions du Renouveau pédagogique-Pearson education; 2019.
5. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
6. Sherwood L, Lockhart A, Molotchnikoff S. Physiologie humaine. 2e édition. Bruxelles: De Boeck; 2006.
7. Larousse É. Définitions : trouble, troubles - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/trouble/79999>
8. Larousse É. Définitions : maladie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/maladie/48809>
9. Amenorrhea: Absence of Periods [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.acog.org/en/womens-health/faqs/amenorrhea-absence-of-periods>
10. Harlow SD, Campbell OMR. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. BJOG. janv 2004;111(1):6-16.
11. Rege G, Foidart JM, Nisolle M, Pintiaux A, Beliard A. Insuffisance ovarienne prématurée : de la génétique à la clinique. Revue Médicale de Liège [Internet]. 2012 [cité 13 janv 2022];67(7-8). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/131795>
12. Sophie Gibson ME, Fleming N, Zuijdwijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. J Clin Res Pediatr Endocrinol. janv 2020;12(Suppl 1):18-27.
13. Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. EMC - Gynécologie. juill 2012;7(3):1-26.
14. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine Causes of Amenorrhea—An Update. J Clin Endocrinol Metab. mars 2015;100(3):812-24.
15. Ryterska K, Kordek A, Załęska P. Has Menstruation Disappeared? Functional Hypothalamic Amenorrhea-What Is This Story about? Nutrients. 17 août 2021;13(8):2827.
16. Christin-Maitre S. Aménorrhées : avez-vous en tête tous les diagnostics ? La lettre du Gynécologue. avr 2017;(407):14-6.
17. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, et al. Epidemiology of

meningiomas. *Neurochirurgie*. 1 mars 2018;64(1):5-14.

18. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. nov 2015;173(5):655-64.
19. Martinez NL, Khanna O, Farrell CJ. A narrative review of targeted therapy in meningioma, pituitary adenoma, and craniopharyngioma of the skull base. *Chin Clin Oncol*. déc 2020;9(6):75.
20. Lexique | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/lexique>
21. Russ S, Anastasopoulou C, Shafiq I. Pituitary Adenoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554451/>
22. Sonigo C, Young J, Binart N. Hyperprolactinémie et infertilité - Approche physiopathologique. *Med Sci (Paris)*. 1 mars 2013;29(3):242-4.
23. Benachi A, Luton D, Mandelbrot L, Picone O. Pathologies maternelles et grossesse. Elsevier Health Sciences; 2022. 533 p.
24. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol*. 2003;2(1):23-32.
25. Brue T, Delemer B. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies – Consensus d’experts de la Société française d’endocrinologie (SFE). *Annales d’Endocrinologie*. févr 2007;68(1):e8-14.
26. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *L’Encéphale*. 1 févr 2014;40(1):86-94.
27. Gourbesville C, Kerlan V, Reznik Y. Le syndrome des ovaires polykystiques : quelles nouveautés en 2019 ? : Keeping up with PCOS in 2019. *Annales d’Endocrinologie*. 1 sept 2019;80:S29-37.
28. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 18 déc 2013;6:1-13.
29. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 1 août 2019;3(8):1545-73.
30. Azgaou I, Mghari GE, Ansari NE. Syndrome des ovaires polykystiques : Physiopathologie complexe et intriquée. *Journal Marocain des Sciences Médicales [Internet]*. 10 juin 2016 [cité 24 sept 2022];20(2). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/JMSM/article/view/2570>
31. Robin G, Decanter C, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Steroid 21-hydroxylase deficiencies and female infertility: pathophysiology and management. *Gynecol Obstet Fertil*. juin 2014;42(6):422-8.
32. Catteau-Jonard S, Ambassa N, Proust-Richard C, Humbert L, Dewailly D. Causes rares et tumorales d’hyperandrogénie. :6.

