



**HAL**  
open science

## Douleurs pelviennes liées au cycle menstruel et conseils à l'officine

Marine Chéné

► **To cite this version:**

Marine Chéné. Douleurs pelviennes liées au cycle menstruel et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04265327

**HAL Id: dumas-04265327**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04265327v1>**

Submitted on 30 Oct 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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNÉE 2023

N°

THÈSE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marine Chéné

-----

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2023

Douleurs pelviennes liées au cycle menstruel et conseils à l'officine.

Président :

Dr Catherine Rabu, MCU-HDR de Pharmacologie et Pharmacocinétique,  
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur de thèse :

Dr Catherine Roullier, MCU-HDR de Pharmacognosie et Phytothérapie,  
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membre du jury :

Dr Perrine Mazetier, Pharmacienne d'officine,  
St-Herblain



## REMERCIEMENTS

J'adresse tout d'abord mes remerciements à Mme Roullier, ma directrice de thèse, pour m'avoir conseillée tout au long de la rédaction de cette thèse, ainsi qu'à Mme Rabu pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Merci à toutes les deux d'avoir participé à ce travail symbolisant la fin de mes études de pharmacie.

Mais aussi à Perrine pour sa présence au sein du jury, tu as été une collègue en or et tu me manqueras.

Je remercie également les équipes de la Pharmacie de la Bottière, de la Pharmacie du Chêne Vert et de la Pharmacie Rahou pour tout ce qu'elles m'ont appris et pour ces agréables moments passés ensemble.

Évidemment merci à tous mes amis avec qui j'ai traversé ces années d'études : les Clara, Annabel, Mathilde, Clément, Inès, Pauline, Abel, Andréa, Marie, le groupe B, les copines de PACES, les copains de Corpo et tous les autres. Des sorties champignons aux soirées déguisées, vous avez rendu toutes ces années magiques et pleines de beaux souvenirs.

Mais également merci à mes meilleures amies, présentes parfois depuis toujours : Aurélia, Jessica, Margot, Maud, Marie. Notre amitié m'est plus que précieuse, je sais qu'elle durera toujours et cela me rend profondément heureuse. Servane, Eugénie merci également pour votre amitié depuis toutes ces années.

Enfin, un immense merci à ma famille, à mes parents et mon frère, pour leur soutien, leurs encouragements et pour m'avoir permis de vivre au mieux mes années d'études. Je suis tellement chanceuse de vous avoir et de partager plein de beaux moments avec vous. Merci également à tous les autres membres de ma famille, le fait que l'on soit aussi soudés participe grandement à mon bonheur. Merci infiniment à Romain pour ses conseils, son amour et sa patience. Merci à vous d'être là pour moi. Je vous aime plus que tout.

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	7
TABLE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABBREVIATIONS	9
INTRODUCTION	12
1. PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL	13
1.1. Anatomie de l'appareil reproducteur féminin interne	13
1.1.1. Les ovaires	14
1.1.2. Les trompes de Fallope	15
1.1.3. L'utérus	16
1.1.3.1. Le corps utérin	16
1.1.3.2. Le col utérin	18
1.1.4. Le vagin	19
1.2. Cycle ovarien physiologique	20
1.2.1. Folliculogénèse et phase folliculaire	20
1.2.2. Pic de LH et déclenchement de l'ovulation	24
1.2.3. Phase lutéale	25
1.3. Axe hypothalamo-hypophysaire et régulation hormonale du cycle ovarien	26
1.3.1. Présentation des principales hormones impliquées dans le cycle ovarien	26
1.3.2. Axe hypothalamo-hypophysaire	28
1.3.3. Régulation hormonale du cycle ovarien	31
1.3.3.1. Phase folliculaire précoce et moyenne	31
1.3.3.2. Pic de LH et déclenchement de l'ovulation	33
1.3.3.3. Phase lutéale	34
1.4. Modifications physiologiques utérines dues aux stéroïdes	34
2. PHYSIOPATHOLOGIES ET TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX À L'OFFICINE	38
2.1. Syndrome prémenstruel	38
2.2. Dysménorrhées	40
2.2.1. Généralités sur la douleur	40
2.2.2. Dysménorrhées primaires	43
2.2.2.1. Généralités sur les dysménorrhées primaires	43
2.2.2.2. Système endocrinien : déséquilibre hormonal	45

2.2.2.3.	Système inflammatoire : hausse des prostaglandines	46
2.2.2.4.	Systèmes musculaire et vasculaire : hypercontractilité myométriale et vasoconstriction artériolaire	48
2.2.3.	Dysménorrhées secondaires	50
2.3.	Orientation médicale	51
2.4.	Médicaments relevant du conseil officinal	53
2.4.1.	Paracétamol	54
2.4.2.	Ibuprofène	55
2.4.3.	Phloroglucinol	56
3.	CONSEILS ET THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES À L'OFFICINE	57
3.1.	Phytothérapie	57
3.1.1.	Plantes à visée progestative	58
3.1.1.1.	Le gattilier	58
3.1.1.2.	L'achillée millefeuille	62
3.1.2.	Plantes à visée oestrogénique	66
3.1.2.1.	Le houblon	67
3.1.2.2.	L'actée à grappe noire ou cimicifuga	69
3.1.3.	Plantes anti-prostaglandines inflammatoires	71
3.1.3.1.	L'onagre	73
3.1.3.2.	Le gingembre	75
3.1.3.3.	Le saule	78
3.1.4.	Plantes antispasmodiques	80
3.1.4.1.	La camomille allemande	80
3.1.4.2.	La réglisse	83
3.1.4.3.	Le fenouil	86
3.1.5.	Plantes neurosédatives	88
3.1.5.1.	Le millepertuis	89
3.1.6.	Plantes agissant sur les ménorragies	92
3.1.6.1.	La bourse à pasteur	92
3.1.7.	Conclusion sur la phytothérapie	94
3.2.	Aromathérapie	96
3.2.1.	La sauge sclarée	98
3.2.2.	Le basilic tropical	101
3.2.3.	L'estragon	103

3.2.4. La lavande vraie	104
3.2.5. La menthe poivrée	106
3.2.6. Le petit grain bigaradier	109
3.2.7. L'achillée millefeuille	111
3.2.8. L'eucalyptus citronné	112
3.2.9. Les huiles végétales	114
3.2.10. Conclusion sur les huiles essentielles	115
3.3. Nutrition	116
3.3.1. Le magnésium et la vitamine B6	116
3.3.2. Le calcium	119
3.3.3. Le PEA	121
3.3.4. La vitamine E	123
3.3.5. Le zinc	125
3.3.6. Conclusion	127
3.4. Compléments alimentaires	128
3.4.1. « Règles douloureuses » de Naturative	129
3.4.2. « Feminabiane Endo'Calm » de Pilèje	130
3.4.3. « Feminabiane SPM » de Pilèje	131
3.4.4. « Cycle menstruel » de Pranarom	132
3.4.5. « Cycladis » de NHCO	133
3.5. Thermothérapie	134
3.6. Électrothérapie	135
3.6.1. Livia ®	137
3.6.2. Urgogyn ®	139
3.7. Règles hygiéno-diététiques et suivi des menstruations	141
3.8. Autres	144
CONCLUSION	146
BIBLIOGRAPHIE	150

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : L'appareil reproducteur féminin interne	13
Figure 2 : Structure d'un ovaire et différents stades de la folliculogénèse	14
Figure 3 : Schéma d'une trompe de Fallope et de l'ovaire associé	15
Figure 4 : Coupe transversale du corps utérin	16
Figure 5 : Schéma du col utérin	18
Figure 6 : Coupe transversale du vagin	19
Figure 7 : Parallèle entre la folliculogénèse et le cycle menstruel	21
Figure 8 : Les différents stades de la folliculogénèse	23
Figure 9 : Chronologie de la folliculogénèse	23
Figure 10 : Structure chimique de la GnRH	26
Figure 11 : Structures de la FSH et de la LH	26
Figure 12 : Structures chimiques des estrogènes	27
Figure 13 : Structure chimique de la progestérone	27
Figure 14 : Schéma des neurones hypothalamiques et fonctionnement de l'hypophyse	28
Figure 15 : Régulations hypothalamiques et hypophysaires de la sécrétion ovarienne et feedback	30
Figure 16 : Profils hormonaux simplifiés et maturation endométriale au cours du cycle menstruel	31
Figure 17 : Synthèse des œstrogènes à partir du cholestérol	32
Figure 18 : Variations de l'épaisseur de l'endomètre et vascularisation au cours du cycle	35
Figure 19 : Schéma simplifié de la voie de la douleur	41
Figure 20 : Biosynthèse des prostaglandines	46
Figure 21 : Physiopathologie de la dysménorrhée primaire	49
Figure 22 : Arbre décisionnel face à une patiente présentant des douleurs pelviennes à l'officine	52
Figure 23 : Structure chimique du paracétamol	54
Figure 24 : Structure chimique de l'ibuprofène	55
Figure 25 : Structure chimique du phloroglucinol	56
Figure 26 : A) Illustration botanique de <i>Vitex agnus-castus</i> B) Photo de <i>Vitex agnus-castus</i> C) Structures chimiques des molécules présentes dans le gattilier	59
Figure 27 : A) Illustration botanique d' <i>Achillea millefolium</i> B) Photo d' <i>Achillea millefolium</i> C) Structures chimiques des molécules présentes dans l'achillée millefeuille	62
Figure 28 : A) Illustration botanique d' <i>Humulus lupulus</i> B) Photo d' <i>Humulus lupulus</i> C) Structure chimique de la 8-prénylaringénine	67
Figure 29 : A) Illustration botanique d' <i>Actea racemosa</i> B) Photo d' <i>Actea racemosa</i> C) Structure chimique de la formononétine	69
Figure 30 : Métabolisme des acides gras oméga 3 et 6	72
Figure 31 : A) Illustration botanique d' <i>Oenothera biennis</i> B) Photo de graines d' <i>Oenothera biennis</i> C) Structures chimiques de l'acide gamma linoléique (GLA) et de l'acide linoléique (LA)	73
Figure 32 : A) Illustration botanique de <i>Zingiber officinale</i> B) Photo d'une racine de <i>Zingiber officinale</i> C) Structures chimiques du gingérol et du shoagol	75
Figure 33 : A) Illustration botanique de <i>Salix</i> ssp B) Photo de chatons de <i>Salix</i> ssp C) Structure chimique de l'acide salicylique	78
Figure 34 : A) Illustration botanique de <i>Matricaria chamomilla</i> B) Photo de <i>Matricaria chamomilla</i> C) Structures chimiques de l'a-bisabolol et du chamazulène	80
Figure 35 : A) Illustration botanique de <i>Glycyrrhiza glabra</i> B) Photo de racines de <i>Glycyrrhiza glabra</i> C) Structures chimiques de la liquiritigénine et de l'isoliquiritigénine	83

Figure 36 : A) Illustration botanique de <i>Foeniculum vulgare</i> B) Photo de <i>Foeniculum vulgare</i> C) Structure chimique de la fenchone	86
Figure 37 : A) Illustration botanique d' <i>Hypericum perforatum</i> B) Photo d' <i>Hypericum perforatum</i> C) Structure chimique de l'hyperforine	89
Figure 38 : A) Illustration botanique de <i>Capsella bursa pasteuri</i> B) Photo de <i>Capsella bursa pasteuri</i>	92
Figure 39 : Arbre décisionnel de conseils de première intention en phytothérapie concernant les douleurs menstruelles	95
Figure 40 : A) Illustration botanique de <i>Salvia sclarea</i> B) Photo de <i>Salvia sclarea</i> C) Structure chimique du sclaréol	98
Figure 41 : A) Illustration botanique d' <i>Ocimum basilicum</i> B) Photo d' <i>Ocimum basilicum</i> C) Structure chimique du méthylchavicol	101
Figure 42 : A) Illustration botanique d' <i>Artemisia dracunculus</i> B) Photo d' <i>Artemisia dracunculus</i>	103
Figure 43 : A) Illustration botanique de <i>Lavandula angustifolia</i> B) Photo de <i>Lavandula angustifolia</i> C) Structures chimiques de linalol et d'acétate de linalyle	104
Figure 44 : A) Illustration botanique de <i>Mentha x piperita</i> B) Photo de <i>Mentha x piperita</i> C) Structure chimique du menthol	106
Figure 45 : A) Illustration botanique de <i>Citrus aurantium</i> , B) Photo de <i>Citrus aurantium</i> .	109
Figure 46 : A) Illustration botanique de <i>Corymbia citriodora</i> B) Photo de <i>Corymbia citriodora</i> C) Structure chimique du citronellal	112
Figure 47 : Structure chimique du PEA	121
Figure 48 : Complément "Règles douloureuses" de Naturactive	129
Figure 49 : Complément "Feminabiane Endo'Calm" de Pilèje	130
Figure 50 : Complément "Feminabiane SPM" de Pilèje	131
Figure 51 : Complément "Cycle menstruel" de Pranarom	132
Figure 52 : Complément « Cycladis » de NHCO	133
Figure 53 : L'appareil Livia ®	137
Figure 54 : L'appareil urgogyn ®	139
Figure 55 : Schéma récapitulatif des modes d'action de plusieurs thérapies alternatives dans le cadre de dysménorrhées	148 et 149

## TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Tableau récapitulatif de l'utilisation des plantes à visée progestative	65
<b>Tableau 2</b> : Tableau récapitulatif des actions des principales huiles essentielles utilisées lors de dysménorrhées	115
<b>Tableau 3</b> : Classement des sels de magnésium selon leur origine et leur biodisponibilité	117
<b>Tableau 4</b> : Tableau récapitulatif de l'action supposée des différents éléments nutritifs dans la dysménorrhée	127

## LISTE DES ABREVIATIONS

**5HT** : Sérotonine

**AA** : Acide Arachidonique

**ACTH** : Adrenocorticotropique hormone

**AEA** : Anandamide ou N-arachidonoyléthanolamide

**AGPI** : Acides Gras Polyinsaturés

**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**AJR** : Apports Journaliers Recommandés

**ALA** : Acide Alpha Linoléique

**AM404** : N-arachidonoyl-éthanolamide

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AMPA** :  $\alpha$  - amino - 3 - hydroxy - 5 - méthyl - 4 - isoxazole propionique acid

**ANC** : Apport Nutritionnel Conseillé

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

**ARA II** : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**CB 1 et 2** : Récepteurs cannabinoïdes de type 1 et 2

**CCK** : cholécystokinine.

**CIDN** : Contrôle Inhibiteur Diffus induit par la Nociception

**COX** : Cyclo-oxygénase

**CGRP** : Peptide associé au Gène de la Calcitonine

**D2** : Récepteurs dopaminergiques de type 2

**DHA** : Acide Docosahexaénoïque

**E1** : Estrone

**E2** : Estradiol

**E3** : Estriol

**EMA** : Agence Européenne du Médicament

**EFSA** : European Food Safety Authority

**EPA** : Acide Ecosapentaénoïque

**ER** : Récepteurs aux œstrogènes

**EVA** : Échelle Visuelle Analogique

**FAAH** : Fatty Acid Amid Hydrolase

**FSH** : Follicle Stimulating Hormone

**GLA** : Acide Gammalinoléique

**GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone ou hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

**H+** : Proton

**IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
**IL-6** : Interleukine-6  
**IMAO** : Inhibiteur de la Mono-Amine-Oxydase  
**LA** : Acide Linoléique  
**LH** : Luteinizing Hormone  
**NO** : Oxyde Nitrique  
**MMP** : Métalloprotéases  
**MSH** : Melanocyte Stimulating Hormone  
**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate  
**NGF** : Nerve Growth Factor  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**OTC** : Over The Counter  
**PBLAC** : Pictorial Blood Loss Assessment Chart ou graphique validé d'évaluation de la perte de sang  
**PG** : Prostaglandines  
**PGI<sub>2</sub>** : Prostacycline  
**PR-A et PR-B** : Récepteurs à la Progestérone A et B  
**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit  
**SA** : Semaines d'Aménorrhée  
**SERM** : Modulateur Sélectif des Récepteurs aux œstrogènes  
**sP** : Substance P  
**SPM** : Syndrome Prémenstruel  
**TDPM** : Trouble Dysphorique Pré-Menstruel  
**TENS** : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation ou neurostimulation électrique transcutanée  
**TRPM8** : Transient Receptor Potential cation channel subfamily Melastatin member 8  
**TRPV** : Transient Receptor Potential Vanilloïde  
**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$   
**TxA<sub>2</sub>** : Thromboxane A<sub>2</sub>  
**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor  
**VIP** : Vasoactive Intestinal Peptide  
**VNR** : Valeurs Nutritionnelles de Référence



## INTRODUCTION

Chez la femme, le cycle menstruel regroupe l'ensemble des modifications hormonales, anatomiques et physiologiques de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien et du tractus génital du début d'une menstruation à sa fin. Il apparaît à la puberté et disparaît à la ménopause. Deux phénomènes sont prépondérants au cours du cycle menstruel : l'ovulation avec libération d'un gamète féminin apte à être fécondé et la préparation de l'endomètre à une éventuelle implantation embryonnaire. La desquamation de la muqueuse utérine (menstruation) marque la fin du cycle menstruel en l'absence de nidation. Sa durée normale est de 28 plus ou moins 7 jours. Par définition, le premier jour du cycle menstruel est marqué par le début du saignement menstruel.

La dysménorrhée, ou douleur durant les règles, est le plus commun des maux gynécologiques des femmes de tout âge. Sa prévalence varie selon les études pour atteindre de 60 à 90% des femmes. On en distingue de deux types : les dysménorrhées primaires, débutant rapidement après les premières menstruations, plutôt chez les femmes jeunes, et sans pathologie pelvienne évidente associée, ainsi que les dysménorrhées secondaires, apparaissant plutôt à distance des premières menstruations, et associées fréquemment à une pathologie pelvienne telle que l'endométriose. Cette dysménorrhée est définie par des crampes utérines douloureuses pouvant être accompagnées de céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, etc. ; un ensemble qui forme le syndrome prémenstruel.

Nous nous intéresserons dans cette thèse aux dysménorrhées primaires, c'est-à-dire celles ne nécessitant pas de consultation médicale. Elles sont en effet un motif fréquent de passage à l'officine avec demande de conseils. Beaucoup de solutions existent, mais par manque de connaissance du large panel de ces solutions, le pharmacien ou la pharmacienne propose classiquement toujours le même traitement.

Cette thèse a pour but de faire état des connaissances actuelles concernant les traitements à proposer en conseil uniquement pour toute patiente présentant une douleur pelvienne ne nécessitant pas de consultation médicale, avec leur niveau de preuve associé. Cela afin d'aider le pharmacien d'officine à proposer et conseiller différentes solutions, en prenant en compte la patiente, ses antécédents, ses traitements, ses préférences quant à l'origine naturelle ou non du traitement ainsi que sa simplicité d'utilisation mais également lui permettre de pouvoir proposer un choix alternatif en cas d'échec thérapeutique précédent.

# 1. PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL

## 1.1. Anatomie de l'appareil reproducteur féminin interne

Chez la femme, les organes génitaux internes sont situés dans la cavité pelvienne. L'appareil reproducteur interne comprend une paire de gonades : les ovaires, deux trompes de Fallope (oviductes), un utérus et un vagin reliés entre eux par le col de l'utérus (figure 1). Cet appareil assure l'ovogénèse et la folliculogénèse, la synthèse des hormones stéroïdiennes féminines (estrogènes et progestérone), la fécondation, la nidation et la gestation.

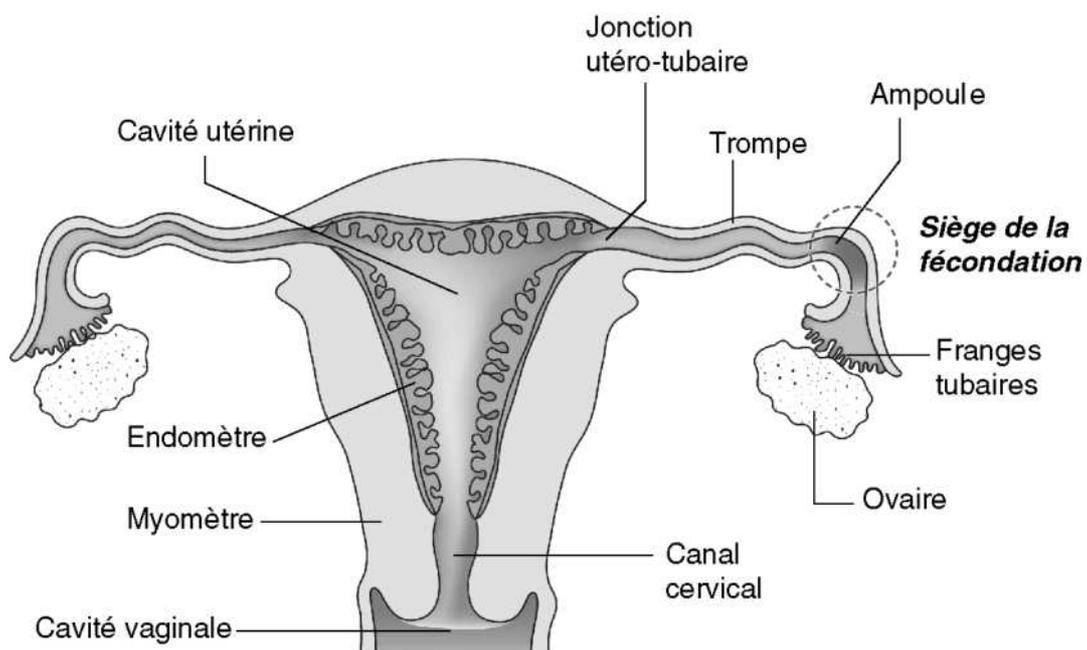


Figure 1 : L'appareil reproducteur féminin interne (1)

### 1.1.1. Les ovaires

Les ovaires sont des organes plutôt plats, mesurant 3 à 5 cm de long. Ils sont constitués d'un mélange de cellules et de fibres qu'on appelle le stroma ovarien. Celui-ci est divisé en deux zones (2). En périphérie, la zone corticale ou cortex ovarien, héberge tous les follicules en croissance baignant dans du tissu conjonctif (du follicule primordial au corps jaune) (figure 2). Elle est entourée par un tissu conjonctif de protection, l'albuginée, elle-même entourée par une portion séreuse, en continuité avec le péritoine. Au centre, la zone médullaire est la zone d'arrivée des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs. C'est aussi à ce niveau qu'on trouve des cellules hilaires, qui, à partir de la ménopause se mettent à sécréter des œstrogènes en faible quantité alors que les follicules n'en secrètent plus.

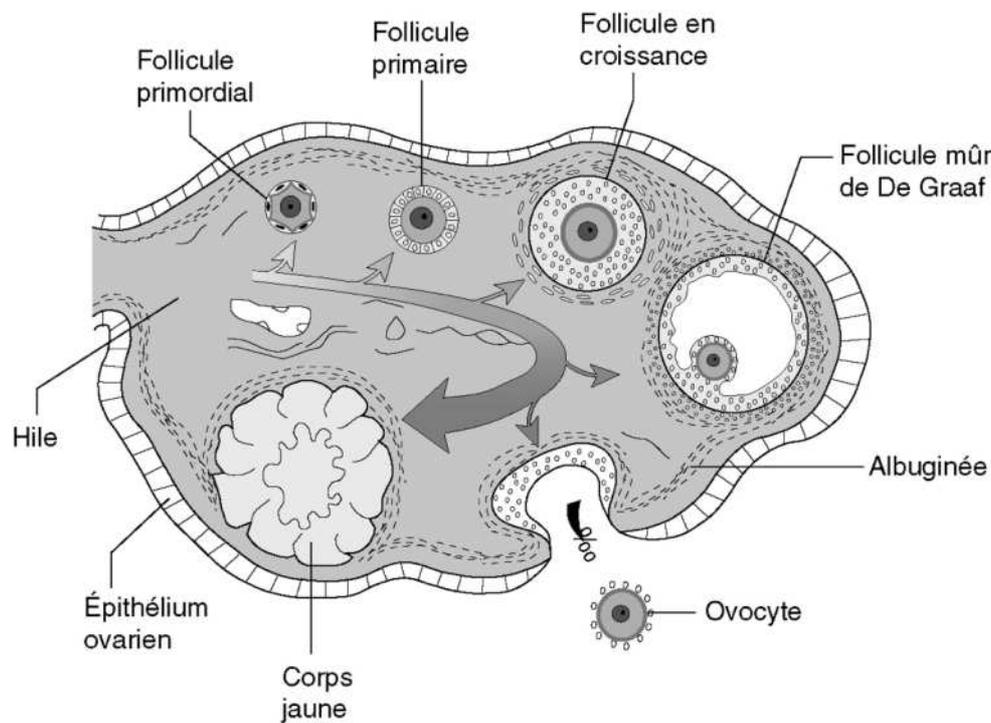


Figure 2 : Structure d'un ovaire et différents stades de la folliculogénèse (3)

### 1.1.2. Les trompes de Fallope

Les trompes utérines, également appelées trompes de Fallope, sont le lieu de la fécondation. Leur taille peut varier de 10 à 14 cm, avec un calibre variable selon le segment considéré. Elles sont formées de plusieurs zones : l'infundibulum, l'ampoule et l'isthme (figure 3).

L'infundibulum (également appelé pavillon), contient de 10 à 15 digitations ou franges, longues de 10 à 15 mm, mobiles qui captent l'ovocyte au moment de l'ovulation (4). Généralement, la trompe la plus proche de l'ovaire va capter l'ovocyte mais les ovaires étant relativement proches, il peut être également capté par la trompe la plus éloignée.

L'ampoule est la partie centrale, elle a un rôle important car c'est le lieu physiologique de la fécondation. La muqueuse est glandulaire ce qui confère un environnement propice à la fécondation. Un épithélium glandulaire est un tissu dont les cellules sécrètent un ou plusieurs produits spécifiques.

L'isthme, s'ouvre sur la partie supérieure de l'utérus. Il a une paroi avec une muqueuse plutôt glandulaire, qui est enrichie à sa partie terminale en muscles lisses pour permettre la progression de l'ovocyte et de l'œuf s'il y a eu fécondation.

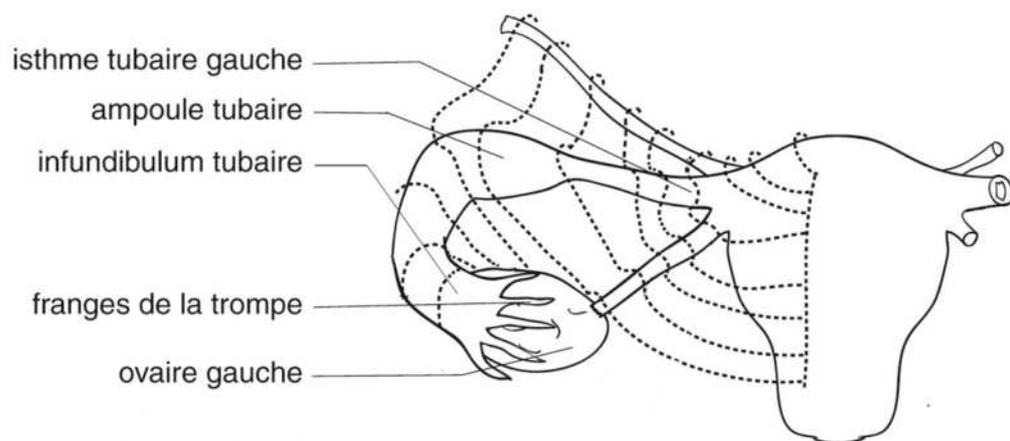


Figure 3 : Schéma d'une trompe de Fallope et de l'ovaire associé (5)

### 1.1.3. L'utérus

L'utérus est un organe creux à paroi épaisse. Il fait partie des viscères pelviens et est donc entouré du péritoine. Il accueille l'œuf s'il est fécondé. Il fait environ 7 cm chez la femme nullipare et s'élargit avec la grossesse. On y retrouve à l'avant la vessie et à l'arrière le rectum (4). L'utérus est formé de deux segments anatomiques, le corps et le col, en continuité avec le vagin.

#### 1.1.3.1. Le corps utérin

Le corps utérin est composé histologiquement d'une paroi épaisse formée de 3 tuniques (1) (figure 4).

Tout d'abord, l'adventice, une couche séreuse, qui correspond à la couche du péritoine.

Puis, le myomètre, composé de deux éléments : du tissu conjonctif, qui représente 40 à 50% des constituants, et d'épaisses couches de muscles lisses : une couche circulaire épaisse très vascularisée, entourée par une couche longitudinale interne et une couche longitudinale externe.

Enfin, l'endomètre, la couche la plus interne du corps utérin, est une muqueuse constituée d'un épithélium simple glandulaire composé de cellules ciliées et de cellules sécrétrices, en contact avec la lumière. Il est composé de la zone basale, proche du myomètre et de la zone fonctionnelle. Ces 2 zones n'ont pas de différence histologique. Cependant au moment des menstruations, la zone fonctionnelle sera sujette à une desquamation quasi-totale alors que la couche basale restera intacte.

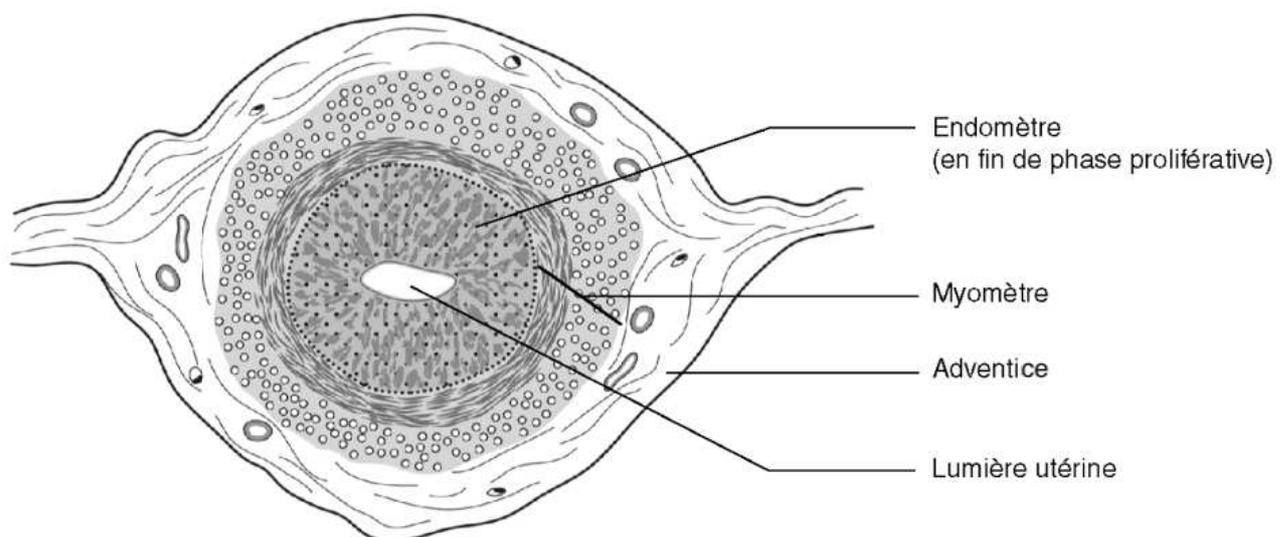


Figure 4 : Coupe transversale du corps utérin (3)

Concernant la vascularisation, elle se fait via les artères utérines provenant de la ramification des artères iliaques internes qui dérivent de l'aorte abdominale. Elles irriguent le myomètre et l'endomètre.

Elles donnent naissance à des artères droites qui s'arrêtent à la couche basale, ainsi que des artères spiralées, appelées hélicines qui s'enfoncent plus profondément dans la muqueuse pour atteindre la couche fonctionnelle. Ces artères hélicines se nécrosent au moment des règles, provoquant le sang des menstruations. Les artères droites ne se nécrosent pas.

### 1.1.3.2. Le col utérin

Le col utérin fait la jonction entre l'utérus et le vagin, en faisant communiquer la lumière utérine avec le vagin (figure 5). C'est le prolongement de l'utérus, cependant sa muqueuse n'est pas la même que la muqueuse du corps utérin. Il est formé de l'endocol et de l'exocol (6).

L'endocol, en continuité avec l'utérus, comporte, lui aussi, une muqueuse à épithélium simple glandulaire qui s'invagine mais qui ne se desquame pas au moment des règles. De nombreuses glandes tubulaires estrogénodépendantes produisent un mucus abondant au moment de l'ovulation. La tunique musculaire lisse périphérique est richement vascularisée et on retrouve des cellules ciliées. Le mucus a un rôle lubrifiant et constitue une barrière antibactérienne. Durant l'ovulation, il est sécrété en grande quantité, il se fluidifie et son pH devient alcalin, ce qui favorise la survie des spermatozoïdes et leur passage à travers le col (7). Après l'ovulation, le mucus devient épais et visqueux et son pH s'acidifie, ce qui constitue alors une barrière à la progression des spermatozoïdes.

L'exocol, en continuité avec le vagin, comporte un épithélium pavimenteux stratifié, appelé épithélium malpighien, qui a un objectif de protection.

Il y a donc une cassure histologique qu'on appelle zone de jonction.

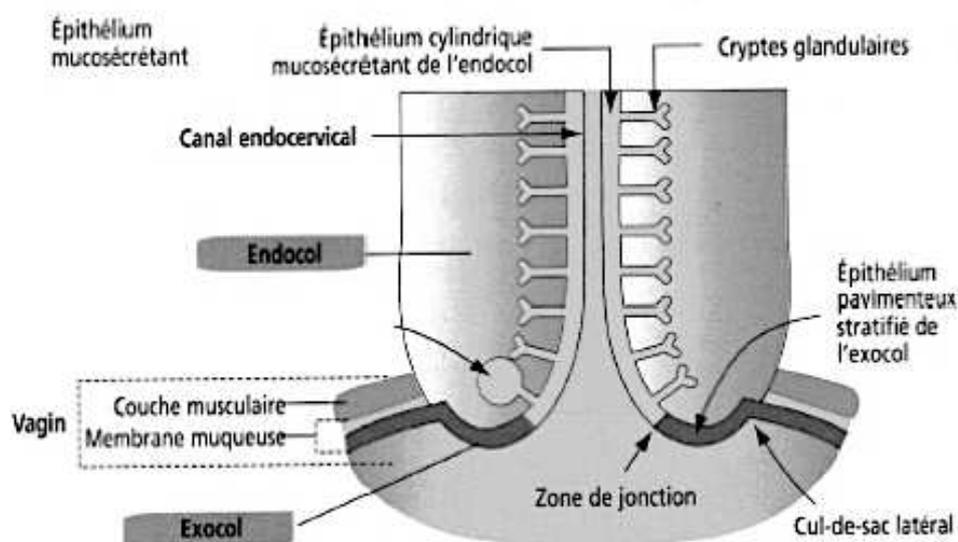


Figure 5 : Schéma du col utérin (6)

#### 1.1.4. Le vagin

Le vagin constitue une zone de protection. C'est un organe en tube creux formé par trois tuniques : la muqueuse, la musculuse avec ses deux couches musculaires (circulaire interne et longitudinale externe), et l'adventice (1) (figure 6).

L'épithélium n'est plus glandulaire mais pavimenteux stratifié donc plus sécrétoire, mais il est lubrifié par les glandes de Bartholin et les sécrétions endocervicales. Le vagin est colonisé physiologiquement par des bactéries commensales : la flore de Döderlein. Cette flore est composée de bacilles : les *Lactobacillus acidophilus vaginalis* qui sécrètent de l'acide lactique à partir de glycogène. Elle forme un biofilm protecteur au niveau du vagin. Comme le nom des bacilles l'indique, le pH vaginal est acide (3,8-4,5).

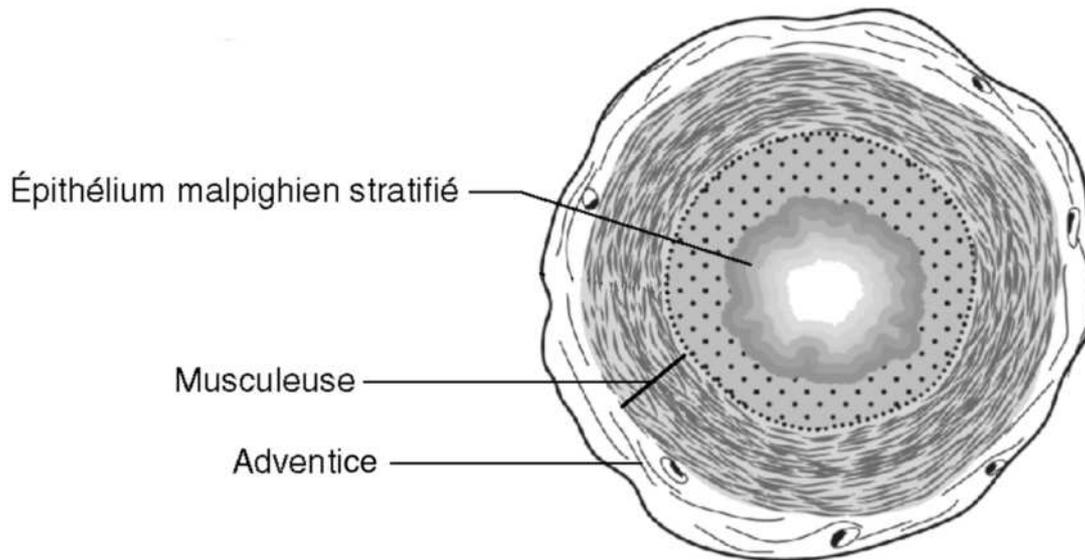


Figure 6 : Coupe transversale du vagin (1)

## 1.2. Cycle ovarien physiologique

À la naissance les ovocytes sont déjà tous formés au stade d'ovocyte de premier ordre (ovocyte I), ils ne seront ensuite libérés qu'à partir de la puberté une fois par mois : c'est le cycle ovarien. Celui-ci ne s'achèvera totalement que s'il y a fécondation. Sur le million d'ovocytes I contenus par les ovaires à la naissance, seuls environ 400 parviendront jusqu'au stade ultime de l'ovulation. Tous les autres dégénèrent à un moment donné de leur développement, et le stock est épuisé lorsque la femme atteint la ménopause, aux environs de ses 50 ans.

Le cycle ovarien peut être divisé en deux phases de durée égale, c'est-à-dire en moyenne deux phases de 14 jours. La phase folliculaire pendant la première partie du cycle permet la croissance du follicule jusqu'à l'expulsion de l'ovocyte lors de l'ovulation aux alentours du 14ème jour. La deuxième phase, de la fin de l'ovulation au début des règles, correspond à la phase lutéale.

### 1.2.1. Folliculogénèse et phase folliculaire

Dans les ovaires, l'ovocyte I établit des interactions avec les cellules folliculaires. Celles-ci l'entourent et forment une enveloppe de protection appelée follicule lui permettant de croître et de se développer. Dans les ovaires, on trouve donc ces follicules à différents stades de développement : primordial, primaire, secondaire, pré-antral, antral précoce et follicule ovulatoire final ou de De Graff. Ce processus par lequel un follicule primordial se développe pour atteindre l'ovulation (<0.1%) ou régresser par apoptose (99.9%) est appelée folliculogénèse. Elle a lieu dans le cortex ovarien et dure entre 8 et 10 mois. Elle se déroule en continu de la puberté à la ménopause.

Durant leur premier stade de développement, les follicules sont appelés follicules primordiaux. Ils sont constitués d'un ovocyte de premier ordre entouré d'une couche unique de cellules, appelées cellules pré-granuleuses. Ces follicules primordiaux forment le stock définitif qui est établi vers le 7<sup>ème</sup> mois de vie intra-utérine, et restent quiescents jusqu'au début de la puberté, où ils amorcent progressivement leur développement lors de l'initiation tout au long de la vie de la femme jusqu'à la ménopause, indépendamment du cycle menstruel (figure 7).

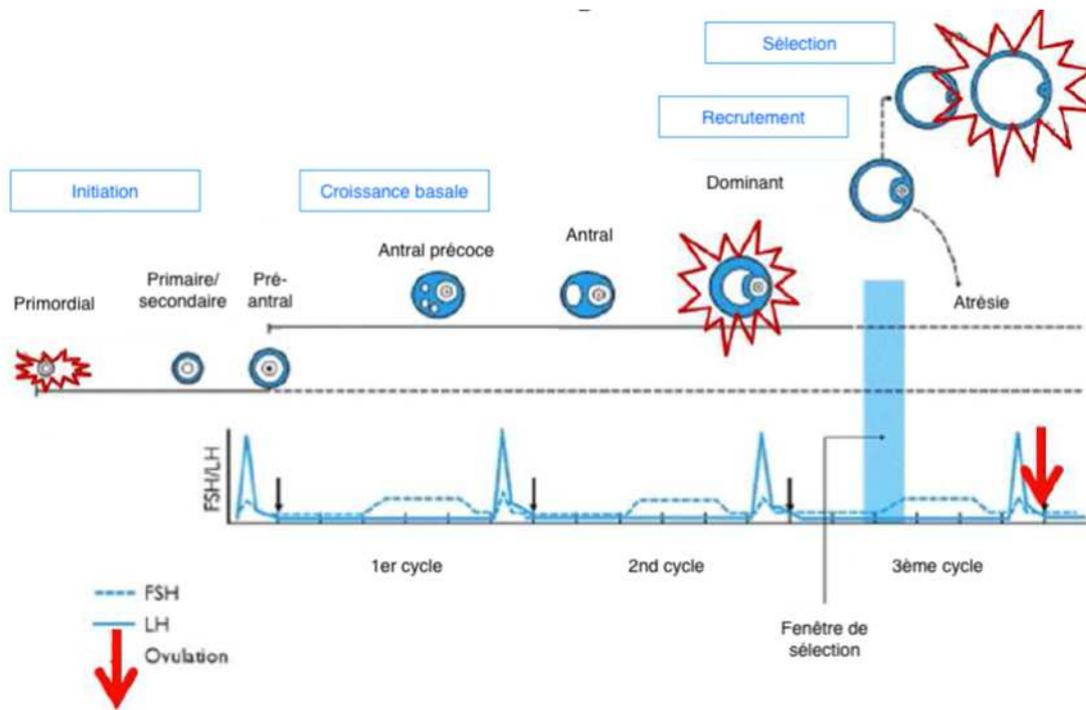


Figure 7 : Parallèle entre la folliculogénèse et le cycle menstruel (9)

La transformation d'un follicule primordial en follicule primaire puis secondaire s'effectue en plusieurs mois, sans stimulation hormonale de la part de la FSH (follicle stimulating hormone) ou de la LH (luteinizing hormone), c'est l'initiation. Le follicule primaire est entouré d'une seule couche cellulaire granuleuse. Une centaine de jours plus tard, dans le follicule secondaire, une deuxième couche cellulaire (granulosa) apparaît (figure 8).

Soixante et onze jours supplémentaires conduisent le follicule secondaire jusqu'au stade pré-antral puis antral précoce (8). Pour environ 500 follicules primordiaux débutant leur développement, seule une dizaine d'entre eux parvient jusqu'au stade antral précoce.

Durant cette période, il y a une prolifération des cellules de la granulosa qui deviennent cubiques, elles commencent à établir des jonctions communicantes (gap junctions) entre elles et avec l'ovocyte. En périphérie, les cellules du stroma constituent la thèque. Cette thèque est isolée du stroma par la membrane de Slavjanski. Les récepteurs à FSH apparaissent à ce stade au niveau de la granulosa. Dès lors, les follicules deviennent aptes à réagir à la stimulation anté-hypophysaire gonadotrope et démarrent une phase de synthèse, en élaborant du liquide folliculaire qui s'accumule pour créer des microcavités dans le massif cellulaire de la granulosa. L'ovocyte augmente de taille tout au long de ce processus mais demeure bloqué en prophase de première division méiotique.

Au début de chaque cycle menstruel, de 10 à 25 de ces follicules pré-antraux et antraux précoces commencent à se développer en follicules antraux (I, puis II, puis III) plus volumineux, ils commencent la phase de croissance folliculaire terminale. Il y a fusion des cavités ou chambres

folliculaires, qui constituent l'antrum. C'est à partir de ce pool qu'est sélectionné le follicule ovulatoire final dominant, appelé follicule de De Graaf (figure 8).