33. Laroche E, Bricaire L, Christin-Maitre S. Diagnostic et prise en charge d'une aménorrhée chez l'adolescente. *Archives de Pédiatrie*. juill 2013;20(7):817-22.
34. Item 40 – UE 2 – Aménorrhée [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2020 [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-40-ue-2-amenorrhée/>
35. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. mai 2017;35(3):256-62.
36. Smithson DS, Vause TDR, Cheung AP. No 362 - Déclenchement de l'ovulation en présence d'un syndrome des ovaires polykystiques. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 1 juill 2018;40(7):988-98.
37. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. 2019 [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>
38. Burnett M, Lemyre M. N° 345-Directive clinique de consensus sur la dysménorrhée primaire. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 1 juill 2017;39(7):596-608.
39. Chanoufi B, Chraïbi C, Gaya R, Samison LH, Zeggane H, Serrie A. Recommandations de pratiques cliniques pour la prise en charge de la dysménorrhée des patientes africaines. Consensus formalisé. Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement. 1 sept 2018;19(4):174-81.
40. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstet Gynecol*. nov 2020;136(5):1047-58.
41. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. déc 2018;132(6):e249-58.
42. Hadjou OK, Jouannin A, Lavoue V, Leveque J, Esvan M, Bidet M. Prevalence of dysmenorrhea in adolescents in France: Results of a large cross-sectional study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 1 mars 2022;51(3):102302.
43. Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*. 6 juill 2006;6(1):177.
44. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*. 2014;36:104-13.
45. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. août 2006;108(2):428-41.
46. Charbonnel B, Krémer M. Les prostaglandines et substances apparentées. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 1982;3(2):163-74.
47. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. déc 2015;21(6):762-78.
48. Dawood Y. Dysmenorrhea [Internet]. The Global Library of Women's Medicine's. 2008 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.glowm.com/section-view/heading/Dysmenorrhea/item/9>
49. Libarle M, Simon P, Bogne V. Prise en charge des dysménorrhées. *Rev Med Brux*. 2018;9.
50. Recommandations Dysménorrhées [Internet]. VIDAL. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dysmenorrhees-1713.html>

51. Ryan SA. The Treatment of Dysmenorrhea. *Pediatr Clin North Am.* avr 2017;64(2):331-42.
52. Recommandations Contraception [Internet]. VIDAL. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/contraception-1626.html>
53. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1 nov 1999;181(5):1263-9.
54. Armour M, Ee CC, Naidoo D, Ayati Z, Chalmers KJ, Steel KA, et al. Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [cité 11 sept 2022];(9). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ezproxy.normandie-univ.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004142.pub4/full/fr?highlightAbstract=dysmenorrhoea%7Cdysmenorrhe%7Cdysmenorrhea>
55. Proctor M, Farquhar C, Stones W, He L, Zhu X, Brown J. Transcutaneous electrical nerve stimulation for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2002 [cité 11 sept 2022];(1). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ezproxy.normandie-univ.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002123/full/fr?highlightAbstract=dysmenorrhoea%7Cdysmenorrhe%7Cdysmenorrhea>
56. Sarria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M, Issanov A, Chaowen C, Asúnsolo-del-Barco A. Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence and Prevalence of Endometriosis. *Healthcare (Basel).* 30 déc 2020;9(1):29.
57. Joëlle Le Moal, Sarah Gorla, Julie Chesneau, Arnaud Fauconnier, Marina Kvaskoff. Épidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France : étude de 2011 à 2017 [Internet]. *Santé Publique France*; 2022 mars [cité 14 mars 2022] p. 42. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-de-l-endometriose-prise-en-charge-a-l-hopital-en-france-etude-de-2011-a-2017>
58. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Définition, description, formes anatomocliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 1 mars 2018;46(3):156-67.
59. Upton K, Missmer SA. Epidemiology of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* mai 2020;38(2-03):89-107.
60. Just PA, Moret S, Borghese B, Chapron C. Endométriose et adénomyose. *Annales de Pathologie.* 1 nov 2021;41(6):521-34.
61. Haute Autorité de Santé, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prise en charge de l'endométriose [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose
62. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 27 mai 2021;184(11):2807-24.
63. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* mai 2014;10(5):261-75.
64. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med.* mai 2020;38(2-03):129-43.

65. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, Maignien C, Maitrot-Mantelet L, Chapron C. Physiopathologie de l'adénomyose : une énigme non résolue. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 14 oct 2021 [cité 3 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718921002518>
66. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* oct 2009;280(4):529-38.
67. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *J Clin Med.* 10 févr 2020;9(2):E485.
68. Gourbail L. Haute Autorité de Santé : Méthode et Recommandations pour la pratique clinique et la prise en charge de l'Endométriase. 2017;39.
69. Huchon C, Aubry G, Ploteau S, Fauconnier A. Signes spécifiques cliniques évocateurs de l'endométriase (hors adénomyose) et questionnaires de symptômes, de douleur et qualité de vie, RPC Endométriase CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 1 mars 2018;46(3):168-76.
70. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, Maignien C, Maitrot-Mantelet L, Bordonne C, et al. Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* déc 2021;50(10):102228.
71. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update.* 15 avr 2020;26(3):392-411.
72. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [cité 11 sept 2022];(5). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ezproxy.normandie-univ.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001019.pub3/full/fr?highlightAbstract=dysmenorrhoea%7Cdysmenorrhoe%7Cdysmenorrhea>
73. Letouzey V, Reyftmann L, Brunet C, Dechaud H, Hedon B. Agonistes de la « gonadotropin releasing hormone » (GnRH). *EMC - Gynécologie.* janv 2009;4(1):1-6.
74. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis [Internet]. *F1000Research*; 2019 [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: <https://f1000research.com/articles/8-283>
75. Sharara FI, Kheil MH, Feki A, Rahman S, Klebanoff JS, Ayoubi JM, et al. Current and Prospective Treatment of Adenomyosis. *J Clin Med.* 30 juill 2021;10(15):3410.
76. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol.* sept 2016;32(9):696-700.
77. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod.* mars 2007;22(3):635-43.
78. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* déc 2018;143(3):393-408.

79. Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of Heavy Menstrual Bleeding. *Womens Health (Lond)*. janv 2016;12(1):3-13.
80. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. avr 2011;113(1):3-13.
81. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc*. févr 2019;94(2):326-35.
82. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J, et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mai 2021;260:70-7.
83. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. oct 2011;18(5):569-81.
84. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Semin Reprod Med*. mars 2017;35(2):181-9.
85. De La Cruz MSD, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 15 janv 2017;95(2):100-7.
86. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. *J Midwifery Womens Health*. mai 2016;61(3):376-9.
87. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr*. 1 févr 2020;174(2):186-94.
88. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. avr 2017;40:3-22.
89. Saignement utérin anormal dû à une dysfonction ovulatoire - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/saignement-ut%C3%A9rin-anormal-d%C3%BB-%C3%A0-une-dysfonction-ovulatoire>
90. Davis E, Sparzak PB. Abnormal Uterine Bleeding. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>
91. Levy-Zauberman Y, Pourcelot AG, Capmas P, Fernandez H. Update on the management of abnormal uterine bleeding. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 1 oct 2017;46(8):613-22.
92. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 janv 2016;214(1):31-44.
93. Farrukh JB, Towriss K, McKee N. Saignements utérins anormaux. *Can Fam Physician*. août 2015;61(8):e367-71.
94. Polis RL, Hertweck SP. Treatment Options for the Adolescent Patient Experiencing Abnormal Uterine Bleeding. *Curr Treat Options Peds*. 1 sept 2016;2(3):184-95.