Dans le follicule antral, la thèque, richement vascularisée, se différencie en deux couches, l'une interne où s'établit la stéroïdogénèse, l'autre externe formée de cellules fusiformes en continuité avec le stroma avoisinant. Les cellules de la granulosa sécrètent des œstrogènes grâce à un système enzymatique (aromatase) permettant l'aromatation des androgènes fournis par la thèque (cf. § 1.3.3.1 Phase folliculaire précoce et moyenne). L'aromatase est sous la dépendance de la FSH, ce qui explique qu'à ce stade la sécrétion d'estradiol soit encore faible. En effet, les cellules de la granulosa ne portent encore qu'un petit nombre de récepteurs à la FSH.

C'est seulement au stade antral III (figure 9), qu'apparaissent réellement les récepteurs à la FSH, et le follicule sélectionné est donc celui dont les cellules de la granulosa acquièrent le plus rapidement le plus grand nombre de récepteurs à la FSH, c'est la phase de recrutement (figure 7).

L'estradiol et la FSH agissent en synergie pour augmenter à la fois le nombre de cellules de la granulosa et le nombre de récepteurs à la FSH, conduisant le follicule sélectionné à augmenter de taille sous l'effet de la multiplication cellulaire et de l'accumulation de liquide dans l'antrum. Il s'agit de la phase de sélection.

L'augmentation du nombre de récepteurs à la FSH et de leur affinité, et la vascularisation périfolliculaire importante dans le follicule sélectionné permettent d'expliquer sa croissance ultérieure malgré la baisse de 50% de la sécrétion de FSH. Cette chute de la sécrétion de FSH, liée à la sécrétion d'inhibine et d'estradiol par le follicule en croissance, entraîne l'arrêt du développement des autres follicules et leur atrophie. L'ovocyte sélectionné augmente de taille en deux phases, d'abord rapide jusqu'à la formation de l'antrum, puis plus lente jusqu'à l'ovulation.

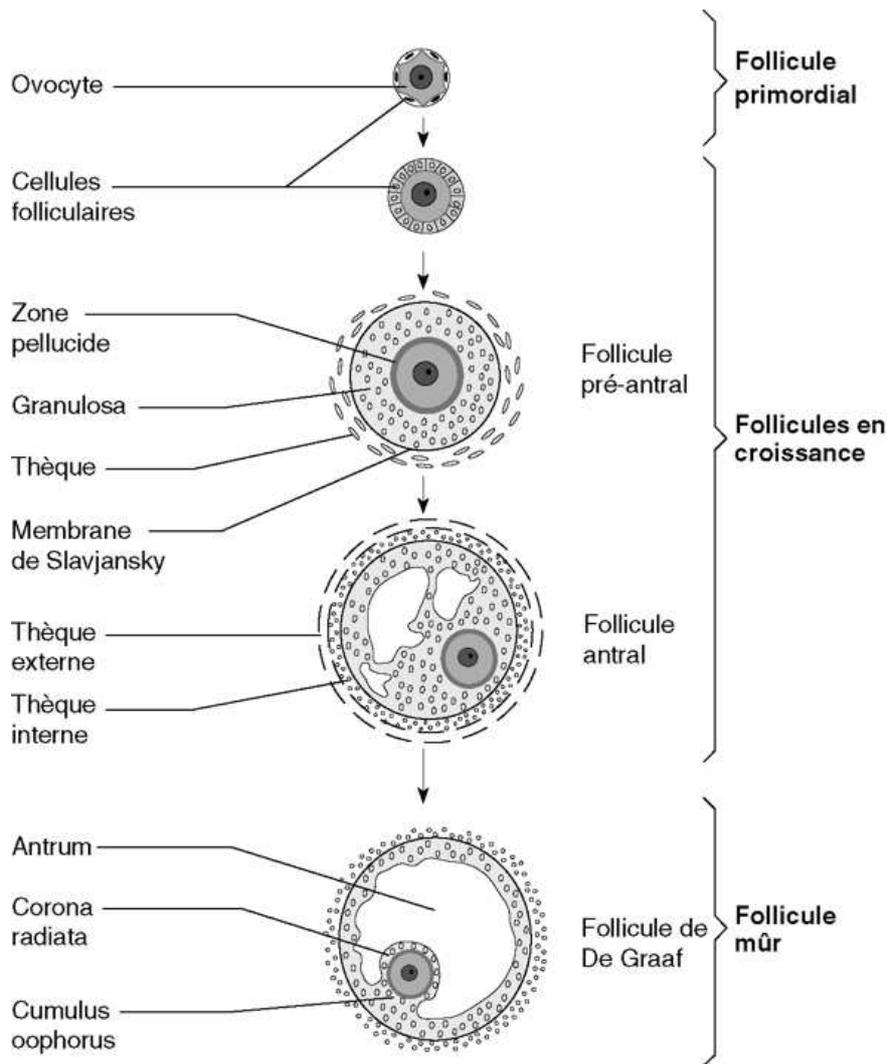


Figure 8 : Les différents stades de la folliculogénèse (1)

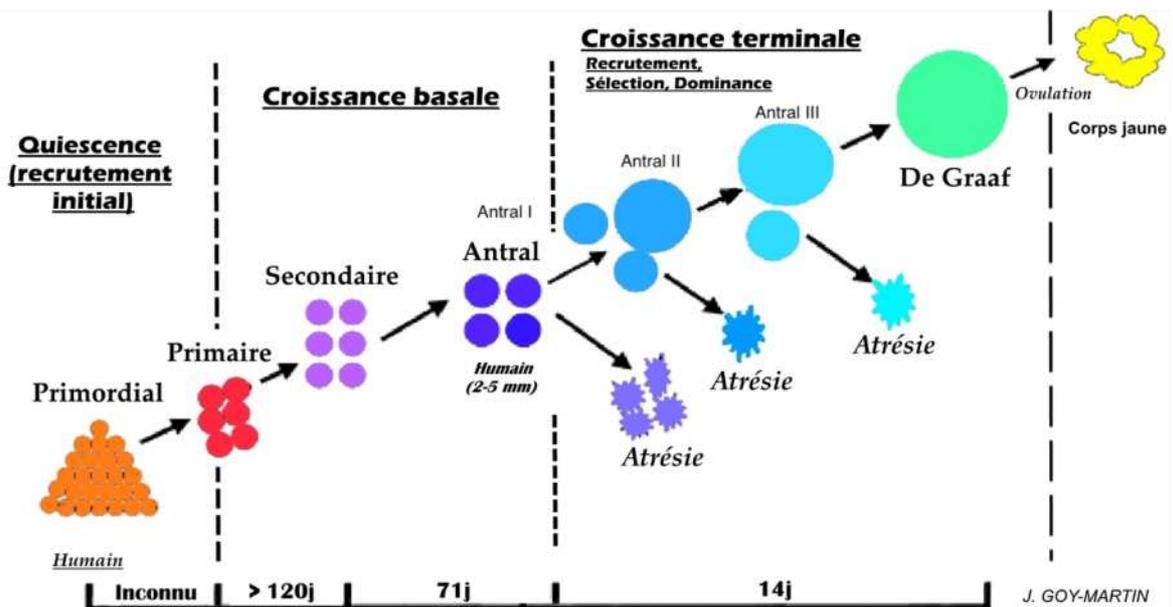


Figure 9 : Chronologie de la folliculogénèse (9)

### 1.2.2. Pic de LH et déclenchement de l'ovulation

Lorsque le follicule tertiaire mûr ou de De Graaf est mature, ce dernier est caractérisé par une zone pellucide bien visible ainsi qu'un antrum qui occupe la totalité du follicule. Les couches de cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte forment un massif qui fait saillie dans l'antrum et est appelé cumulus oophorus. L'ovocyte I est alors entouré d'une seule assise de cellules folliculeuses appartenant à ce cumulus, appelée *corona radiata* (figure 8).

C'est à ce stade que les récepteurs à LH apparaissent au niveau de la thèque (phénomène FSH-dépendant)(3). Sous l'influence de la décharge ovulante de LH, aux alentours du 14ème jour du cycle, les différentes couches de la thèque se rompent par action d'enzymes protéolytiques, des phénomènes contractiles dans la région de la thèque externe apparaissent également, sous la dépendance du système nerveux autonome. Il y a donc rupture des jonctions entre la granulosa et le cumulus oophorus, ce dernier se sépare de la paroi du follicule et flotte librement dans le liquide antral. L'ovocyte quitte alors la phase d'arrêt méiotique et achève sa première division méiotique pour devenir un ovocyte de deuxième ordre ou ovocyte II (23 chromosomes, 2 copies d'ADN). À ce stade, le follicule est très volumineux (diamètre de 2 cm environ) et fait saillie à la surface de l'ovaire. Le follicule de De Graaf s'ouvre alors et libère l'ovocyte II fécondable en direction de la trompe de Fallope.

### 1.2.3. Phase lutéale

Après expulsion du liquide antral et de l'ovule par le follicule de De Graaf, il s'affaisse autour de l'antrum et se transforme rapidement. Les cellules de la granulosa se dissocient par cassage des jonctions communicantes et se différencient en grandes cellules lutéiniques qui sécrètent à la fois de la progestérone et de l'œstradiol à partir des précurseurs androgéniques. Les cellules de la thèque interne en cellules para-lutéiniques et produisent des androgènes et de la 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone.

De ce remodelage, la lutéinisation, résulte une glande endocrine provisoire appelé corps jaune. Sa fonction principale est de sécréter des œstrogènes, de la progestérone et de l'inhibine sous l'effet de la LH.

Si la fécondation de l'ovule n'a pas lieu, le corps jaune a une durée de vie limitée d'environ 14 jours. On observe alors une extravasation de sang dans sa partie centrale, une diminution de la circulation sanguine, une lipolyse cellulaire et un envahissement par le tissu conjonctif du corps jaune, c'est la lutéolyse. C'est l'arrêt de son activité sécrétoire qui induit la chute hormonale et déclenche la menstruation. Le corps jaune devient alors un corps blanc (*corpus albicans*), cicatrice fibreuse, parfois visible à la surface de l'ovaire.

### 1.3. Axe hypothalamo-hypophysaire et régulation hormonale du cycle ovarien

Le cycle ovarien est finement contrôlé par un système hormonal mettant en jeu deux types d'hormones. On trouve des hormones peptidiques comme la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone ou hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires), la LH, la FSH et l'inhibine, ainsi que des hormones stéroïdiennes, principalement les œstrogènes et la progestérone.

#### 1.3.1. Présentation des principales hormones impliquées dans le cycle ovarien

La **GnRH** (figure 10) est une hormone peptidique produite au niveau de l'hypothalamus, directement par les terminaisons axoniques des neurones hypothalamiques pour une libération dans le système porte hypophysaire (cf. § 1.3.2. et figure 14).

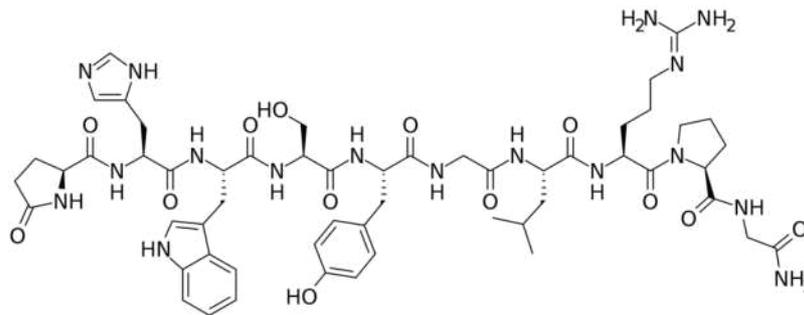


Figure 10 : structure chimique de la GnRH (10)

La **FSH** et la **LH** (figure 11) sont des hormones peptidiques produites au niveau de l'anté-hypophyse par des cellules sécrétrices et libérées directement dans la circulation générale (cf. § 1.3.2. et figure 14). Elles sont couramment appelées hormones gonadotropes ou «gonadotrophines».

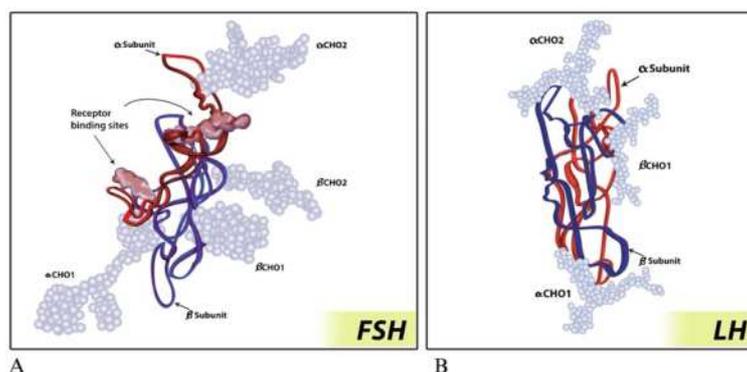


Figure 11 : Structures de la FSH et de la LH (11) Les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  sont représentées respectivement par des brins rouges et bleus tandis que les chaînes glucidiques sont représentées par des boules bleu clair

L'**inhibine** est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de la granulosa et de la thèque.

Les **estrogènes** (figure 12) sont des hormones sexuelles stéroïdes produites dans les ovaires (cf. § 1.3.2. et figure 15). Elles sont dérivées du cholestérol (figure 17). On retrouvera l'œstradiol (E2), l'œstriol (E3) et l'œstrone (E1). Ces derniers agissent non seulement sur le contrôle du cycle menstruel comme développé dans les paragraphes ci-après mais aussi sur le développement des caractères sexuels secondaires (pilosité, répartition des graisses, pomme d'Adam...) et sur de nombreux autres tissus (os, foie, peau, vaisseaux...).

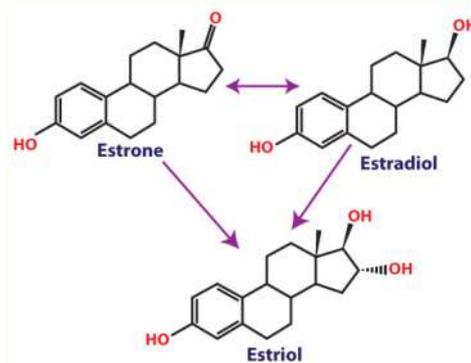


Figure 12 : Structures chimiques des œstrogènes (12)

La **progestérone** (figure 13) est également une hormone sexuelle stéroïde dérivée du cholestérol, principalement sécrétée par les cellules du corps jaune des ovaires (cf. § 1.3.2. et figure 15). Cette hormone peut ensuite être convertie en androstènedione, puis en testostérone (par les cellules de la thèque chez la femme) ou en œstradiol par les cellules de la granulosa qui entourent le follicule ovarien (figure 17). À l'instar des œstrogènes, la progestérone exerce des effets généralisés sur tout l'organisme. Par exemple, c'est un stéroïde légèrement catabolique qui stimule l'appétit. L'augmentation des niveaux de progestérone au cours de la phase lutéale entraîne une augmentation de la température centrale du corps de 0,2 à 0,5 °C. Cette augmentation est un indicateur que l'ovulation s'est produite. La progestérone favorise le développement des lobules et des alvéoles du sein et provoque le gonflement des seins en raison de la rétention de liquide dans les tissus mammaires. C'est probablement la raison de la gêne mammaire ressentie par de nombreuses femmes au cours de la période prémenstruelle (7)

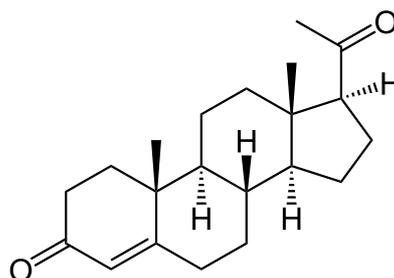


Figure 13 : Structure chimique de la progestérone (13)

### 1.3.2. Axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypophyse, également appelée glande pituitaire, se situe dans une poche de l'os sphénoïde, la selle turcique, à la base de l'encéphale, sous l'hypothalamus (figure 14). Elle est formée de deux lobes adjacents appelés anté-hypophyse (adénohypophyse), et post-hypophyse (neurohypophyse). On trouve des connexions neuronales directes situées entre l'hypothalamus et la post-hypophyse, mais il n'en existe pas entre l'hypothalamus et l'anté-hypophyse, la connexion est vasculaire, il s'agit du système porte hypothalamo-hypophysaire (14).

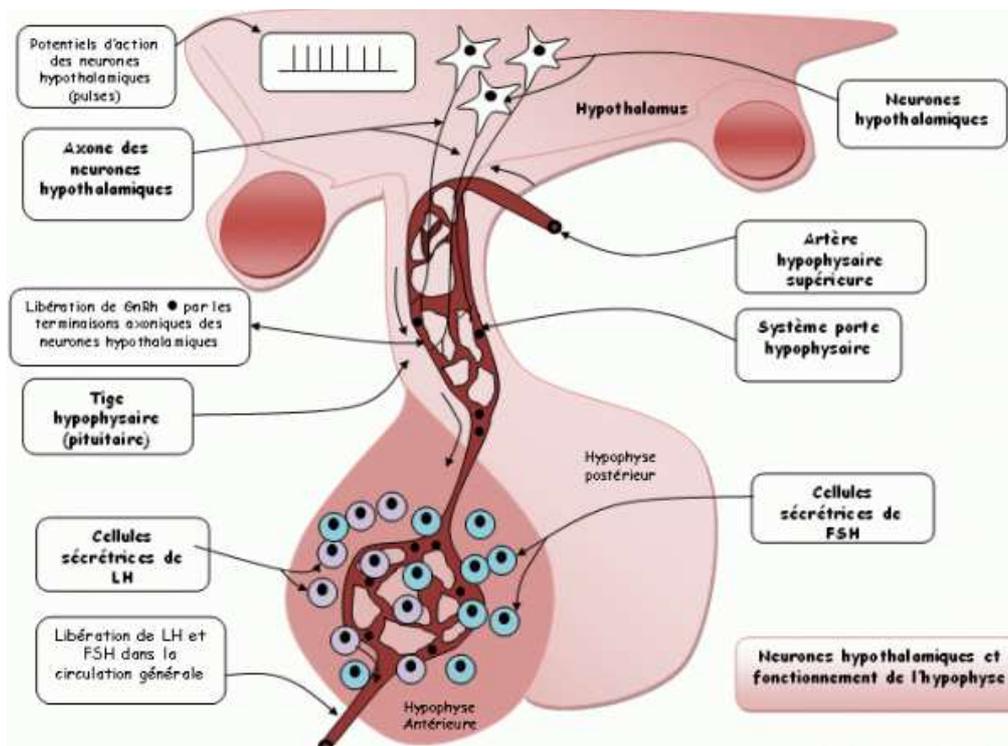


Figure 14 : Schéma des neurones hypothalamiques et fonctionnement de l'hypophyse (15)

Les hormones hypothalamiques qui régulent la fonction de l'anté-hypophyse sont appelées hormones hypophysiotropes. Parmi ces hormones, la **GnRH**, est la seule à avoir une action sur les gonades par le biais des deux hormones anté-hypophysaires à savoir la LH et la FSH, qui stimulent la gamétogenèse et la sécrétion d'hormones stéroïdes sexuelles, les œstrogènes et la progestérone.

La **FSH** et la **LH** régulent donc les fonctions des gonades : ovaires et testicules. Chez la femme, la FSH stimule la croissance et le développement des follicules au cours de la première moitié de chaque cycle menstruel en préparation de l'ovulation. Elle est également nécessaire pour la

sécrétion d'œstrogènes par le follicule en développement. La LH stimule l'ovulation elle-même et est nécessaire au développement et à l'activité sécrétoire du corps jaune (16).

Les **œstrogènes** jouent sur le contrôle du cycle menstruel. Les effets des œstrogènes dépendent de l'activation de récepteurs nucléaires codés par deux gènes distincts : ER $\alpha$  et ER $\beta$  (récepteurs aux estrogènes). Selon les études, la majorité des effets physiologiques des œstrogènes sont médiés par ER $\alpha$  et non par ER $\beta$ , dont le rôle reste encore mal connu (17).

La **progestérone** sert à préparer l'utérus pour une éventuelle grossesse. Au cours de la phase lutéale, la progestérone sécrétée par le corps jaune maintient l'endomètre dans des conditions favorables à l'implantation. La progestérone rend également le myomètre moins excitable.

De nombreux neuromédiateurs et neuropeptides participent à la régulation des hormones gonadotropes (LH et FSH). Ils agissent soit sur les cellules hypophysaires, soit indirectement en modulant l'activité des neurones à GnRH. Parmi les facteurs stimulants, on trouve l'oxyde nitrique (NO), les catécholamines, le glutamate ou encore la neurotensine. Les facteurs inhibiteurs sont le stress, le jeûne et la dénutrition, par inhibition de la libération de leptine (hormone digestive peptidique qui régule les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété) qui suspendent le fonctionnement de l'axe gonadotrope et donc les capacités de reproduction.

Cependant, les stéroïdes sexuels et l'inhibine restent les principaux responsables du rétrocontrôle de l'axe gonadotrope, au niveau hypophysaire et hypothalamique. L'inhibine, sécrétée par les cellules de la granulosa et de la thèque, inhibe spécifiquement la sécrétion de FSH au niveau de l'antéhypophyse. Sa concentration plasmatique augmente en phase folliculaire tardive, reste élevée en phase lutéale puis diminue avec la dégénérescence du corps jaune. Ceci explique l'arrêt de développement et l'atrésie des follicules non sélectionnées (cf. § 1.2.1.) puis le recrutement de nouveaux follicules pour le cycle suivant. L'œstradiol, chez la femme, exerce successivement un rétrocontrôle négatif et positif au cours du cycle. La progestérone a seulement un effet inhibiteur.

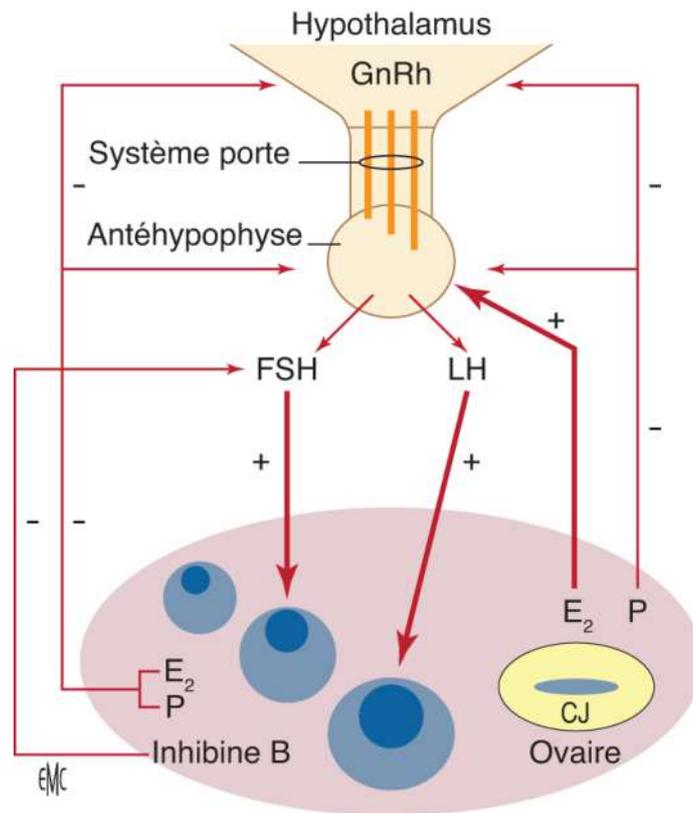


Figure 15 : Régulations hypothalamiques et hypophysaires de la sécrétion ovarienne et rétrocontrôles. GnRH : gonadotropin releasing hormone ; FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone ; CJ : corps jaune ; E2 : estradiol ; P : progestérone ; + : action stimulatrice ; - : action inhibitrice. (8)

### 1.3.3. Régulation hormonale du cycle ovarien

Le cycle est donc finement contrôlé par ce système hormonal hypothalamo-hypophysaire et nous allons détailler de quelle façon varient les profils hormonaux selon les phases de ce cycle.

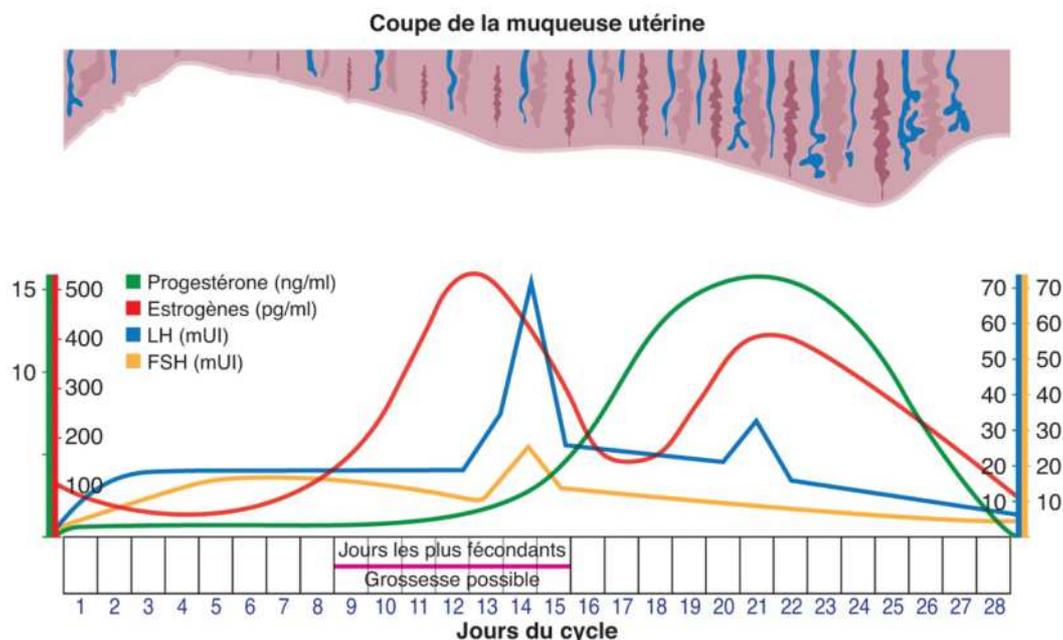


Figure 16 : Profils hormonaux simplifiés et maturation endométriale au cours du cycle menstruel (8)

#### 1.3.3.1. Phase folliculaire précoce et moyenne

Au début du cycle menstruel, les taux plasmatiques de chaque hormone sexuelle sont bas. Le corps jaune, en dégénéralant, a fait chuter les taux d'œstrogènes et de progestérone (figure 16). Le taux d'inhibine a également chuté. Le rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe gonadotrope par ces hormones pendant la phase lutéale est levé. Les taux plasmatiques en LH et en FSH augmentent donc progressivement pendant la phase folliculaire précoce et moyenne.

La libération de FSH stimule le recrutement et le développement de plusieurs follicules pré-antraux et antraux précoces dans l'ovaire. La FSH agit sur les cellules de la granulosa qui sont les seules à porter les récepteurs adéquats à sa fixation à cet instant du cycle. Elle permet la multiplication de ces cellules et stimule leur sécrétion d'œstrogènes. La FSH stimule aussi l'augmentation de taille de l'antrum. Les œstrogènes ont des fonctions paracrines/autocrines dans le follicule où ils accélèrent la prolifération des cellules de la granulosa, renforçant l'action de la FSH notamment.

Les cellules de la granulosa ont besoin des cellules de la thèque pour synthétiser les œstrogènes. En effet, ces dernières possèdent les enzymes nécessaires à la formation des androgènes,

précurseurs des œstrogènes. La LH stimule les cellules thécales, en induisant leur prolifération et en leur permettant de synthétiser des androgènes, principalement de l'androstènedione, à partir de cholestérol. Après la diffusion des androgènes des cellules thécales aux cellules de la granulosa, ils sont transformés en œstrogènes par une aromatasé (figure 17).

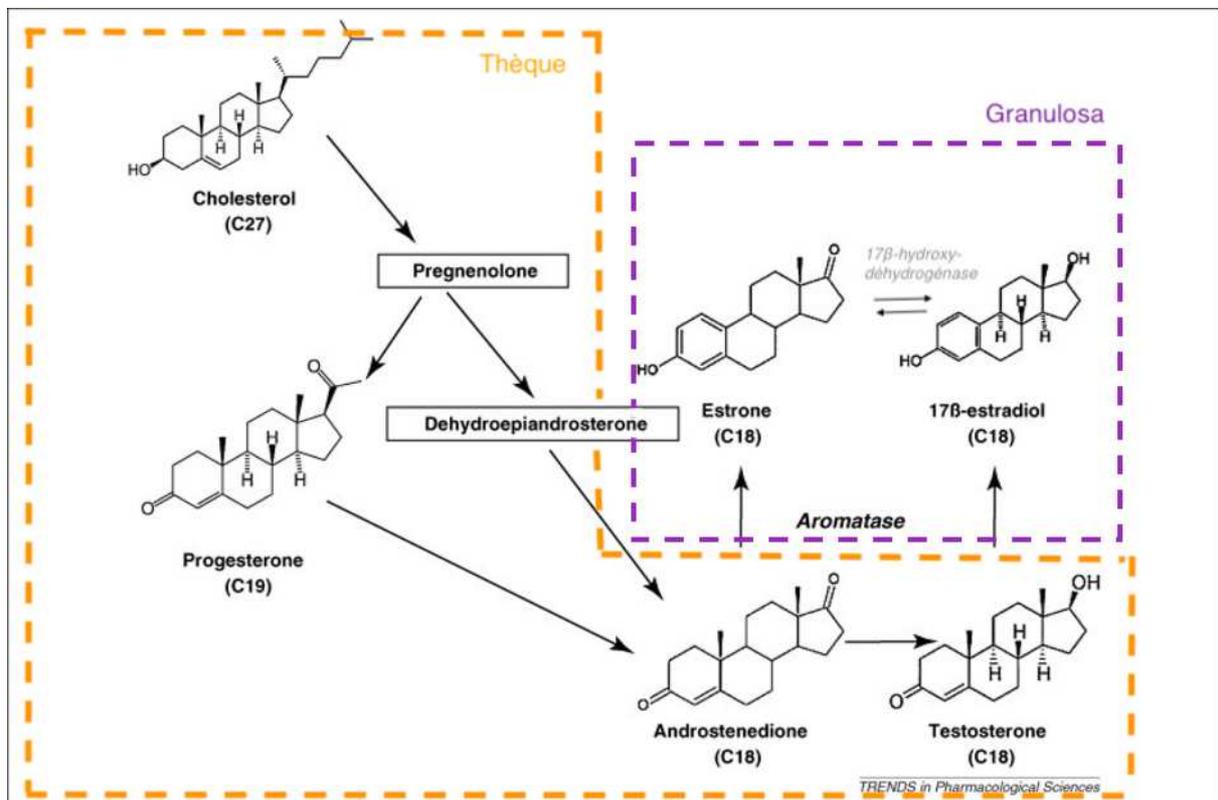


Figure 17 : Synthèse des œstrogènes à partir du cholestérol (18)

En fin de première semaine du cycle, un follicule devient dominant. Les cellules de sa granulosa sont plus sensibles à la FSH que celles des autres follicules ayant commencé à se développer car elles portent un plus grand nombre de récepteurs à la FSH. De plus, des récepteurs à la LH commencent également à apparaître sur ces cellules alors qu'elles n'en présentaient pas jusqu'alors. Ce follicule dominant sécrète désormais un taux de plus en plus important d'œstrogènes (figure 16). La concentration locale puis plasmatique en œstrogènes augmente. Ils exercent maintenant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines. Dans un même temps, la concentration plasmatique en inhibine augmente au fur et à mesure de la prolifération des cellules de la granulosa et de la thèque. Œstrogènes et inhibine agissent ainsi de concert sur l'hypothalamus et l'anté-hypophyse pour diminuer fortement la sécrétion de FSH. La concentration en LH baisse très légèrement. Les follicules non dominants, dont les

cellules de la granulosa ont moins de récepteurs à la FSH et pas de récepteurs à la LH, ne sont plus suffisamment stimulés et commencent à dégénérer.

Ainsi, grâce à l'action régulatrice des gonadotrophines, des œstrogènes et de l'inhibine, le follicule dominant demeure le seul encore en cours de maturation à partir du début de la deuxième semaine.

### 1.3.3.2. Pic de LH et déclenchement de l'ovulation

Durant la phase folliculaire tardive, le follicule dominant produit de plus en plus d'œstrogènes à tel point que leur concentration plasmatique augmente de façon quasi exponentielle. Alors qu'à des concentrations plasmatiques relativement faibles, comme c'est le cas au cours des phases folliculaires précoce et moyenne, les œstrogènes ont un effet inhibiteur sur la sécrétion des gonadotrophines, l'augmentation de ces concentrations lève au contraire l'inhibition. La libération de GnRH par l'hypothalamus est stimulée et la sensibilité à la GnRH des mécanismes de sécrétion de LH par l'anté-hypophyse est augmentée. Il s'agit d'un phénomène de rétrocontrôle positif des œstrogènes en faveur de la libération de gonadotrophines. Cela aboutit à la sécrétion de grandes quantités de LH et de FSH.

Ce pic de LH est le principal facteur déclenchant l'ovulation. Les cellules de la granulosa du follicule dominant, ont acquis un grand nombre de récepteurs à la LH durant la deuxième semaine du cycle. Elles sont donc très sensibles à l'arrivée massive de LH et lancent toute une série d'événements dans le follicule. L'ovocyte de premier ordre achève sa première division méiotique et fait l'objet de modifications cytoplasmiques qui préparent l'ovule à une éventuelle nidation en cas de fécondation.

Concernant la sécrétion des hormones stéroïdiennes, les cellules de la granulosa commencent à sécréter de la progestérone mais diminuent leur sécrétion d'œstrogènes. La taille de l'antrum et le débit sanguin vers le follicule augmentent notablement.

Finalement, toute une cascade pro-inflammatoire est déclenchée (interleukines, prostaglandines). Cela entraîne la rupture du follicule environ 36 heures après la survenue du pic de LH. L'ovule, entouré de cellules de la granulosa, flotte librement à la surface de l'ovaire, prêt à être fécondé.

### 1.3.3.3. Phase lutéale

Le pic de LH engendre également les réactions responsables de l'évolution du reste de la granulosa et des cellules thécales du follicule rompu en corps jaune. Ce phénomène est appelé la lutéinisation du follicule.

Le corps jaune agit comme une glande endocrine temporaire et sécrète de d'importantes quantités de progestérone, d'œstrogènes et d'inhibine. L'action conjointe de ces trois hormones exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, en supprimant la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus. La progestérone empêche également tout pic de LH au cours de la première moitié de la phase lutéale, malgré les fortes concentrations d'œstrogènes caractérisant ce stade. Les concentrations en gonadotrophines au cours de la phase lutéale sont donc extrêmement faibles.

Les cellules de la granulosa lutéinisées portent encore de nombreux récepteurs à la LH. Cette hormone, malgré sa faible concentration plasmatique, est essentielle au développement et au maintien du corps jaune durant la phase lutéale. La régression du corps jaune en fin de cycle n'est pas due à une trop faible sécrétion de LH mais à une grande réduction de la sensibilité de ses récepteurs à la LH au bout de 13 à 14 jours. En absence de sécrétion d'hCG par l'embryon, en cas de grossesse, qui maintiendrait l'activité du corps jaune pendant plusieurs semaines supplémentaires, ce dernier dégénère. Cela entraîne une chute importante des concentrations plasmatiques en hormones stéroïdiennes.

## 1.4. Modifications physiologiques utérines dues aux stéroïdes

La muqueuse utérine évolue au cours du cycle menstruel (figure 18) sous l'influence des hormones sexuelles stéroïdiennes et de différents facteurs de croissance. On peut distinguer trois principales phases. Tout d'abord, la période de saignements, correspond à la phase menstruelle. Cette phase dure la plupart du temps entre 3 et 5 jours. Le premier jour des règles est considéré comme le début du cycle menstruel. Durant l'intervalle entre deux périodes de menstruations, on peut distinguer la phase proliférative, de la fin des règles à l'ovulation, et la phase sécrétoire, de l'ovulation au début des règles suivantes.

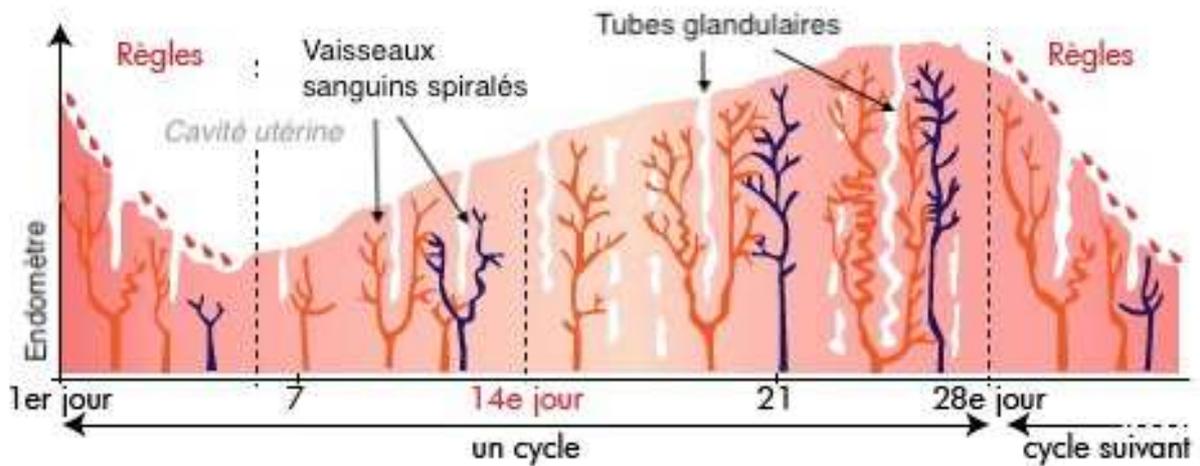


Figure 18 : Variations de l'épaisseur de l'endomètre et vascularisation au cours du cycle (19)

La phase proliférative est sous l'influence des œstrogènes sécrétés par le follicule en cours de maturation. Ils agissent sur l'endomètre et le myomètre pour préparer l'utérus à recevoir un éventuel embryon. Concernant la muqueuse utérine, les cellules stromales subissent de nombreuses mitoses et l'épithélium superficiel étend sa surface. Les tubes glandulaires se multiplient, s'allongent, mais restent droits. Un liquide aqueux facilitant la progression des gamètes est sécrété. L'activité contractile du myomètre utérin, qui est un muscle lisse, est stimulée par les œstrogènes et favorise également l'ascension des spermatozoïdes.

Des facteurs de croissance comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), dont les taux sont élevés dès la fin de la phase menstruelle et au début de la phase proliférative, permettent une différenciation capillaire intense. Les artérioles spiralées s'élargissent progressivement. De plus, les œstrogènes stimulent l'expression des récepteurs à la progestérone sur les cellules endométriales. Ainsi, ces dernières sont prêtes à répondre à la progestérone dès le début de la phase sécrétoire.

La phase sécrétoire débute suite à l'ovulation, et est concomitante à la phase lutéale. Le corps jaune nouvellement formé commence à sécréter de grandes quantités de progestérone qui agit sur l'utérus pour finir de le préparer à l'éventuelle implantation d'un embryon et à la nidation. La progestérone inhibe les contractions myométriales afin de permettre à l'œuf fécondé, quand il arrive dans l'utérus, de ne pas être éliminé et de pouvoir s'implanter.

La progestérone a une action anti-œstrogènes. Elle inhibe en effet la synthèse de nouveaux récepteurs aux œstrogènes et induit la synthèse de 17 $\beta$ -hydroxydéhydrogénase qui convertit l'œstradiol en œstrone dans les glandes de l'endomètre (figure 17). L'œstrone a une faible affinité pour les récepteurs aux œstrogènes. Durant la phase proliférative, les œstrogènes ont régulé la production de récepteurs à la progestérone. Il en existe deux sous-types, PR-A et PR-B (progesterone receptor A et B). Lorsque l'effet œstrogénique est inhibé après l'ovulation,

plus aucun récepteur à la progestérone n'est nouvellement exprimé à la surface des cellules endométriales.

La progestérone a également une action antiproliférative et antimitotique qui freine puis arrête la division cellulaire des glandes et du stroma au début de la phase sécrétoire. Elle convertit l'endomètre en un tissu sécréteur, qui donne le nom de cette phase « sécrétoire ». Les glandes endométriales commencent à sécréter un liquide épais, riche en glycogène, aminoacides et glycoprotéines.

Le pic de sécrétion de progestérone au 21<sup>ème</sup> jour du cycle correspond à la date d'implantation d'un éventuel embryon en cas de fécondation. Cette période est appelée « fenêtre d'implantation » et correspond au cours moment où l'implantation est possible. Après cela, l'endomètre devient réfractaire.

Pour finir, si aucune fécondation n'a lieu, le corps jaune dégénère et son activité sécrétoire cesse. La baisse brutale des taux plasmatiques en œstrogènes et progestérone entraîne un phénomène de **vasoconstriction intense** des vaisseaux sanguins utérins un à deux jours avant le début des règles. Des enzymes et protéases sont synthétisées en grande quantité par l'épithélium et le stroma. Parmi elles, les métalloprotéases (MMP) en particulier sont capables de dégrader la matrice extracellulaire et les membranes basales. Le recrutement de leucocytes par des molécules chémoattractives (chémokines) participe également à la dégradation de l'endomètre par un **processus inflammatoire**. Le tissu endométrial se nécrose et le revêtement utérin se délite complètement, à l'exception d'une fine couche profonde qui régénèrera l'endomètre au cours du cycle suivant.

Parallèlement, la contractilité utérine n'est plus inhibée par la progestérone, et le muscle lisse utérin se **contracte rythmiquement** jusqu'à l'élimination de la majeure partie de la paroi endométriale fonctionnelle.

Après une période initiale de vasoconstriction, les artérioles endométriales se dilatent, provoquant des hémorragies à travers les parois affaiblies des capillaires. Il en résulte l'écoulement hors de la cavité utérine d'un liquide sanglant dont la composition diffère de celle du sang veineux total. Il est constitué d'éléments figurés du sang, de nombreux leucocytes et histiocytes, d'amas plaquettaire, de liquide extracellulaire et de petits fragments d'endomètre. L'importance de l'écoulement varie de 30 à 150 mL. Il existe d'importantes variations interindividuelles, en particulier en fonction du poids et de l'activité physique. L'abondance de l'écoulement diminue progressivement pendant la période des règles. Environ 90% de la perte menstruelle survient au cours des trois premiers jours.

La période menstruelle dure habituellement entre trois et cinq jours. Les macrophages et polynucléaires encore présents dans l'épithélium endométrial aident à « nettoyer » le tissu nécrosé en cours de desquamation. Un processus de réparation cellulaire débute alors et met fin au saignement utérin. Une nouvelle phase proliférative peut ainsi commencer sous le contrôle des œstrogènes dont la concentration plasmatique s'élève à nouveau.

## 2. PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX À L'OFFICINE

Dès leur mise en place régulière à l'adolescence, et jusqu'à la ménopause, la femme peut souffrir de divers troubles en lien avec ses cycles menstruels. Diverses symptomatologies sont décrites, incluant notamment le syndrome prémenstruel et les dysménorrhées primaires et secondaires. Ces troubles peuvent grandement impacter la vie des femmes et font l'objet de demandes récurrentes à l'officine. Selon l'Ifop pour Intimina, sur 1010 françaises, parmi les femmes aux menstruations douloureuses, 61% ressentent un mal être vis-à-vis de leur corps, 57% ressentent une fatigue, 54% ont des effets négatifs sur leur état psychologique et 52% des effets sur leur libido. Tout cela a une répercussion sur le plan social, car parmi toutes les femmes interrogées, 83% ont été amenées à renoncer à avoir des rapports sexuels, 31% à renoncer à un rendez-vous galant, 28% à renoncer à sortir avec des amis. Elles font face également à des répercussions sur leurs loisirs, en empêchant 74% des femmes de se baigner, 65% à se mettre en maillot de bain, 57% ont été empêchées de pratiquer une activité sportive et 55% ont dû renoncer à aller à la plage. Concernant la santé et le travail, 38% ont déjà renoncé à se rendre à un rendez-vous médical ou paramédical, et 19% ont déjà renoncé à aller au travail. Concernant l'état psychologique, 80% se sentent fatiguées, 71% irritables, 64% émotives, 59% mal dans leur corps, 42% déprimées, 42% anxieuses. Si cela n'avait pas d'impact sur leur santé ou leur fertilité, 87% aimeraient ne plus avoir leurs menstruations (20).