95. Gudipally PR, Sharma GK. Premenstrual Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560698/>
96. Chin LN, Nambiar S. Management of premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 1 janv 2017;27(1):1-6.
97. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Medical Clinics of North America*. 1 juill 2019;103(4):613-28.
98. Chocano-Bedoya PO, Bertone-Johnson ER. Chapter 13 - Premenstrual Syndrome. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, éditeurs. *Women and Health (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2013 [cité 19 janv 2022]. p. 179-91. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849786000133>
99. Lete I, Häusler G, Pintiaux A, Jamin C, Nappi RE, Fiala C, et al. The inconvenience due to women's monthly bleeding (ISY) survey: a study of premenstrual symptoms among 5728 women in Europe. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 3 sept 2017;22(5):354-9.
100. Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. *Menopause Int*. juin 2012;18(2):48-51.
101. Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual Syndrome Prevalence and Fluctuation over Time: Results from a French Population-Based Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. janv 2009;18(1):31-9.
102. Rapkin AJ, Akopians AL. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause Int*. juin 2012;18(2):52-9.
103. Hantsoo L, Epperson CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. nov 2015;17(11):87.
104. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*. nov 1997;90(5):709-14.
105. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, Bernardi F, Genazzani AD, Luisi M, et al. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *Eur J Endocrinol*. mars 2000;142(3):269-73.
106. Sundström I, Andersson A, Nyberg S, Ashbrook D, Purdy RH, Bäckström T. Patients with premenstrual syndrome have a different sensitivity to a neuroactive steroid during the menstrual cycle compared to control subjects. *Neuroendocrinology*. févr 1998;67(2):126-38.
107. Nyberg S, Wahlström G, Bäckström T, Sundström Poromaa I. Altered sensitivity to alcohol in the late luteal phase among patients with premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*. juill 2004;29(6):767-77.
108. Martinez PE, Rubinow DR, Nieman LK, Koziol DE, Morrow AL, Schiller CE, et al. 5 α -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Neuropsychopharmacology*. mars 2016;41(4):1093-102.
109. Premenstrual Syndrome (PMS) [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur:

<https://www.acog.org/en/womens-health/faqs/premenstrual-syndrome>

110. ICD-11 [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/en>
111. Kadian S, O'Brien S. Classification of premenstrual disorders as proposed by the International Society for Premenstrual Disorders. *Menopause Int.* juin 2012;18(2):43-7.
112. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *AFP.* 1 août 2016;94(3):236-40.
113. Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ. Premenstrual tension syndrome: the development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta Psychiatr Scand.* août 1980;62(2):177-90.
114. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health.* août 2003;6(3):203-9.
115. Zaafrane F, Faleh R, Melki W, Sakouhi M, Gaha L. Le syndrome prémenstruel: revue générale. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* nov 2007;36(7):642-52.
116. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health.* janv 2006;9(1):41-9.
117. Reid RL. Premenstrual Dysphoric Disorder (Formerly Premenstrual Syndrome). In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279045/>
118. Reid RL, Soares CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Contemporary Diagnosis and Management. *J Obstet Gynaecol Can.* févr 2018;40(2):215-23.
119. Le syndrome prémenstruel [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/maladies/340-le-syndrome-premenstruel>
120. Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* mars 2011;32(1):42-51.
121. Heskes AM, Sundram TCM, Boughton BA, Jensen NB, Hansen NL, Crocoll C, et al. Biosynthesis of bioactive diterpenoids in the medicinal plant *Vitex agnus-castus*. *Plant J.* mars 2018;93(5):943-58.
122. 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.* 22 sept 2020;11:156.
123. Abdi F, Ozgoli G, Rahnemaie FS. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* mars 2019;62(2):73-86.
124. Green Lj, O'Brien PMS, Panay N, Craig M. Management of Premenstrual Syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2017;124(3):e73-105.
125. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PMS, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juin 2013;(6):CD001396.
126. Shah NR, Jones JB, Aperi J, Shemtov R, Karne A, Borenstein J. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* mai 2008;111(5):1175-82.

127. Steinberg EM, Cardoso GMP, Martinez PE, Rubinow DR, Schmidt PJ. Rapid Response to Fluoxetine in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Depression and Anxiety*. 2012;29(6):531-40.
128. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 [cité 7 nov 2022];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006586.pub4/references>
129. Gnanasambanthan S, Datta S. Premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. oct 2019;29(10):281-5.
130. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KMK, Jones PW, O'Brien PMS. The effectiveness of GnRHa with and without « add-back » therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG*. juin 2004;111(6):585-93.
131. Tan DA, Haththotuwa R, Fraser IS. Cultural aspects and mythologies surrounding menstruation and abnormal uterine bleeding. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 avr 2017;40:121-33.
132. Delaney J, Lupton MJ, Toth E. *The Curse: A Cultural History of Menstruation*. University of Illinois Press; 1988. 356 p.
133. Røstvik CM. Blood in the Shower: A Visual History of Menstruation and Clean Bodies. *Visual Culture & Gender*. 19 sept 2018;13:54-63.
134. Les règles dans l'Histoire - RDM #28 [Internet]. 2018 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=3usmGQJFU4U>
135. Larousse É. Définitions : stigmatiser - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/stigmatiser/74714>
136. Roberts TA, Goldenberg JL, Power C, Pyszczynski T. "Feminine Protection": The Effects of Menstruation on Attitudes Towards Women. *Psychology of Women Quarterly*. 1 juin 2002;26(2):131-9.
137. Johnston-Robledo I, Sheffield K, Voigt J, Wilcox-Constantine J. Reproductive shame: self-objectification and young women's attitudes toward their reproductive functioning. *Women Health*. 2007;46(1):25-39.
138. Hennegan J, Winkler IT, Bobel C, Keiser D, Hampton J, Larsson G, et al. Menstrual health: a definition for policy, practice, and research. *Sex Reprod Health Matters*. 29 avr 2021;29(1):1911618.
139. Kissling EA. Bleeding out Loud: Communication about Menstruation. *Feminism & Psychology*. 1 nov 1996;6(4):481-504.
140. King S. Premenstrual Syndrome (PMS) and the Myth of the Irrational Female. In: Bobel C, Winkler IT, Fahs B, Hasson KA, Kissling EA, Roberts TA, éditeurs. *The Palgrave Handbook of Critical Menstruation Studies* [Internet]. Singapore: Palgrave Macmillan; 2020 [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565629/>
141. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. déc 2015;126(6):e143-6.
142. Matteson KA, Zaluski KM. Menstrual Health as a Part of Preventive Health Care. *Obstetrics*

and Gynecology Clinics of North America. sept 2019;46(3):441-53.

143. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. juin 2019;220(6):569.e1-569.e7.

144. Larousse É. santé publique - LAROUSSE [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/sant%C3%A9_publique/90008

145. OMS. Constitution [Internet]. World Health Organization. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/about/governance/constitution>

146. AVIS et RAPPORT révisés de l'Anses relatif à la sécurité des produits de protection intime [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-r%C3%A9vis%C3%A9s-de-lanses-relatif-%C3%A0-la-s%C3%A9curit%C3%A9-des-produits-de-protection-intime>

147. Holmes K, Curry C, Sherry, Ferfolja T, Parry K, Smith C, et al. Adolescent Menstrual Health Literacy in Low, Middle and High-Income Countries: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2021;18(5):2260.

148. Raison d'être et chiffres clés | Règles Élémentaires [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.regleselementaires.com/asso/chiffres/>

149. Brazs B. La précarité menstruelle, une problématique sociétale et sanitaire. *Sages-Femmes*. 1 nov 2021;20(6):43-5.

150. Combien les règles coûtent-elles dans la vie d'une femme ? *Le Monde.fr* [Internet]. 2 juill 2019 [cité 19 oct 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2019/07/02/precarite-menstruelle-combien-coutent-ses-regles-dans-la-vie-d-une-femme_5484140_4355770.html

151. Lutte contre la précarité menstruelle : un accès gratuit aux protections périodiques pour les étudiantes [Internet]. *enseignementsup-recherche.gouv.fr*. 2021 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/lutte-contre-la-precarite-menstruelle-un-acces-gratuit-aux-protections-periodiques-pour-les-49201>

152. FAGE | Précarité menstruelle : un coût physique, mental et social pour les étudiant·e·s [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fage.org/news/actualites-fage-federations/2021-02-08,DP-enquete-precarite-menstruelle.htm>

153. Daher A, Albaini O, Siff L, Farah S, Jallad K. Intimate hygiene practices and reproductive tract infections: A systematic review. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*. 1 sept 2022;2(3):129-35.