Dans cette partie, après une présentation succincte du syndrome prémenstruel, nous détaillerons plus spécifiquement les dysménorrhées primaires qui font l'objet de cette thèse.

### 2.1. Syndrome prémenstruel

Le syndrome prémenstruel (SPM) désigne l'ensemble des symptômes physiques et émotionnels apparaissant 7 à 10 jours avant les règles en général. On retrouve principalement des ballonnements, des nausées ou vomissements, des troubles du transit (diarrhées et/ou constipation), des troubles de l'humeur, une léthargie, de l'irritabilité, une sensibilité des seins (qui peuvent être tendus, gonflés, hypersensibles et douloureux), de l'anxiété, de la fatigue, des céphalées ou encore de la rétention d'eau. Les autres signes les plus fréquents sont la congestion pelvienne, les manifestations œdémateuses, l'augmentation de l'appétit et la prise de poids avant les règles, l'acné ou les rougeurs cutanées.

Selon l'American college of obstetricians and gynecologists, un pourcentage oscillant entre 20 et 40% des femmes en âge de procréer présenteraient un SPM. Cependant, d'autres recherches épidémiologiques sur la prévalence indiqueraient que 80 à 90% des femmes en âge de procréer présenteraient un SPM (21). La moitié des femmes présenteraient une symptomatologie modérée, 35% des femmes souffriraient de symptômes perturbant leur vie sociale, professionnelle ou familiale et 5 à 10% des femmes souffriraient d'un syndrome prémenstruel sévère avec une perturbation grave de tous les aspects de la vie quotidienne.

Décrit depuis 1931, ce trouble reste cependant assez mystérieux (22). Malgré la relative fréquence du syndrome prémenstruel, la diversité des symptômes et la méconnaissance de son mécanisme en font une affection bien à part. La particularité du syndrome prémenstruel est qu'il se produit de manière cyclique, environ une semaine avant les règles. Les symptômes se résolvent en général dans les 2 jours du début des menstruations. La femme bénéficie ensuite d'une période de rémission d'une semaine. On ne peut parler de syndrome prémenstruel que si ce phénomène se produit pendant plusieurs cycles consécutifs. Une réponse anormale aux fluctuations hormonales au cours du cycle serait en cause, avec un impact sur certains neuromédiateurs, notamment un déficit en sérotonine.

Dans le manuel diagnostique des troubles mentaux, il est suggéré de différencier le trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) du syndrome prémenstruel (SPM), réservant ce dernier diagnostic aux symptômes physiques moins marqués et aux changements d'humeur mineurs. Le TDPM se différencie du SPM par sa configuration de symptômes spécifiques, leur sévérité et l'altération du fonctionnement qui en résulte. Le TDPM correspond donc à une forme sévère du syndrome prémenstruel avec une configuration symptomatique ayant au premier plan des symptômes psychiatriques. Les caractéristiques essentielles sont : une humeur dépressive, une anxiété et une labilité émotionnelle marquées, ainsi qu'une diminution de l'intérêt pour les activités. Ces symptômes commencent pendant la phase lutéale et cessent dans la phase folliculaire (23). Ce trouble relève d'une consultation médicale. L'incidence du trouble dysphorique prémenstruel, lui, se situerait autour de 3 à 8% des femmes en âge de procréer, il reste donc beaucoup plus rare.

## 2.2. Dysménorrhées

L'algoménorrhée désigne des douleurs pelviennes au moment des règles. Toutefois, c'est le mot dysménorrhée qui est employé dans les études scientifiques pour les douleurs ressenties avant et pendant les règles, à tort, car étymologiquement il signifie « troubles des règles ». On en distingue deux types : les dysménorrhées primaires et secondaires.

### 2.2.1. Généralités sur la douleur

La douleur est un phénomène pathologique très complexe. Nous allons ici expliquer les bases du mécanisme de la douleur afin de pouvoir situer les différents modes d'action des médications proposées en conseil que nous verrons ensuite.

La douleur est la perception consciente d'un stimulus nociceptif. D'un point de vue physiologique, la cascade d'évènements conduisant à l'intégration des informations douloureuses met en jeu des récepteurs (nocicepteurs périphériques), des voies médullaires ascendantes, des relais dans l'encéphale intégrant ces informations douloureuses (principalement au niveau thalamique) et enfin des sites de projection corticaux (cortex somesthésiques primaire et secondaire principalement) (24).

Ce stimulus va activer des récepteurs appelés nocicepteurs, constitués par des terminaisons nerveuses libres des fibres sensorielles, situés en périphérie dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans la paroi des viscères. Leur activation résulte soit d'une stimulation directe exercée à leur niveau, soit d'une stimulation indirecte par l'intermédiaire de molécules endogènes libérées par l'inflammation au site de lésion (bradykinine, interleukines, prostaglandines, histamine, Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ...).

Les nocicepteurs vont alors générer des messages qui seront véhiculés à la moelle épinière principalement par deux types de fibres, les fibres A $\delta$  (myélinisées, à transmission rapide) et les fibres C (non myélinisées, à transmission lente). Les messages nociceptifs sont ensuite transmis aux centres supérieurs par des neurones spinaux (figure 19).

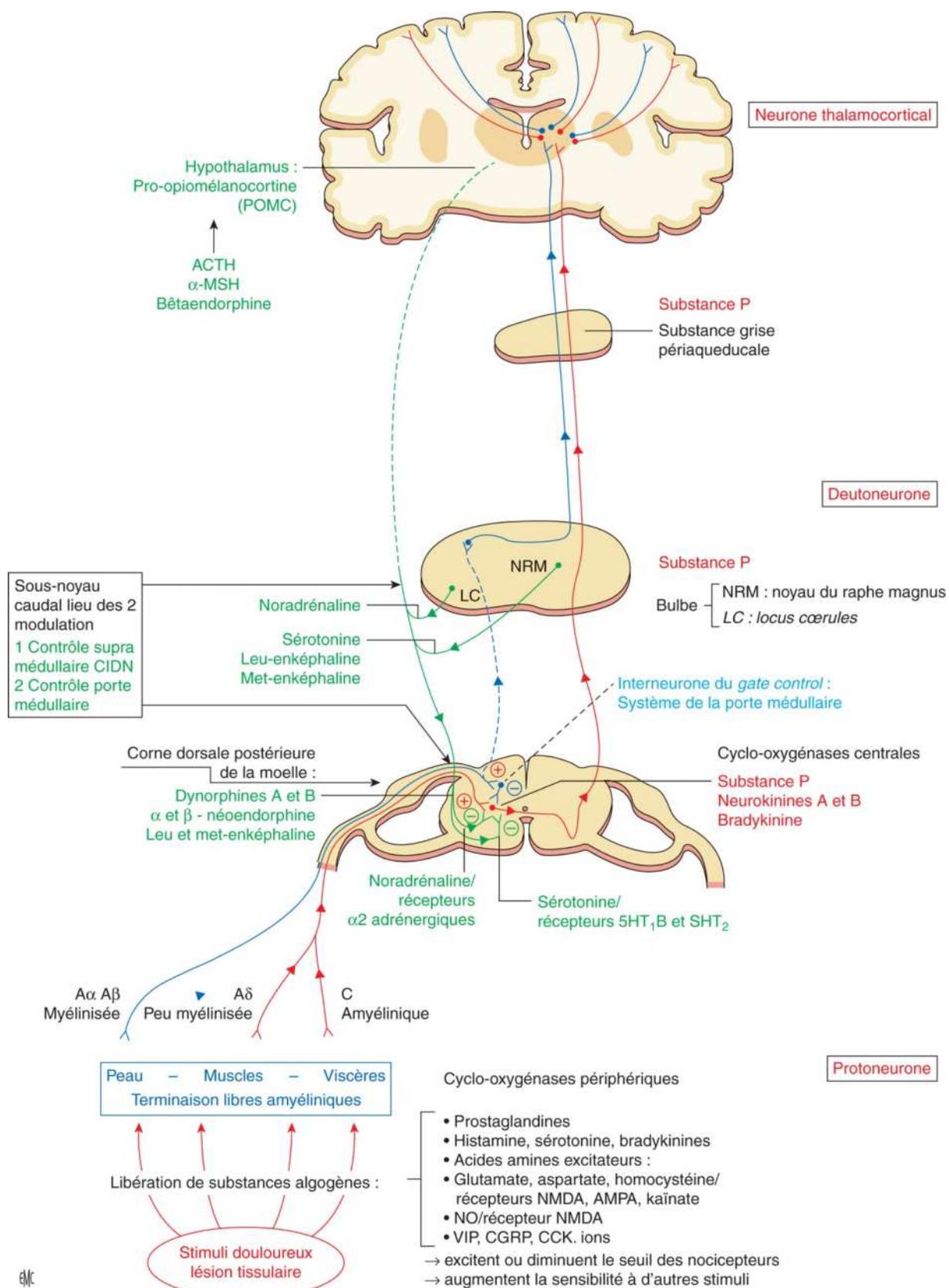


Figure 19 : Schéma des voies de la douleur (25). En rouge les voies ascendantes de la douleur, en vert les voies descendantes antalgiques. CIDN : contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception ; ACTH : adrenocorticotrop hormone ; MSH : melanocyte stimulating hormone ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate ; AMPA :  $\alpha$  - amino - 3 - hydroxy - 5 - methyl - 4 - isoxazole propionic acid ; NO : monoxyde d'azote ; VIP : vasoactive intestinal peptide ; CGRP : calcitonin gene-related peptide ; CCK : cholécystokinine

Plusieurs récepteurs tapissent la membrane de ces nocicepteurs : les transient receptor potential vanilloïde (TRPV), les récepteurs glutamatergiques ou encore les récepteurs adrénérgiques (26). Plusieurs facteurs sont susceptibles d'activer et/ou de sensibiliser les nocicepteurs à la suite d'une lésion tissulaire. Les premiers, les protons ( $H^+$ ) et l'adénosine triphosphate (ATP) sont directement libérés suite à une lésion tissulaire et activent les nocicepteurs, déjà excités directement par le stimulus causal lui-même. Les seconds tels que la bradykinine, l'histamine, les prostaglandines (PG), les leucotriènes, les cytokines pro-inflammatoires, ou encore le facteur de croissance (Nerve Growth Factor ou NGF), sont liés aux processus inflammatoires et ils sensibilisent les nocicepteurs aux stimulus physiques et à l'action des autres substances. Les derniers sont des peptides, notamment la substance P (sP) et le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP), ils sont libérés par les nocicepteurs eux-mêmes.

La transmission spinale des messages nociceptifs est sous la dépendance d'influences excitatrices mais également inhibitrices (26). Ces phénomènes de modulation sont classés selon l'origine des mécanismes d'inhibition qui leur donnent naissance : il s'agit des contrôles segmentaires et des contrôles d'origine supraspinale. Ce sont les mieux connus, mais cela ne signifie pas pour autant que ce soient les seuls, ni que seul l'étage spinal soit concerné. Cette modulation de la douleur pourrait donc résulter de l'activation de voies inhibitrices descendantes qui bloquent la transmission des messages nociceptifs, en libérant notamment de la sérotonine et des opioïdes endogènes dans les couches superficielles de la corne postérieure, ou encore des cannabinoïdes endogènes (qui se fixeront sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2).

## 2.2.2. Disménorrhées primaires

### 2.2.2.1. Généralités sur les dysménorrhées primaires

La dysménorrhée est considérée comme primaire (essentielle ou fonctionnelle) en l'absence de pathologie sous-jacente, comme des saignements utérins anormaux, une dyspareunie, des douleurs non cycliques, qui nécessiteraient des investigations approfondies afin d'éliminer une suspicion de dysménorrhée secondaire, qui elle résulte d'une pathologie pelvienne spécifique.

L'incidence de la dysménorrhée primaire varie de 20 à 90 % selon les études et les pays. Une grande variabilité est observée, du fait de la difficulté d'évaluation de la douleur et de la variabilité du seuil de la douleur (27). C'est une pathologie sous-estimée étant donné que la plupart des jeunes filles dysménorrhéiques ne consultent pas pour ce symptôme le considérant comme une fatalité. La douleur n'est pas constante à chaque cycle et peut varier d'une douleur légère, modérée à grave avec des conséquences différentes sur la vie quotidienne.

Les dernières études françaises estiment que 66 % des jeunes femmes et 55 % des adolescentes se plaignent mensuellement de douleurs fortes ou très fortes. Dans l'étude de Sultan et al. sur 4203 adolescentes de l'Hérault, la prévalence de la dysménorrhée à chaque cycle est de 21 % et des douleurs surviennent régulièrement chez 57 % d'entre elles ; la dysménorrhée est associée à un syndrome prémenstruel dans 26 % des cas (28). Et selon l'étude Ifop pour Intimina sur 1010 femmes, 48% ont des règles douloureuses dont 14% très douloureuses. Parmi ces femmes aux menstruations douloureuses, 60% des 15-19 ans sont touchées, 52% chez les 20-29 ans, 50% chez les 30-39 ans et 37% chez les 40-49 ans (29).

Les douleurs ressenties sont caractéristiques, il existe deux principaux signes. Tout d'abord, on trouve les douleurs abdomino-pelviennes. La douleur se situe au niveau du bas-ventre irradiant parfois vers le périnée, le rectum, les membres inférieurs, et peuvent s'étendre vers les régions lombaire et abdominale mais également un ballonnement abdominal plus ou moins prononcé, souvent associé à un trouble du transit avec parfois une prise de poids, des nausées, vomissements, perte d'appétit. On observe également des douleurs mammaires. Il s'agit au minimum d'une simple mastodynie mais les seins peuvent être douloureux et tendus. Ces derniers sont accompagnés de signes psychiques : irritabilité, anxiété, nervosité, syndrome dépressif, mais aussi fatigue, faiblesse, maux de tête, vertiges, insomnies qui constituent le syndrome prémenstruel vu précédemment (30).

Selon la temporalité des douleurs on peut les classer en différents groupes. Les douleurs préminales précèdent de 12 à 24 h les règles, et peuvent disparaître dès que l'écoulement sanguin est franc. Les douleurs protoménales surviennent avec les premières gouttes, maximales le premier jour et diminuant par la suite. Enfin les douleurs téléménaes se produisent les 2èmes ou 3èmes jours et doivent alors faire suspecter une endométriose s'il s'agit d'algoménorrhée secondaire.

Les facteurs de risque de symptômes sévères sont la précocité des premières règles, des menstruations longues ou abondantes, le tabagisme, et des antécédents familiaux de dysménorrhées. Les symptômes ont tendance à diminuer avec l'âge et après une grossesse.

Concernant l'origine de ces douleurs, elle est mal connue et probablement multifactorielle. Il semblerait que ces dysménorrhées primaires soient tout de même liées à des réactions complexes entre le système immunitaire, les systèmes vasculaire et musculaire et le système endocrinien avec comme facteur commun la hausse de certaines prostaglandines.

### 2.2.2.2. Système endocrinien : déséquilibre hormonal

Le principal facteur serait un déséquilibre hormonal, relevant d'une insuffisance en progestérone, entraînant une situation d'hyper-oestrogénie relative par insuffisance lutéale et pouvant donc retentir, d'une part en augmentant la sécrétion de prostaglandines inflammatoires de façon trop importante, d'autre part sur la dynamique du col utérin et la vascularisation utérine.

En effet la diminution des taux de progestérone en fin de phase lutéale provoque la libération de phospholipases A2 permettant de générer de plus grandes quantités d'acide arachidonique, et enfin, une augmentation de la production de prostaglandines.

De plus, la chute de ces hormones au moment des menstruations provoque une hypercontractilité du myomètre ainsi que la vasoconstriction des artérioles.

Nous allons donc détailler l'impact de ces hormones sur les systèmes immunitaire, vasculaire et musculaire.

D'autres mécanismes comme des perturbations de la transmission sérotoninergique (avec des taux bas de ce neurotransmetteur) peuvent survenir suite à cet état d'hyper-oestrogénie et participer également à la survenue des troubles neuropsychologiques.

### 2.2.2.3. Système immunitaire : hausse des prostaglandines

Les prostaglandines, médiateurs chimiques de l'inflammation, sont des acides gras saturés à 20 carbones obtenus à partir d'un précurseur commun, l'acide arachidonique (AA), stocké dans les phospholipides membranaires d'où il peut être libéré par la phospholipase A<sub>2</sub>. Un groupe d'enzymes appelé cyclo-oxygénase (COX) convertit ensuite l'acide arachidonique en endoperoxydes qui sont transformés à leur tour par des enzymes spécifiques en prostaglandines (PG), thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) et prostacycline (PGI<sub>2</sub>) (figure 20).

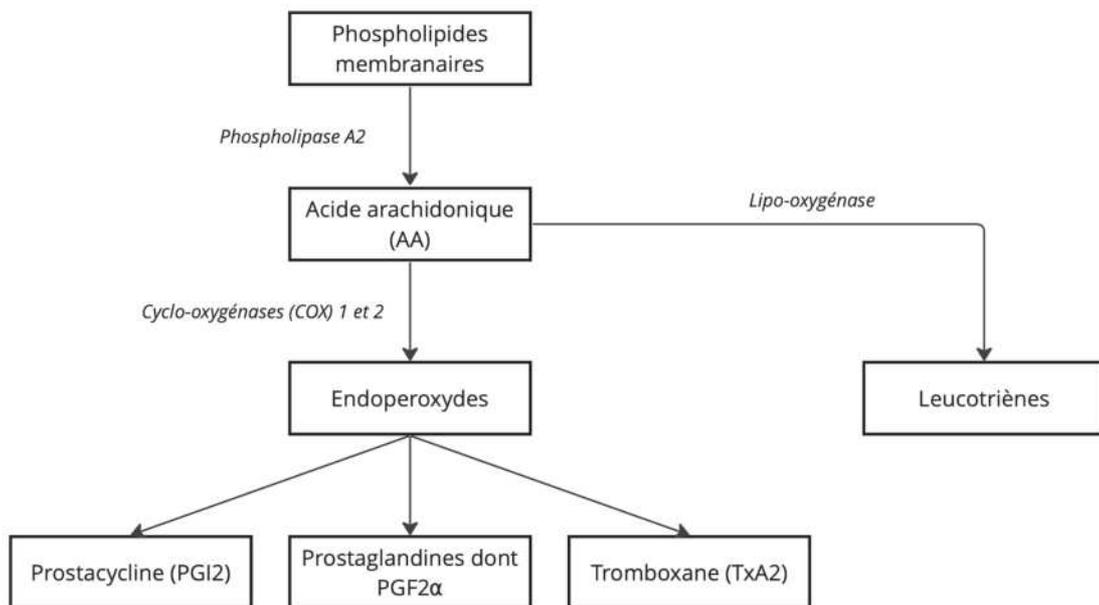


Figure 20 : Biosynthèse des prostaglandines

Au niveau de l'endomètre est synthétisée en particulier PGF<sub>2</sub> α, entres autres (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, ...), dont les concentrations les plus élevées sont observées pendant la période menstruelle. Dans l'utérus, PGF<sub>2</sub> et TxA<sub>2</sub> sont utérotoniques et vasoconstricteurs tandis que PGI<sub>2</sub> est utérorelaxante et vasodilatatrice. Les endoperoxydes et notamment les prostaglandines participent donc à l'élimination de la muqueuse endométriale mais une production excessive de prostaglandines et / ou un déséquilibre entre les différentes prostaglandines en faveur de PGF<sub>2</sub>α, seraient potentiellement responsables de dysménorrhée via une tonicité et une vasoconstriction trop intense. De plus, les endoperoxydes sont responsables d'effets algogènes sur les fibres nerveuses sensibles en diminuant le seuil de sensibilité aux stimuli nociceptifs.

C'est lorsque l'endomètre est sécrétoire qu'il synthétise des prostaglandines en quantité suffisante pour induire éventuellement une dysménorrhée. *A contrario*, la synthèse est très faible dans l'endomètre prolifératif d'une phase folliculaire. La synthèse des prostaglandines est augmentée par l'estradiol et est diminuée par la progestérone.

La responsabilité de l'hypersécrétion de prostaglandines endométriales dans la physiopathologie de la dysménorrhée essentielle est un phénomène bien démontré :

- les concentrations en prostaglandines dans l'endomètre, le liquide menstruel et le sang veineux utérin sont en moyenne trois à quatre fois plus élevées chez les femmes dysménorrhéiques ; cette augmentation porte préférentiellement sur la  $\text{PGF}_2\alpha$  (31) ;
- cette augmentation des taux de  $\text{PGF}_2\alpha$ , variable d'une patiente à l'autre, est très significativement corrélée à l'intensité de la douleur (31) ;

D'autres facteurs interviennent comme les cytokines pro-inflammatoires, l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha ( $\text{TNF-}\alpha$ ), les leucotriènes ou l'arginine vasopressine, hormone hypothalamique dont les taux sont 2 à 5 fois plus élevés chez les femmes souffrant de dysménorrhées. Leur intervention, secondaire, explique un manque d'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez 10 à 20 % des femmes. Ces médiateurs stimulent eux aussi la synthèse de prostaglandines (32).

#### 2.2.2.4. Systèmes musculaire et vasculaire : hypercontractilité myométriale et vasoconstriction artériolaire

Le myomètre, muscle utérin, est capable de contractions. Lors des règles, la contractilité utérine n'est plus inhibée par la progestérone, et le muscle lisse utérin se contracte rythmiquement jusqu'à l'élimination de la majeure partie de la paroi endométriale fonctionnelle. Dans la dysménorrhée, le tonus de base de l'utérus est très augmenté, de même que la fréquence et l'amplitude des contractions, avec un asynchronisme de ces dernières (32,33).

Ce sont les cellules endothéliales qui constituent les cibles principales des œstrogènes, du fait de la présence de récepteurs aux œstrogènes, en particulier de récepteurs ER $\beta$ . Dans la paroi vasculaire saine, les œstrogènes induisent l'activité de facteurs à action paracrine, tels que des cytokines et des facteurs vasoactifs, essentiellement le monoxyde d'azote (34). La progestérone, elle, est antagoniste des œstrogènes par la réduction du nombre de récepteurs œstrogéniques (seins et utérus)(35).