154. Mach F, Marchandin H, Bichon F. Mieux informer pour prévenir le syndrome du choc toxique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mai 2021;60(606):41-4.

155. Hillard PJA. Menstruation in Adolescents: What Do We Know? and What Do We Do with the Information? *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 1 déc 2014;27(6):309-19.

156. Bobel C. Beyond the Managed Body: Putting Menstrual Literacy at the Center. In: Bobel C, éditeur. *The Managed Body: Developing Girls and Menstrual Health in the Global South* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 9 oct 2022]. p. 281-321. Disponible sur:

https://doi.org/10.1007/978-3-319-89414-0_8

157. J'enseigne au cycle 4 [Internet]. éducol | Ministère de l'Éducation nationale et de la Jeunesse - Direction générale de l'enseignement scolaire. 2022 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://eduscol.education.fr/90/j-enseigne-au-cycle-4>
158. Rastogi S, Khanna A, Mathur P. Educational interventions to improve menstrual health: approaches and challenges. *Int J Adolesc Med Health*. 28 mai 2019;33(5).
159. Montgomery P, Ryus CR, Dolan CS, Dopson S, Scott LM. Sanitary pad interventions for girls' education in Ghana: a pilot study. *PLoS One*. 2012;7(10):e48274.
160. Phillips-Howard PA, Nyothach E, Ter Kuile FO, Omoto J, Wang D, Zeh C, et al. Menstrual cups and sanitary pads to reduce school attrition, and sexually transmitted and reproductive tract infections: a cluster randomised controlled feasibility study in rural Western Kenya. *BMJ Open*. 23 nov 2016;6(11):e013229.
161. Kapadia-Kundu N, Storey D, Safi B, Trivedi G, Tupe R, Narayana G. Seeds of prevention: The impact on health behaviors of young adolescent girls in Uttar Pradesh, India, a cluster randomized control trial. *Social Science & Medicine*. 1 nov 2014;120:169-79.
162. Parwej S, Kumar R, Walia I, Aggarwal AK. Reproductive health education intervention trial. *Indian J Pediatr*. avr 2005;72(4):287-91.
163. Kabore I, Nikiema LZP, Debus JP, McIntosh C. Menstrual hygiene management to improve the attendance of primary school-aged girls in Central North, Burkina Faso. 40th WEDC International Conference, Loughborough, UK: 40th WEDC International Conference; 2017. (40th WEDC International Conference).
164. Plesons M, Patkar A, Babb J, Balapitiya A, Carson F, Caruso BA, et al. The state of adolescent menstrual health in low- and middle-income countries and suggestions for future action and research. *Reprod Health*. 8 févr 2021;18(1):31.
165. Wilson E, Haver J, Torondel B, Rubli J, Caruso BA. Dismantling menstrual taboos to overcome gender inequality. *Lancet Child Adolesc Health*. août 2018;2(8):e17.
166. About Menstrual Hygiene Day | MHD Day [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://menstrualhygieneday.org/about/about-mhday/>
167. wash-united [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.wash-united.org/>
168. Nationale A. Proposition de loi n° 4777 pour une meilleure prise en compte de la santé menstruelle [Internet]. Assemblée nationale. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b4777_proposition-loi
169. LUTTER CONTRE LA PRÉCARITÉ MENSTRUELLE - Distributeurs de protections périodiques - Crous de Paris [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.crous-paris.fr/actualite/lutter-contre-precarite-menstruelle-distributeurs-de-protections-periodiques-installes-15-residences/>
170. Nos distributeurs de protections périodiques gratuites - Crous de Montpellier [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.crous-montpellier.fr/actualite/lutte-contre-precarite-menstruelle-distributeurs-de-protections-periodiques-gratuites/>
171. Distributeurs de protections périodiques [Internet]. Crous de Bordeaux-Aquitaine. [cité 5 nov

- 2022]. Disponible sur: <https://www.crous-bordeaux.fr/social/distributeurs-de-protections-periodiques/>
172. Des distributeurs de protections périodiques gratuites - Crous de Toulouse-Occitanie [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.crous-toulouse.fr/actualite/precaritemenstruelle/>
173. Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE, Clark S, Garcia-Grau I, Gregersen PK, et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2020;223(5):624-64.
174. Santer M, Wyke S, Warner P. Women's management of menstrual symptoms: Findings from a postal survey and qualitative interviews. *Social Science & Medicine.* 1 janv 2008;66(2):276-88.
175. Gallard F, Comby F, Desmoulière A. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'endométriose. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 sept 2014;53(538):27-32.
176. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2019;220(6):569.e1-569.e7.
177. King S. Menstrual Leave: Good Intention, Poor Solution. In: Hassard J, Torres LD, éditeurs. *Aligning Perspectives in Gender Mainstreaming: Gender, Health, Safety, and Wellbeing* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 22 oct 2022]. p. 151-76. (Aligning Perspectives on Health, Safety and Well-Being). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-53269-7_9
178. Espagne : un projet de congé menstruel [Internet]. France Culture. 2022 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/et-maintenant/et-maintenant-du-mardi-24-mai-2022-5713190>
179. Duchemin D. Les effets pervers du congé menstruel [Internet]. Slate.fr. 2022 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.slate.fr/story/230985/conge-menstruel-bonne-mesure-entreprise-regles-projet-loi-espagne>
180. ÉTUDE IFOP POUR EVE and CO LES FRANÇAISES, LA PRÉCARITÉ MENSTRUELLE ET LEURS PROTECTIONS HYGIÉNIQUES [Internet]. EVE AND CO. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://eve-and-co.com/blogs/actualites/etude-ifop-pour-eve-co-les-francaises-la-precarite-menstruelle>
181. Family Policies, Wage Structures, and Gender Gaps: Sources of Earnings Inequality in 20 Countries - Hadas Mandel, Moshe Semyonov, 2005 [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000312240507000604>
182. Reconciliation policies and the effects of motherhood on employment, earnings and poverty: *Journal of Comparative Policy Analysis: Research and Practice: Vol 9, No 2* [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13876980701311588>



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

LES TROUBLES DU CYCLE MENSTRUEL

Résumé

Le cycle menstruel est un processus physiologique complexe, faisant intervenir l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'ovaire et l'utérus. Celui-ci peut être l'objet de troubles qui sont : l'aménorrhée, les dysménorrhées, les saignements utérins anormaux et le syndrome prémenstruel. Ces troubles peuvent être la conséquence de pathologies graves et altérer significativement la qualité de vie des femmes. Pourtant, des progrès sont encore nécessaires pour améliorer leur diagnostic et leur prise en charge.

Les troubles du cycle menstruel font partie d'une notion plus large qui est la santé menstruelle. Bien que la santé menstruelle soit une notion de plus en plus utilisée, elle ne possède pas encore de définition officielle. Cette thèse décrit les différents troubles du cycle menstruel et leur prise en charge ainsi que les thèmes pouvant faire partie de la notion de santé menstruelle en tant que sujet de santé publique.

TITLE

MENSTRUAL DISORDERS

Summary

The menstrual cycle is a complex physiological process, involving the hypothalamic-pituitary axis, the ovary, and the uterus. The latter can be subject to disorders such as amenorrhoea, dysmenorrhoea, abnormal uterine bleeding, and premenstrual syndrome. These disorders can be the consequence of serious pathologies and significantly alter the quality of life of women. However, progress is still needed to improve their diagnosis and management.

Menstrual disorders are part of a broader concept of menstrual health. Although menstrual health is an increasingly used concept, it does not yet have an official definition.

This thesis describes the different menstrual cycle disorders and their management, as well as the topics that may be included in the concept of menstrual health as a public health issue.

Mots-clés

cycle menstruel, menstruations, aménorrhée, dysménorrhée, saignements utérins anormaux, syndrome prémenstruel, santé menstruelle