Lors des menstruations, la baisse brutale des taux plasmatiques en œstrogènes et progestérone entraîne donc un phénomène de vasoconstriction intense des vaisseaux sanguins utérins un à deux jours avant le début des règles.

De plus, elle entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire et de la viscosité sanguine avec déformation des globules rouges et constitution d'un œdème tissulaire interstitiel notamment mammaire (mastodynie), cérébral (céphalées, manifestations neuropsychologiques) et des viscères abdominopelviens (congestion pelvienne, troubles du transit, etc) (36).

Cette hypercontractilité du myomètre ainsi que la vasoconstriction des artérioles conduit à une hypoxie tissulaire qui libère des substances nociceptives capables d'exciter les terminaisons nerveuses.

Trois familles d'agents utérotoniques et vasoconstricteurs ont une responsabilité reconnue pour cette affection : les prostaglandines dont le rôle est prépondérant dans 80 à 90 % des cas, l'arginine vasopressine et les leucotriènes (37).

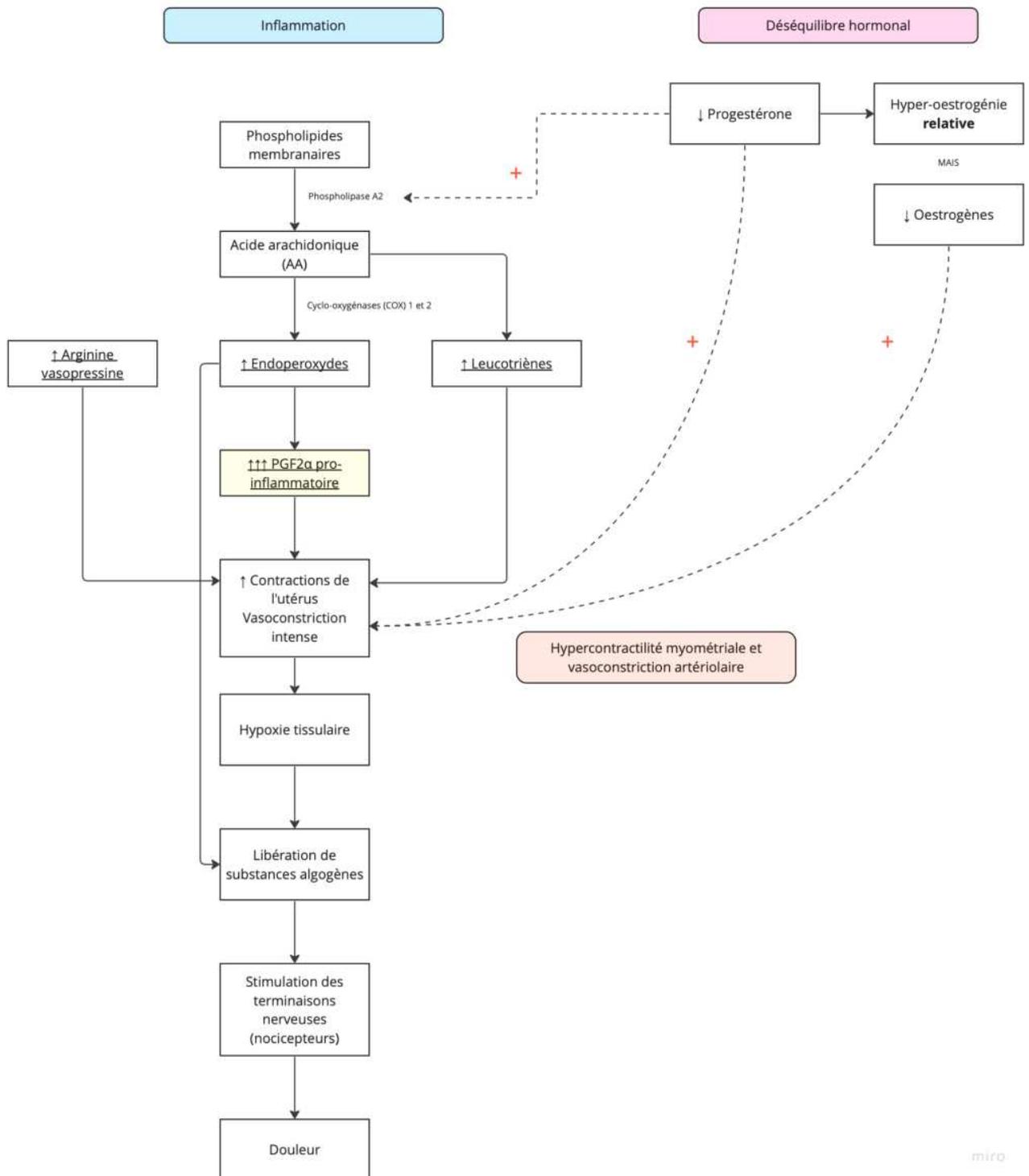


Figure 21 : Physiopathologie de la dysménorrhée primaire

Les systèmes endocrinien, inflammatoire, musculaire et vasculaire sont donc tous liés, notamment via la prostaglandine PGF<sub>2</sub>α qui est au centre de cette cascade aboutissant à une douleur durant les menstruations (figure 21).

### 2.2.3. Dysménorrhées secondaires

On parle de dysménorrhées secondaires lorsqu'il existe une pathologie organique sous-jacente notamment l'endométriose (externe ou interne, aussi appelée adénomyose) dont le diagnostic reste posé avec un retard moyen de 5 années. On liste aussi certains fibromes et polypes utérins, certaines pathologies ovariennes comme le syndrome des ovaires polykystiques, un kyste ovarien fonctionnel (formé lorsqu'une atresie d'un follicule ou d'un corps jaune se fait mal) ou un kyste organique (naissant de l'inclusion de l'épithélium à l'intérieur du stroma ovarien). Elles peuvent également être dues au port de dispositif intra-utérin. De façon moins fréquente on retrouve des séquelles infectieuses génitales (salpingite, endométrite, cervicite), des synéchies traumatiques, une sténose du col, une rétroversion fixée de l'utérus ou des malformations congénitales (utérus bicorne, utérus cloisonné, cloison vaginale transversale). Elles nécessitent toutes un suivi médical et ne relèvent pas du conseil officinal.

### 2.3. Orientation médicale

À l'officine, seules les dysménorrhées primaires peuvent être prises en charge.

Lors d'une demande de conseil, il convient donc dans un premier temps d'évaluer la douleur à l'aide d'échelles de la douleur, et notamment l'échelle verbale simple (légère, modérée, forte, très forte) ou l'échelle d'évaluation numérique (estimer la douleur de 0 à 10), en demandant également si ces douleurs sont habituelles ou s'il s'agit d'un pic douloureux inhabituel. Il faut définir la localisation. Il convient également de déterminer la temporalité de ces douleurs : depuis quand durent-elles ? À quel moment du cycle est-on ? On demande aussi si un traitement a déjà été pris et si oui, s'il a été efficace. Il faut ensuite rechercher des signes associés et s'informer du suivi gynécologique : suivi par un gynécologue, antécédents gynécologiques, moyen de contraception. Grâce à cet interrogatoire, il sera donc possible de décider si l'on s'oriente vers un conseil officinal (figure 22).

Les douleurs pelviennes survenant en dehors des règles ou des douleurs intenses, elles, nécessitent un avis médical. Certaines situations d'urgence sont à craindre : une grossesse extra-utérine (notamment s'il y a un retard de règles, et encore plus en cas de dispositif intra-utérin au cuivre), une infection génitale haute, une torsion ou rupture de kyste ovarien. La consultation est incontournable en cas de douleur dont l'intensité croît cycle après cycle, persiste après les règles, ou n'est pas soulagée par les antalgiques utilisés habituellement. D'autres approches, notamment hormonales, pourront être envisagées sur prescription. De même, des douleurs irradiant vers la jambe ou le rectum, altérant considérablement la qualité de vie, accompagnées ou non de signes digestifs (diarrhées, constipation, douleurs à la défécation, etc.) et urinaires (hématurie) ou de dyspareunies, doivent faire rechercher une maladie sous-jacente.

## Arbre décisionnel face à une patiente présentant des douleurs pelviennes à l'officine

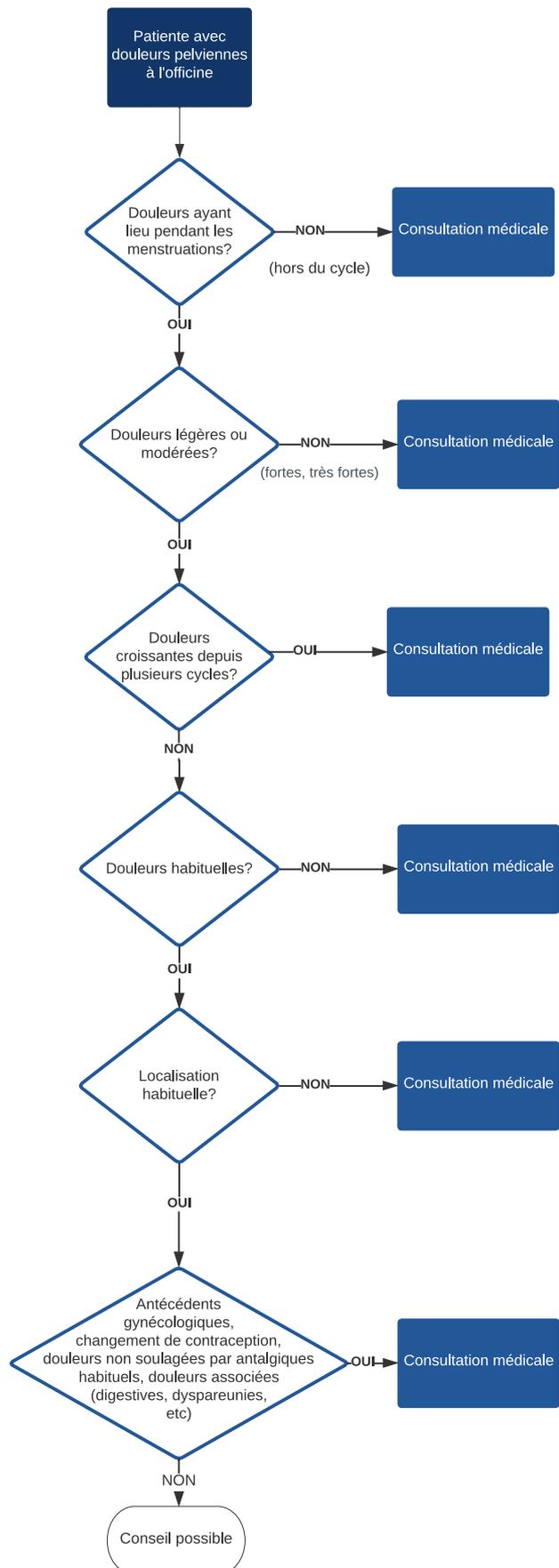


Figure 22 : Arbre décisionnel face à une patiente présentant des douleurs menstruelles pelviennes à l'officine

## 2.4. Médicaments relevant du conseil officinal

Les médicaments OTC (Over The Counter), ayant une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), sont en général les traitements proposés en première intention. On retrouvera deux antalgiques : le paracétamol et l'ibuprofène ainsi qu'un antispasmodique : le phloroglucinol. Dans tous les cas, on conseillera de prendre l'antidouleur dès le début des symptômes, d'opter pour les formes qui agissent plus rapidement et de ne pas l'utiliser plus de 5 jours consécutifs sans avis médical.

### 2.4.1. Paracétamol

Le paracétamol (Doliprane ®, Dafalgan ®, Efferalgan ®...) est l'antalgique de référence que l'on conseillera en cas de douleurs légères à modérées (figure 23). C'est une prodrogue métabolisée dans le foie et le système nerveux central en para-aminophénol, qui va passer la barrière-hémato-encéphalique. Il va se complexer avec l'acide arachidonique pour former le N-arachidonoyl-éthanolamide (AM404), qui est inhibiteur des cyclo-oxygénases. Son mécanisme d'action reste méconnu. Il aurait un effet faible sur les COX1 et COX2 périphériques. Il inhibe alors la synthèse de prostaglandines, qu'on sait impliquées dans les dysménorrhées mais de façon plus faible que les anti-inflammatoires d'où son intérêt parfois limité dans les douleurs menstruelles. Il est aussi inhibiteur de recapture de l'anandamide (ou N-arachidonylethanolamide ou AEA) qui est agoniste indirect des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1), récepteurs présents dans les zones cérébrales responsables du traitement et de la modulation de la douleur, ce qui renforce le contrôle descendant de la douleur.

Hors contre-indications, il est à prendre à la posologie de 60 mg/kg par jour, à répartir en 4 ou 6 prises, espacées de 4 heures au minimum voire 6 heures (en dessous de 40 kg et, de préférence, chez toutes les adolescentes). Au-delà de 50 kg et hors contre-indications (alcoolisme, insuffisance rénale légère à modérée, déshydratation), certains Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) prévoient une augmentation de la dose maximale à 4 g par jour, parfois sur avis médical. La posologie doit toujours être la plus faible possible et ne pas dépasser 5 jours en automédication, voire 3 si présence de fièvre. Il faut vérifier l'absence de prise concomitante d'autres spécialités contenant du paracétamol. On préférera les formes orodispersibles, effervescentes ou granulés. Il s'agit du médicament le plus pris en automédication, seulement il n'est pas assez efficace pour un certain nombre de patientes (38). On le conseillera tout de même en première intention du fait des effets indésirables plus nombreux de l'ibuprofène.

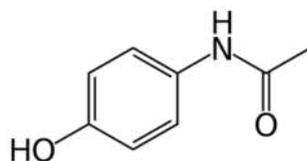


Figure 23 : Structure chimique du paracétamol (39)

## 2.4.2. Ibuprofène

L'ibuprofène (Nurofen<sup>®</sup>, Advil<sup>®</sup>...) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), il inhibe les cyclo-oxygénases (COX 1 et 2) et donc la synthèse de prostaglandines d'où son indication lors de dysménorrhées (figure 24). Il possède des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibitrice de courte durée des fonctions plaquettaires.

La posologie est de 200 mg à 400 mg par prise (à partir de 30 kg), 3 fois par jour au moment des repas afin d'éviter les troubles gastroduodénaux (27). Cette posologie doit toujours être la plus faible, et ne doit être conseillée que sur une durée inférieure à 5 jours voire 3 jours chez les adolescentes. Au moment du conseil il est important de vérifier l'absence de prise concomitante d'autres AINS, d'acide acétylsalicylique (aspirine), et d'anticoagulant, ce qui causerait un risque hémorragique plus élevé. On s'assure également de l'absence d'ulcères, d'antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive liées à un AINS, d'insuffisances hépatique, rénale et cardiaque sévères. Leur association au lithium est également déconseillée (pour éviter un surdosage en lithium), ainsi que celle au méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg par semaine (risque de majoration de sa toxicité hématologique). L'association aux diurétiques, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) majore le risque d'insuffisance rénale aiguë et nécessite une hydratation correcte et une surveillance de la fonction rénale. L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus systémique (risque de méningite aseptique). Il faut également vérifier l'absence de contexte infectieux dont un mal de dents, d'oreilles ou de gorge, ainsi qu'une infection de la peau. Bien que non concernées, il faut tout de même vérifier si la patiente n'est pas enceinte. En effet avant 24 SA (semaines d'aménorrhée), l'ibuprofène peut être utilisé ponctuellement même si on évitera si possible la prise chronique d'ibuprofène pendant cette période mais au-delà de 24 SA, l'utilisation d'ibuprofène est formellement contre-indiquée, y compris en prise unique. En dehors de toutes ces précautions, il est à privilégier pour les femmes aux douleurs menstruelles augmentées par une contraception par un dispositif intra-utérin (40). Ce sera également l'antidouleur le plus efficace sans ordonnance pour les femmes aux fortes douleurs (41). On préférera les formes à action rapide : l'ibuprofène lysinate (NurofenFlash<sup>®</sup>, NurofenFem<sup>®</sup>), avec arginine (Spedifen<sup>®</sup>), ou solubilisé dans une capsule molle (AdvilCaps<sup>®</sup>).

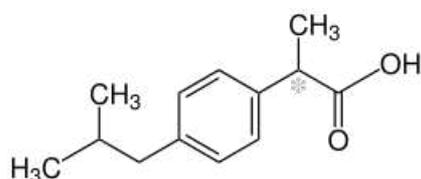


Figure 24 : Structure chimique de l'ibuprofène (42)

### 2.4.3. Phloroglucinol

Le phloroglucinol (Spasfon<sup>®</sup>) est un antispasmodique musculotrope (figure 25). Il lutte contre les contractions anormales et douloureuses de l'intestin, des voies biliaires, des voies urinaires et de l'utérus. Il peut être conseillé seul ou associé aux antalgiques précédents. Avec une posologie de 160 mg par prise soit 2 comprimés chez les adultes ou 80 mg et donc 1 comprimé par prise à partir de 6 ans. À renouveler si besoin après 2h sans dépasser 3 prises par jour pour les adultes et 2 par jour pour les mineures. Il existe sous forme de lyophilisat oral, qui agira plus rapidement, ou comprimé. Le service médical rendu reste faible en cas de traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie (43).

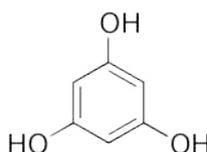


Figure 25 : Structure chimique du phloroglucinol (44)

En dehors de ces solutions médicamenteuses, il est possible également à l'officine de se tourner vers des thérapies complémentaires afin de soulager les patientes. Le chapitre suivant s'intéressera donc à présenter les conseils phytothérapeutiques à apporter dans ce domaine à l'officine dans le cadre de dysménorrhées primaires.

### 3. CONSEILS ET THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES À L'OFFICINE

#### 3.1. Phytothérapie

La phytothérapie est le traitement par les plantes médicinales. Chaque plante a un ensemble de propriétés pharmacologiques c'est-à-dire que pour une drogue on a une activité principale et d'autres activités secondaires qu'il faut prendre en compte en fonction du profil physiopathologique du patient. L'efficacité s'effectuera sous certaines conditions : bien connaître le malade et ses traitements (globalité du patient), bien connaître les traitements phytothérapeutiques et surtout laisser le temps au traitement d'être efficace. C'est une thérapeutique qui ne s'oppose pas à la médecine allopathique, elle est complémentaire ou alternative. Il faudra cependant faire attention en la conseillant car elle n'est pas toujours dénuée de toxicité. Il est également nécessaire de se fournir auprès de fournisseurs agréés afin d'avoir une qualité adéquate de produit phytothérapeutique. C'est une bonne alternative pour les patientes désireuses de se tourner vers un traitement plus naturel.

Le conseil phytothérapeutique peut être proposé en traitement de fond ou en traitement ponctuel. Dans le cadre des dysménorrhées, un traitement de fond a généralement pour but de rétablir un équilibre hormonal. Le traitement ponctuel peut n'être que symptomatique quand le trouble est relativement bénin ou bien supporté.

Comme vu précédemment, dans la plupart des cas, nous sommes dans une situation de surproduction d'œstrogènes et/ou d'insuffisance en progestérone provoquant un déséquilibre œstroprogestatif, nécessitant un rééquilibrage. Ce traitement de rééquilibrage hormonal peut être de divers types et n'est pas toujours facile à mettre en place, le bilan hormonal n'apportant généralement aucune indication. C'est la clinique puis la réaction aux traitements qui permettront d'adapter au mieux une thérapeutique individualisée (45).

### 3.1.1 Plantes à visée progestative

Elles seront utilisées afin de corriger l'hyper-oestrogénie relative faisant suite à une insuffisance lutéale. Ce sont des plantes appelées progestérone-like. On les utilisera en traitement de fond, 10 jours (du 15<sup>e</sup> au 24<sup>e</sup> jour du cycle), 15 jours (du 10<sup>e</sup> au 24<sup>e</sup> jour du cycle), à 20 jours (du 5<sup>e</sup> au 24<sup>e</sup> jour du cycle) par cycle, voire parfois tout le cycle pour le gattilier, selon l'intensité de la douleur. Elles devront être prises sur une période de 3 à 6 mois afin d'aboutir à un équilibre hormonal.

On retrouvera le gattilier et l'achillée millefeuille. On peut citer également l'alchémille, que l'on retrouve souvent dans cette indication mais dont l'usage est traditionnel, aucune étude ne prouvant son efficacité dans ce domaine.

#### 3.1.1.1. Le gattilier

##### Présentation botanique :

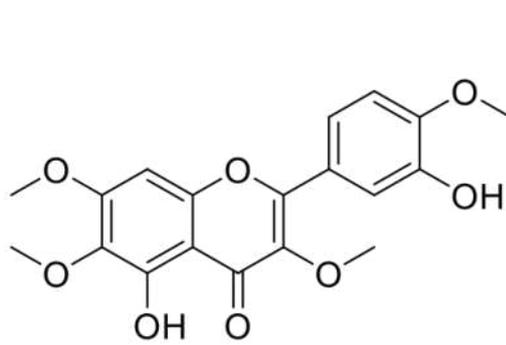
Le gattilier (*Vitex agnus-castus*), est une plante de la famille des verbénacées. C'est un arbrisseau à tiges droites (environ 2 mètres) avec des feuilles composées palmées et de longues grappes de fleurs (petites, violacées et bilabiées), les fruits sont des drupes noirâtres (3 - 4 mm). On en utilise les sommités fleuries et le fruit séché (figure 26).



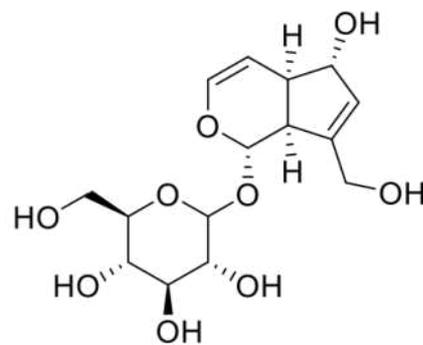
A)



B)

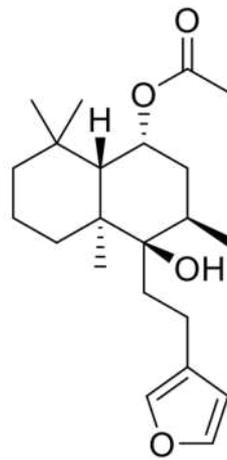


casticin



aucuboside

C)



rotundifuran

Figure 26 : A) Illustration botanique de *Vitex agnus-castus* (46) B) Photo de *Vitex agnus-castus* (47) C) Structures chimiques des molécules présentes dans le gattilier

### Composition chimique :

Les sommités fleuries et le fruit contiennent des flavonoïdes (casticine, C-hétérosides), des iridoïdes (aucuboside, agnuside, eurotoside) et des diterpènes labdaniques (rotundifurane)(48).

### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Les flavonoïdes et les iridoïdes ont une action lutéotrope, c'est-à-dire stimulant la production de progestérone par le corps jaune donc progestérone-like (49)(49,50). Les diterpènes labdaniques sont agonistes dopaminergiques (51). Cette stimulation réduirait la sécrétion d'une hormone, la prolactine, par l'hypophyse si son taux est trop élevé (antihyperprolactinémiant) et augmenterait celle de progestérone par les ovaires (corps jaune), régularisant ainsi le cycle (52)(52).

Il est alors conseillé pour les troubles menstruels par insuffisance lutéale. Il est également recommandé pour le syndrome prémenstruel et les mastodynies.

### Essais cliniques :

Des essais cliniques positifs ont été menés sur le syndrome prémenstruel, les mastalgies, les aménorrhées et dysménorrhées par insuffisance lutéale principalement. Ces essais ont prouvé que le gattilier soulageait la douleur dans ces cas de figure (53–57).

Une étude sans groupe contrôle sur 1634 patientes ayant pris un traitement standardisé à base de gattilier pendant 3 mois a prouvé une efficacité sur les troubles de l'humeur et l'anxiété, en effet 93% des patientes ont observé une diminution du nombre de symptômes du syndrome prémenstruel (54).

Une méta-analyse des essais cliniques réalisés avec des médicaments contenant des extraits de gattilier a également été réalisée. L'homogénéité des indications et des critères de jugement analysés rend comparables les résultats des essais inclus. La rémission des symptômes était 2,57 fois plus probable chez les patientes qui prenaient du gattilier que chez celles qui recevaient un placebo. Ces résultats peuvent constituer un point de référence pour une évaluation plus poussée de l'intérêt thérapeutique du gattilier. Cependant, le nombre d'études et de patientes inscrites est limité ; par conséquent, les résultats doivent être considérés comme préliminaires et doivent être confirmés par d'autres essais cliniques. En prenant en compte notamment une caractérisation appropriée des produits étudiés, cela donnerait des méta-analyses plus fiables (58).

Une autre méta-analyse prouve un effet probable du gattilier mais avec les mêmes limites que précédemment, à savoir les symptômes larges et mal définis étant évalués, le nombre de patientes incluses, et le produit à base de gattilier mal défini (57).

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) lui reconnaît un usage traditionnel dans le traitement du syndrome prémenstruel. La Commission E du ministère de la Santé allemand

reconnait l'utilisation du gattilier dans « les règles irrégulières, le syndrome prémenstruel et les douleurs des seins liées au cycle menstruel, sous contrôle d'un professionnel de santé » (59). La coordination scientifique européenne en phytothérapie reconnaît l'usage du gattilier « pour soulager le syndrome prémenstruel et les douleurs des seins associées au cycle menstruel, et dans la prise en charge des règles irrégulières ou absentes » (60,61).

#### Posologies usuelles :

On l'utilisera de multiples façons, mais généralement du 8<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour du cycle :

- En usage interne, sous forme de gélule de 200 à 500 mg de poudre de plante sèche par jour ou 28 à 52 mg de baies séchées.
- Sous forme de teinture mère, 50 gouttes 2 à 3 fois par jour en dehors des repas.
- Sous forme d'extrait sec en gélule, 20 mg matin et soir avant le repas.
- En infusion : 2 cuillères à café d'infusion de baies séchées et broyées pour 150 mL d'eau bouillante à laisser infuser 10 minutes, 2 tasses par jour en dehors des repas (62).

La coordination scientifique européenne en phytothérapie recommande un traitement de plus de trois mois pour que les effets positifs commencent à être ressentis.

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

Le gattilier est contre-indiqué s'il y a des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, chez les femmes enceintes et allaitantes, les femmes suivant un protocole d'aide médicale à la procréation, chez les moins de 18 ans et chez les patientes ayant un trouble de l'hypophyse. On évitera également chez les patientes traitées par agonistes ou antagonistes dopaminergiques pour éviter les interactions médicamenteuses.

Il est en général très bien toléré. Cependant, certains effets indésirables peuvent survenir notamment des érythèmes prurigineux, des fourmillements ou encore des maux de tête.

### 3.1.1.2. L'achillée millefeuille

#### Présentation botanique :

L'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*), est une plante cosmopolite de la famille des astéracées. Elle peut mesurer jusqu'à 90 cm de hauteur, ses feuilles sont très découpées et velues, ses fleurs sont blanches et groupées (figure 27).

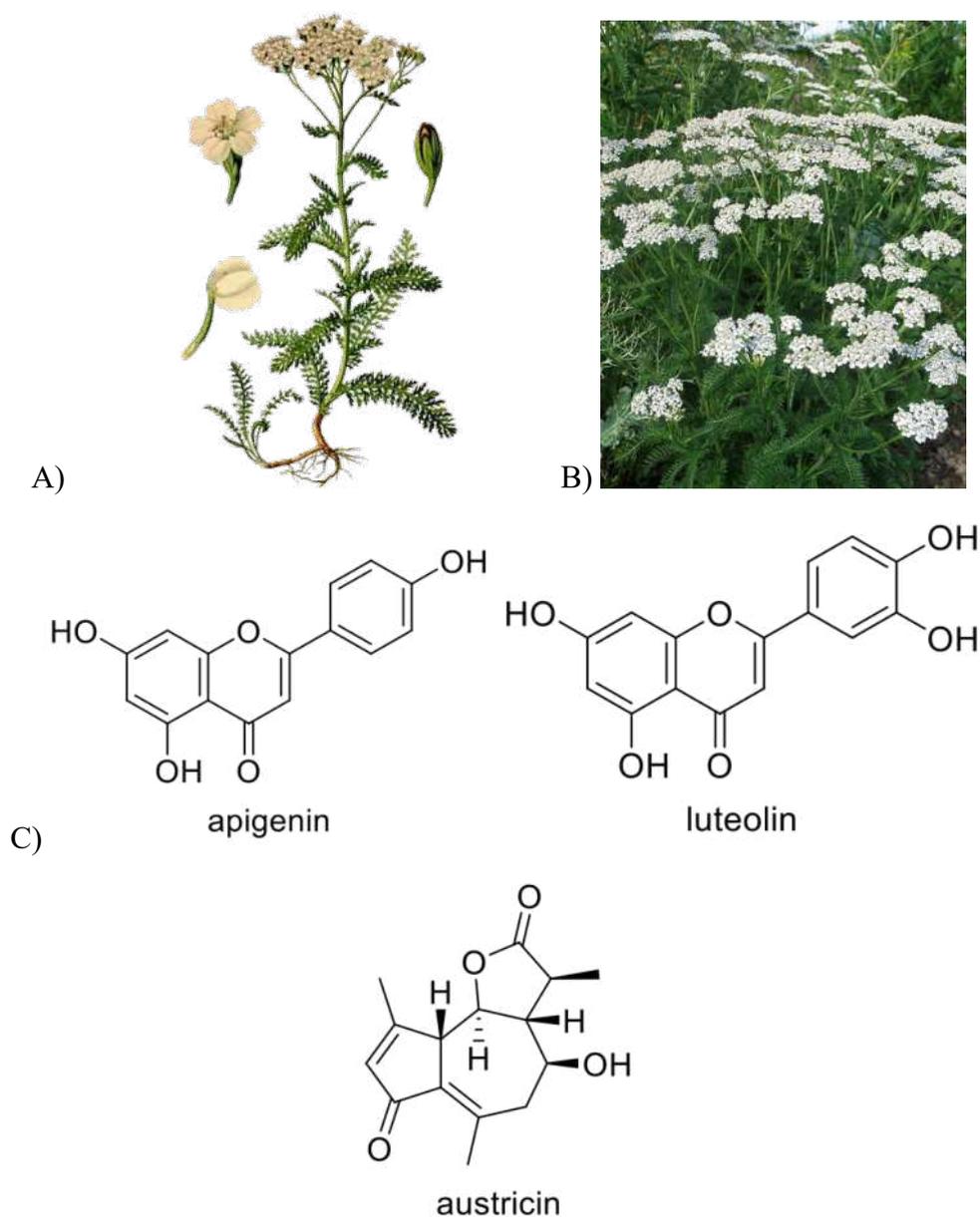


Figure 27 : A) Illustration botanique d'*Achillea millefolium* (63) B) Photo d'*Achillea millefolium* (64) C) Structures chimiques des molécules présentes dans l'achillée millefeuille

### Composition chimique :

Elle contient notamment des flavonoïdes dont l'apigénine et la lutéoline et des lactones sesquiterpéniques (dont l'austroïcine) (65).

### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

L'apigénine bloquerait une étape de la chaîne de fabrication des œstrogènes (66), en étant inhibitrice de l'aromatase (67)(67,68) (figure 17), de plus elle est antispasmodique. Les lactones sesquiterpéniques ont une action anti-inflammatoire (69,70). La lutéoline aurait une légère activité hormonale en ayant un effet emménagogue, c'est dire régularisant le cycle menstruel, ce dernier n'étant pas totalement prouvé (65,71).

### Essais cliniques :

Plusieurs études ont été réalisées, cependant elles restent de petite ampleur (petit nombre de patientes intégrées, mauvaise définition du produit donné en terme de forme ou de dosage, pas de notion précise de posologie et de durée de traitement, etc) le niveau de preuve est donc faible (72–75).

On a notamment une étude iranienne randomisée contrôlée par un placebo sur 96 patientes où une tisane d'achillée a été donnée durant trois jours sur deux cycles et où la douleur a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA). La diminution moyenne du score de douleur dans le groupe avec la tisane d'achillée millefeuille était significativement supérieure à celle du groupe placebo (72).

Une autre étude, sur 50 étudiantes ayant reçu des gélules contenant 150 mg d'extrait hydroalcoolique d'achillée millefeuille toutes les 8 heures pendant les trois premiers jours des règles sur deux cycles menstruels, a montré que l'intensité moyenne de la douleur évaluée par EVA au cours du premier cycle menstruel a diminué de manière significative (76). Ces études vont en faveur d'un effet probable de l'achillée millefeuille sur les douleurs menstruelles mais de plus grandes et solides études seraient nécessaires pour confirmer cela.

### Posologies usuelles :

Les sommités fleuries sont principalement utilisées. On les prend sous forme de tisane, à posologie de 1 à 2 g de sommités fleuries séchées pour une tasse de 150 mL d'eau à infuser durant 10 minutes, de 2 à 3 tasses par jour (77). Ce traitement sera à prendre du 15 au 25<sup>ème</sup> jour du cycle ou lors des menstruations.

On peut également l'utiliser en bain de siège en faisant infuser 100 g de plantes sèches dans 5 litres d'eau chaude pendant 20 minutes à couvert, et en versant ensuite dans un bain ou une baignoire pour y faire tremper la région pelvienne durant 10 à 20 minutes, 1 à 2 fois par jour (78). Son huile essentielle s'utilise également en usage externe en aromathérapie (cf. § 3.2. Aromathérapie).

Précautions d'emploi et contre-indications :

Cette utilisation est contre-indiquée en cas d'allergie aux astéracées (lactones sesquiterpéniques). De plus, en raison de son action au niveau utérin elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes, elle l'est également chez les enfants de moins de 12 ans par manque d'étude. À fortes doses ou usage prolongé, elle pourrait interagir avec les médicaments fluidifiants du sang ou devenir neurotoxique (par ses cétones monoterpéniques).

Les plantes à visée progestative, étant donné leur mécanisme d'action, semblent être les mieux indiquées dans ce cadre de dysménorrhées primaires (tableau 1). Parmi elles, le gattilier et l'achillée millefeuille sont celles ayant fait l'objet de plusieurs études scientifiques prouvant un effet positif dans cette indication. Le gattilier a été étudié à de nombreuses reprises et son action dans ce contexte semble très probable. L'achillée millefeuille a été étudié également mais les preuves semblent moins robustes. Dans les deux cas, des études plus poussées seraient nécessaires.

	<b>Gattilier</b>	<b>Achillée millefeuille</b>
<b>Actions</b>	Action lutéotrope (stimule la production de progestérone)	Action antispasmodique, anti-inflammatoire, hormonale (bloque fabrication des œstrogènes par inhibition de l'aromatase)
<b>Niveau de preuve</b>	Nombreuses études, niveau de preuve conséquent (54–58))	Faible niveau de preuve (72–75)
<b>Formes d'utilisation</b>	Gélules d'extrait sec ou de baies sèches Teinture mère Tisane	Tisane Bains de siège
<b>Utilisation durant le cycle</b>	Du 8 <sup>ème</sup> au 21 <sup>ème</sup> jour du cycle	15 au 25 <sup>ème</sup> jour du cycle ou lors des menstruations
<b>Contre-indications et précautions d'emploi</b>	Antécédents personnels ou familiaux de cancer hormonal, femmes enceintes, allaitantes, moins de 18 ans, troubles de l'hypophyse Traitement par agonistes ou antagonistes dopaminergiques	Allergie aux astéracées Femmes enceintes Moins de 12 ans
<b>Effets indésirables</b>	Érythèmes prurigineux, des fourmillements, des maux de tête ou plus rarement des effets dopaminergiques	

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de l'utilisation des plantes à visée progestative

### 3.1.2. Plantes à visée oestrogénique

Il est également possible d'utiliser des plantes à visée oestrogénique. Elles peuvent être utilisées afin de corriger une insuffisance en œstrogènes mais il reste difficile de mettre en évidence ce type de déséquilibre hormonal. Elles peuvent également remplacer les œstrogènes (par mimétisme) avec une action moindre et ainsi diminuer le climat oestrogénique ce qui est intéressant dans le cadre des dysménorrhées primaires.

Toutefois, on conseillera toujours d'utiliser en premier lieu les plantes à visée progestative et de ne faire appel aux phyto-œstrogènes qu'en cas d'échec de ceux-ci après 3 mois à 6 mois de traitement. Elles sont toutes à déconseiller aux personnes avec des antécédents de cancer hormono-dépendant (45).

Les plantes principales à action oestrogénique que nous détaillerons dans cette thèse sont le houblon (*Humulus lupulus*) et l'actée à grappe noire (*Actea racemosa*), mais il en existe bien plus.

### 3.1.2.1. Le houblon

#### Présentation botanique :

Le houblon (*Humulus lupulus*), de la famille des moracées, est une plante herbacée volubile (liane) à tige carrée et aux feuilles opposées, on en utilise les fleurs femelles séchées à faible température (petites, en chaton, regroupées en grappes) appelées *Lupuli strobulus*.

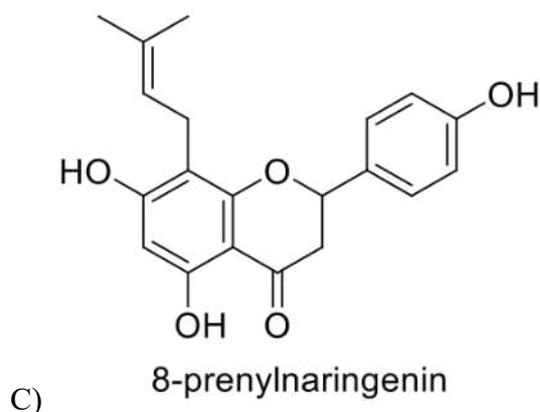
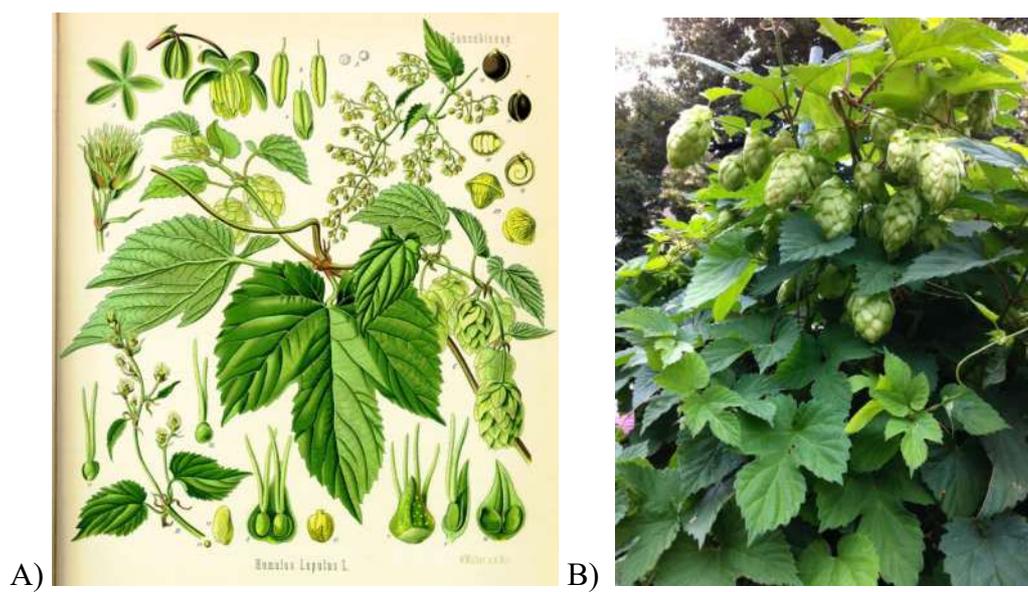


Figure 28 : A) Illustration botanique d'*Humulus lupulus* (79) B) Photo d'*Humulus lupulus* (80) C) Structure chimique de la 8-prenylnaringénine

#### Composition chimique :

Le houblon contient la molécule 8-prenylnaringénine ou hopéine, un des phytoœstrogènes les plus puissants, qui mime les effets du 17  $\beta$  estradiol et du méthylbuténol.

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Par la présence de cette molécule, le houblon aurait des propriétés œstrogène-like (récepteurs ER  $\alpha$  et  $\beta$ ) et serait emménagogue, c'est à dire qu'il régulariserait le cycle (81)(81,82). De plus,

il serait antispasmodique via la voie GABAergique (83,84). Il serait également sédatif par le méthylbuténol (85).

#### Essais cliniques :

Son utilisation dans les dysménorrhées reste une utilisation traditionnelle non prouvée *in vivo* (89). Une étude prouve son action sur les symptômes du syndrome prémenstruel mais en association avec de la valériane et de la passiflore (83). L'action oestrogénique de l'hopéine est bien démontrée mais aucune étude ne prouve l'efficacité réelle du houblon seul dans le cadre de dysménorrhées (82).

#### Posologies usuelles :

Il est utilisé en poudre : 0,5 à 1 g par jour en 1 à 3 prises. Lorsqu'il est utilisé en infusion, il est dosé à raison de 10 g de cônes séchés par litre d'eau bouillante. Il est recommandé d'en prendre deux à trois tasses par jour (86). L'inconvénient est une amertume prononcée.

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

Il est contre-indiqué en cas de cancers œstrogéno-dépendants (87), chez les moins de 12 ans, chez les diabétiques (il serait hypoglycémiant *in vitro*), et en cas de grossesse. Les effets indésirables sont très rares, mais des réactions allergiques restent possibles. On l'évite en cas de prise concomitante de diazépam et de phénobarbital (étude *in vivo* chez l'animal montrant la suppression de l'effet hypnotique) (88).

### 3.1.2.2. L'actée à grappe noire ou cimicifuga

#### Présentation botanique :

L'actée à grappe noire, anciennement connue sous le nom de cimicifuga (*Actea racemosa*), de la famille des renonculacées est une plante nord-américaine (figure 29). C'est une herbe vivace dressée (environ 2 mètres) avec de grandes feuilles composées tripennées et de grandes grappes de fleurs (petites, blanches et tépales caduques). Le rhizome (« serpenteur ») est horizontal, épais, avec de nombreuses cicatrices et de grosses racines. On en utilise le rhizome et les racines séchées (*Cimifuga racemosae rhizoma*).

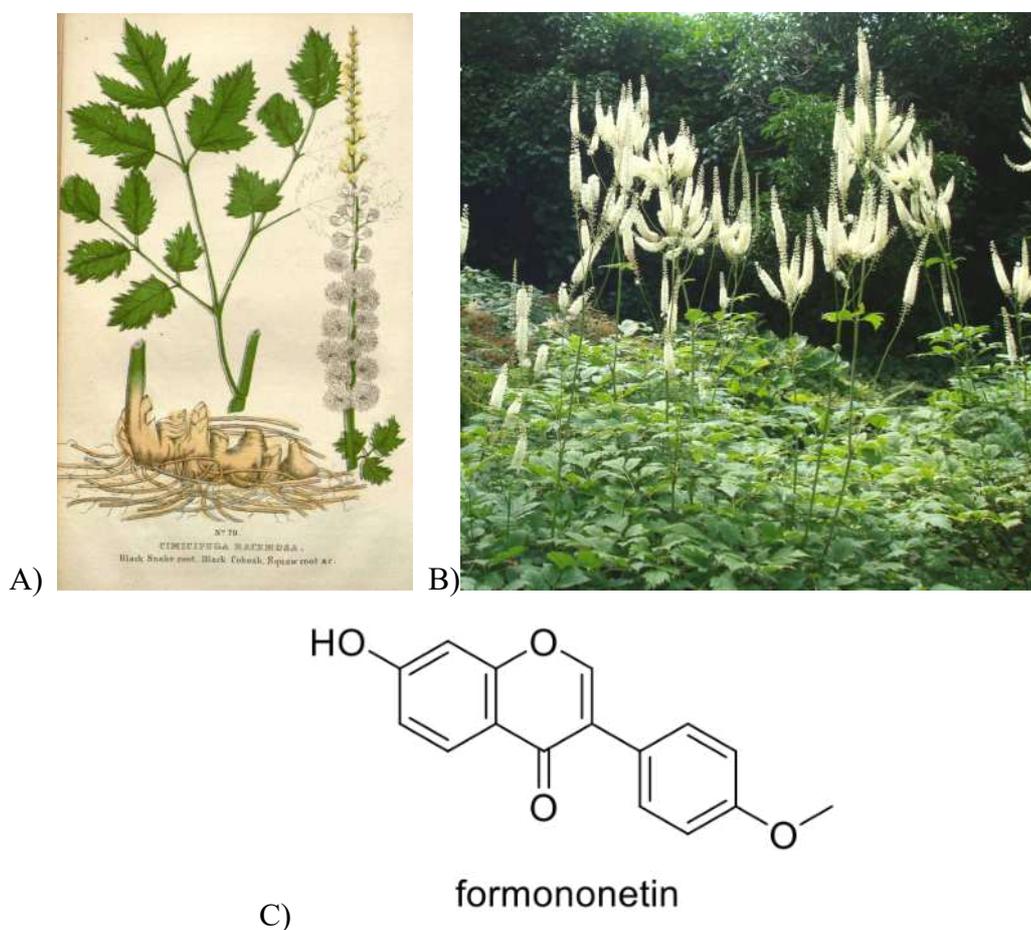


Figure 29 : A) Illustration botanique d'*Actea racemosa* (89) B) Photo d'*Actea racemosa* (90) C) Structure chimique de la formononétine

#### Composition chimique :

L'actée à grappe noire est composée de saponosides triterpéniques (actéine, « 23-épi-26-déoxyactéine », cimicifugoside, etc), d'acides phénols (acides caféique, férulique, cimicifugique, fukonilique), d'une isoflavone (formononétine) ainsi que d'une résine, la cimicifugine ou encore de salicylates.

### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Il s'agit d'une plante oestrogène-like et possiblement SERM-like (Modulateur Sélectif des Récepteurs aux Œstrogènes), c'est-à-dire que certains de ses composés se fixent aux récepteurs aux œstrogènes en présentant des propriétés agonistes dans certains tissus ou antagonistes dans d'autres (91). Les essais cliniques sur l'homme ne montrent pas d'activité sur les taux de FSH, de LH et de prolactine.

L'actée à grappe noire a pour indication les troubles neurovégétatifs de la ménopause ainsi que les troubles prémenstruels et les dysménorrhées. De plus, les extraits de cimicifuga ont été décrits pour leur effet agoniste D2 (récepteurs dopaminergiques) sans effet sur la prolactine, agoniste sérotoninergique partiel (5HT7) qui expliquerait l'effet sédatif (92).

### Essais cliniques :

Les essais sur le cimicifuga sont réalisés depuis de nombreuses années et notamment par John King, un médecin qui a étudié cette plante depuis 1832. Ils sont notamment très nombreux dans le contexte de ménopause où l'actée à grappe noire prouve largement son effet.

Cependant dans le contexte de dysménorrhée, cela relève plutôt de l'usage traditionnel, on ne retrouve pas d'études convaincantes sur son utilisation seul dans cette indication, les essais ayant été réalisés pour la plupart avec d'autres plantes, notamment le millepertuis (93,94).

### Posologies usuelles :

On utilise de la poudre de drogue, titrée en 27-déoxyactéine, on peut prendre 40 à 200 mg par jour de drogue. Il s'utilise également en teinture mère, celle-ci est diluée au 1/10<sup>ème</sup>, et à posologie de 50 à 100 gouttes le soir dans un verre d'eau. Concernant la décoction on peut prendre jusqu'à 40-80 mg par jour dans 150 mL d'eau. Enfin, l'utilisation sous forme de comprimé de 1 à 2 mg de déoxyactéine est possible, 2 fois par jour (77).

### Précautions d'emploi et contre-indications :

Ce traitement est déconseillé en cas de grossesse et allaitement, en cas d'antécédent de cancer hormono-dépendant, et en cas d'hypersensibilité aux salicylés car la racine en contient en faible quantité et en cas d'atteinte hépatique. Certains effets indésirables peuvent apparaître tels que des troubles gastriques et une possible toxicité hépatique grave (un cas recensé), c'est pourquoi le traitement sera d'une durée maximale de 6 mois. Il est également contre-indiqué en cas de traitement par doxorubicine, docétaxel, cisplatine (études *in vivo*)(88).

### 3.1.3. Plantes anti-prostaglandines inflammatoires

Ces plantes agissent au niveau de la cascade de l'acide arachidonique, et donc au niveau du métabolisme des prostaglandines (figure 30) (95). Ce sont des plantes riches en acides gras et notamment :

- en acides gras polyinsaturés (AGPI) de la série oméga 3 dont le précurseur est l'acide alpha linoléique (ALA), qui donnera ensuite l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA). On les trouve dans les huiles de soja, colza, noix et chanvre et dans les poissons dits gras, type saumon, sardine, thon, hareng.

- en acides gras polyinsaturés de la série oméga 6 dont le précurseur est l'acide linoléique (LA) et dont le plus connu est l'acide gamma-linoléique (GLA). On retrouve ces oméga 6 notamment dans les huiles de tournesol et de maïs, mais aussi dans l'huile d'onagre (*Oenothera biennis*), l'huile de bourrache (*Borrago officinalis*), ou l'huile de graines de cassis (*Ribes nigrum*).

Cependant, les oméga-3 et oméga-6 ne sont pas équivalents. Si le premier présente une action plutôt anti-inflammatoire, ce n'est pas toujours le cas du second dont les dérivés peuvent être pro-inflammatoires.

Du côté des oméga 6, le GLA est précurseur de la prostaglandine PGE<sub>1</sub>, qui est plutôt anti-inflammatoire et est favorable à un équilibre hormonal. Mais c'est aussi le précurseur de l'acide arachidonique qui donnera la PGE<sub>2</sub> pro-inflammatoire.

Tandis que les AGPI de la série oméga 3 aboutissent à la synthèse de la PGE<sub>3</sub>, prostaglandine modulatrice de l'inflammation.

Des études récentes ont permis la découverte d'autres familles de dérivés des acides gras polyinsaturés : les lipoxines, résolvines, protectines, toutes dérivées des acides gras "fin de chaîne" (en particulier EPA et DHA) et impliquées dans l'arrêt programmé ou la résolution de l'inflammation (96).

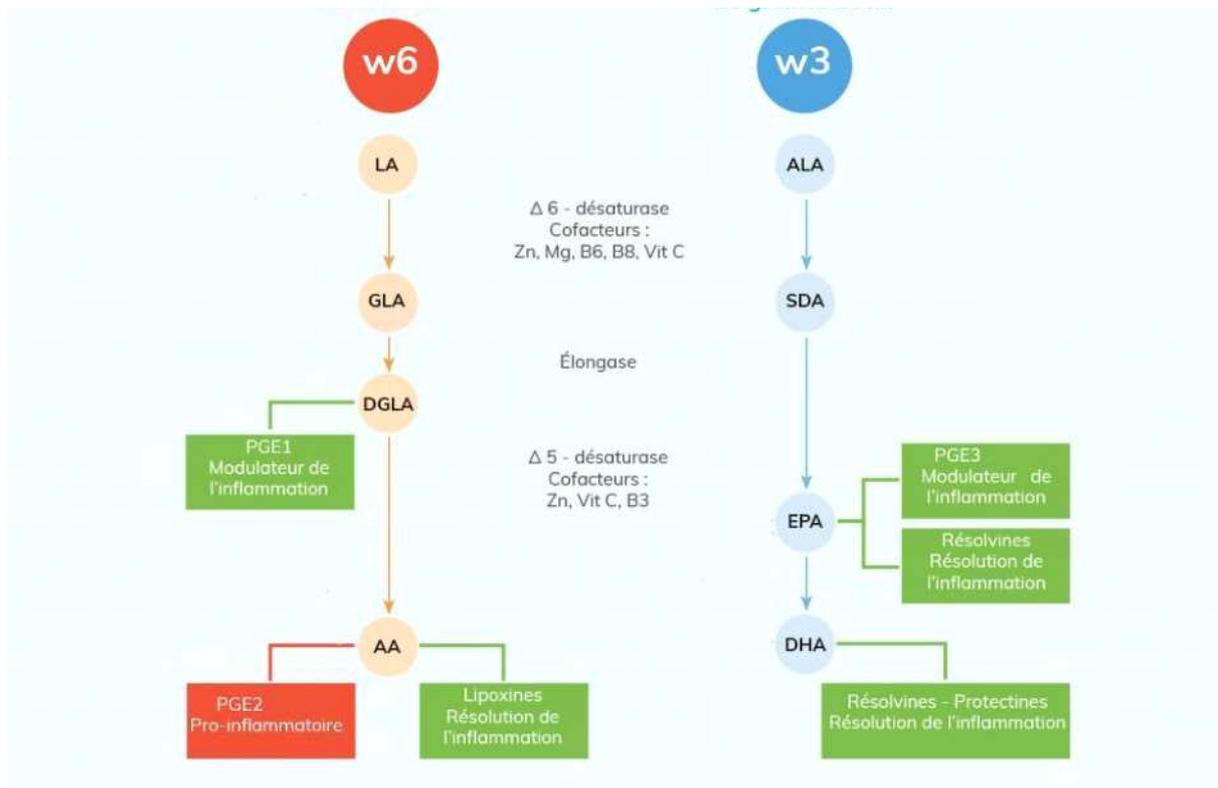


Figure 30 : Métabolisme des acides gras oméga 3 et 6 (97) LA : acide linoléique, GLA : acide gamma linoléique, DGLA : acide dihomo-gamma-linoléique, AA : acide arachidonique, ALA : acide alpha linoléique, SDA : acide stéaridonique, EPA : acide eicosapentaénoïque, DHA : acide docosahexaénoïque

Toutefois, il convient d'être vigilant au rapport oméga 6 / oméga 3, qui trop souvent, est en faveur des oméga 6 (présents dans la viande, la charcuterie...qui sont plus consommés en général que le poisson dans lequel on retrouve les oméga 3), il faudra alors privilégier un renfort en oméga 3 plutôt que de trop conseiller les huiles d'onagre et de bourrache. Afin de restaurer l'équilibre, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) recommande donc un rapport oméga-6 / oméga-3 égal à 1 pour 5 (98).

### 3.1.3.1. L'onagre

#### Présentation botanique :

L'onagre bisannuelle (*Oenothera biennis*), est une plante aux fleurs jaunes originaire d'Amérique. On extrait de ses minuscules graines, l'huile d'onagre (figure 31).

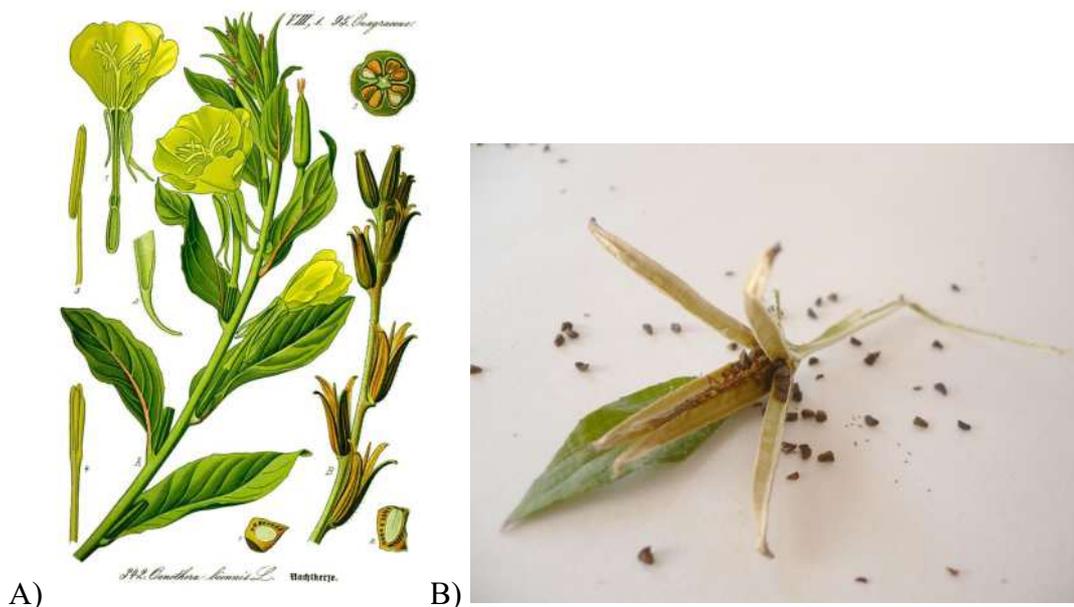


Figure 31 : A) Illustration botanique d'*Oenothera biennis* (99) B) Photo de graines d'*Oenothera biennis* (99) C) Structures chimiques de l'acide gamma linoléique (GLA) et de l'acide linoléique (LA)

#### Composition chimique :

L'huile d'onagre est riche en acide gras poly-insaturés de la famille oméga-6. Elle contient environ 60% d'acide linoléique (LA) et de l'acide gamma-linolénique (GLA) à environ 8 à 10%.

### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Comme expliqué auparavant, ce sont des précurseurs des prostaglandines et plus particulièrement précurseurs des prostaglandines de type 1 (PGE<sub>1</sub>) modulatrices de l'inflammation, puis des prostaglandines de type 2 (PGE<sub>2</sub>) plutôt pro-inflammatoires.

Des études prouvent que la supplémentation en GLA augmenterait la synthèse des PGE<sub>1</sub> mais moins celle des PGE<sub>2</sub> et faisant donc pencher la balance du côté plutôt anti-inflammatoire (100). L'intérêt de l'huile d'onagre est donc d'apporter du GLA et du LA en quantité importante, palliant ainsi la carence en oméga-6 et rééquilibrant le rapport PGE<sub>1</sub> / PGE<sub>2</sub>.

L'onagre aurait également un possible effet estrogénique non démontré.

### Essais cliniques :

Budeiri D. (1996) a réalisé une synthèse sur le sujet, et de très nombreuses études montrent une diminution des symptômes. Cependant, les résultats peuvent parfois sembler incertains car certaines études souffrent d'imperfections : beaucoup ont été réalisées sur des petits nombres d'individus, les critères d'exclusion sont souvent mal définis et l'utilisation d'un placebo n'est pas toujours présente (101–103). D'autres études analysées semblent mieux contrôlées mais les résultats sont mitigés et ne démontrent pas d'effet clair de l'onagre, cependant elles sont de petite ampleur (38 et 27 patientes) (104,105). Dans tous les cas, des bénéfices de l'huile d'onagre sur le syndrome prémenstruel et la dysménorrhée ne sont pas exclus et semblent même probables mais des études plus rigoureuses sont nécessaires pour certifier son bénéfice dans ce contexte (106).

### Posologies usuelles :

L'huile d'onagre du commerce se présente le plus souvent sous forme de capsules de 500 mg ou 1 000 mg. On recommande traditionnellement d'en prendre 2 ou 3 fois par jour, aux repas.

### Précautions d'emploi et contre-indications :

À fortes doses, certains effets indésirables ont été décrits, notamment digestifs (nausées, maux d'estomac, diarrhée) et des maux de têtes. On déconseille l'usage médical de l'huile d'onagre en période de grossesse et aux enfants de moins de 12 ans. De plus, l'onagre exercerait un effet légèrement anticoagulant, elle est donc susceptible de renforcer les actions de certains médicaments anti-coagulants et d'augmenter les saignements. Son usage est donc déconseillé aux personnes affectées par des troubles de la coagulation ainsi qu'aux sujets devant subir une intervention chirurgicale (107). Elle a longtemps été déconseillée aux personnes épileptiques mais de récentes études prouvent qu'il n'y aurait pas de corrélation entre prise de l'huile d'onagre et survenue de crise d'épilepsie (108).

### 3.1.3.2. Le gingembre

#### Présentation botanique :

Le gingembre (*Zingiber officinale*) est une plante herbacée vivace aux feuilles lancéolées et avec un épi dense de fleurs à corolle jaune verdâtre. Le rhizome est ramifié sur un seul plan, à surface ridée. La drogue utilisée est le rhizome séché (*Zingiberis rhizoma*) (figure 32).

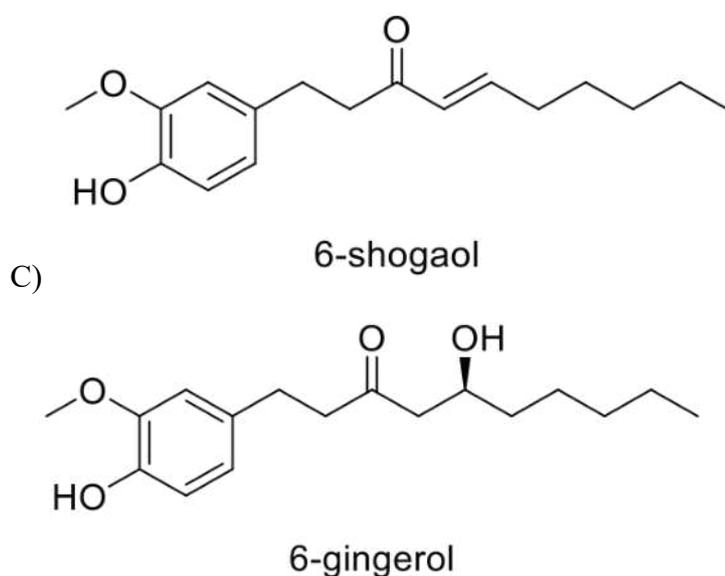


Figure 32 : A) Illustration botanique de *Zingiber officinale* (109) B) Photo d'une racine de *Zingiber officinale* (110) C) Structures chimiques du gingérol et du shoagol

#### Composition chimique :

Le gingembre contient du gingérol et du shoagol.

### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Le gingembre, bien connu dans le traitement des nausées (111), a été récemment décrit pour avoir également un effet sur les dysménorrhées (112–116). Il aurait un effet anti-inflammatoire dû au gingérol et au shoagol. Il a été démontré que le gingembre agissait comme un inhibiteur des cyclo-oxygénases et lipo-oxygénases (117), inhibant ainsi la production de leucotriènes et de prostaglandines (118).

### Essais cliniques :

Les études sont récentes et de petite ampleur mais elles montrent toutes un effet probable du gingembre dans les dysménorrhées (112–116). Il serait nécessaire de réaliser des études à plus grande échelle pour confirmer ces effets.

Dans un essai contrôlé randomisé réalisé par Rahnama et al, l'étude est basée sur un échantillon de 120 étudiantes atteintes de dysménorrhée primaire modérée ou sévère. Les participantes ont été réparties aléatoirement en deux groupes égaux, l'un pour le gingembre et l'autre pour le placebo. Deux protocoles de traitement différents ont été étudiés. Les groupes gingembre et placebo dans les deux protocoles ont reçu des gélules de 500 mg de poudre de racine de gingembre ou un placebo trois fois par jour. Dans le premier protocole, le gingembre et le placebo ont été administrés deux jours avant le début de la période menstruelle et pendant les trois premiers jours de la période menstruelle. Dans le deuxième protocole, le gingembre et le placebo n'ont été administrés que pendant les trois premiers jours de la période menstruelle. La sévérité de la douleur a été déterminée par un système d'évaluation verbal et une échelle visuelle analogique. Les résultats de cette étude ont montré qu'il y avait des différences significatives dans la sévérité de la douleur entre les groupes gingembre et placebo pour le protocole 1 et le protocole 2. Il y avait aussi une différence significative dans la durée de la douleur entre les deux groupes pour le protocole 1 mais pas pour le protocole 2 (112).

Une autre étude compare l'effet du gingembre et de l'ibuprofène sur les douleurs menstruelles. Elle est menée sur 168 étudiantes souffrant de dysménorrhée primaire. Les participants ont été réparties au hasard en deux groupes. Les 90 sujets du premier groupe consommaient de l'ibuprofène au premier cycle et du gingembre au second, et les 78 sujets du deuxième groupe consommaient du gingembre au premier cycle et de l'ibuprofène au second. Dans les deux groupes, une capsule de 200 mg (ibuprofène ou poudre de gingembre) a été administrée toutes les 6 heures pendant 48 heures dès le commencement des douleurs. Il a été rapporté que l'intensité de la douleur due à la dysménorrhée a diminué après le traitement par ibuprofène et par le gingembre de  $3,10 \pm 2,69$  et  $2,97 \pm 2,69$ , respectivement (115).

Dans une méta-analyse, les données fournissent des preuves de l'efficacité du gingembre dans le traitement de la dysménorrhée primaire. Cependant, le nombre total d'études pouvant être

inclus dans cette analyse, la taille totale de l'échantillon et la qualité méthodologique moyenne des études pourraient ne pas être suffisants pour tirer des conclusions définitives. Il faut tout de même noter que toutes les études prouvent un avantage, avec un effet significatif en utilisant du gingembre à raison de 0,75 à 2 g de gingembre durant les 3 à 4 premiers jours du cycle (116). Une autre méta-analyse a analysé cinq essais examinant le gingembre avec un placebo et deux autres essais contrôlés randomisés comparant le gingembre avec un anti-inflammatoire non stéroïdien. Ces essais concluent que le gingembre semble être plus utile pour soulager les douleurs menstruelles qu'un placebo, et il a été constaté que le gingembre et les AINS étaient également efficaces sur l'intensité de la douleur. Par contre aucune différence significative entre le gingembre et le placebo n'a été observé sur la durée de la douleur chez les femmes atteintes de dysménorrhée primaire. Tout cela est donc en faveur du fait que le gingembre pourrait être un traitement convaincant pour la dysménorrhée primaire. Toutes les études ont été menées en Iran, ce qui pourrait avoir un impact sur la généralisation des résultats (113).

#### Posologies usuelles :

La posologie moyenne se trouve entre 0,75 et 2 g de gingembre pendant les 3 à 4 premiers jours du cycle (119).

On peut le consommer fraîchement râpé, en tisane (1 à 2 cuillères à café infusées 2 à 3 fois par jour), ou encore en poudre (1,5 g par jour) (120).

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

Le gingembre est déconseillé en cas d'obstruction des voies biliaires (calculs). Les effets indésirables du gingembre sont des brûlures d'estomac en cas de doses élevées (121).

### 3.1.3.3. Le saule

#### Présentation botanique :

Le saule (*Salix* ssp = *S. alba*, *S. purpurea*, *S. viminalis*), est un arbre de la famille des salicacées (figure 33). On en utilise l'écorce de tige séchée (*Salicis cortex*).

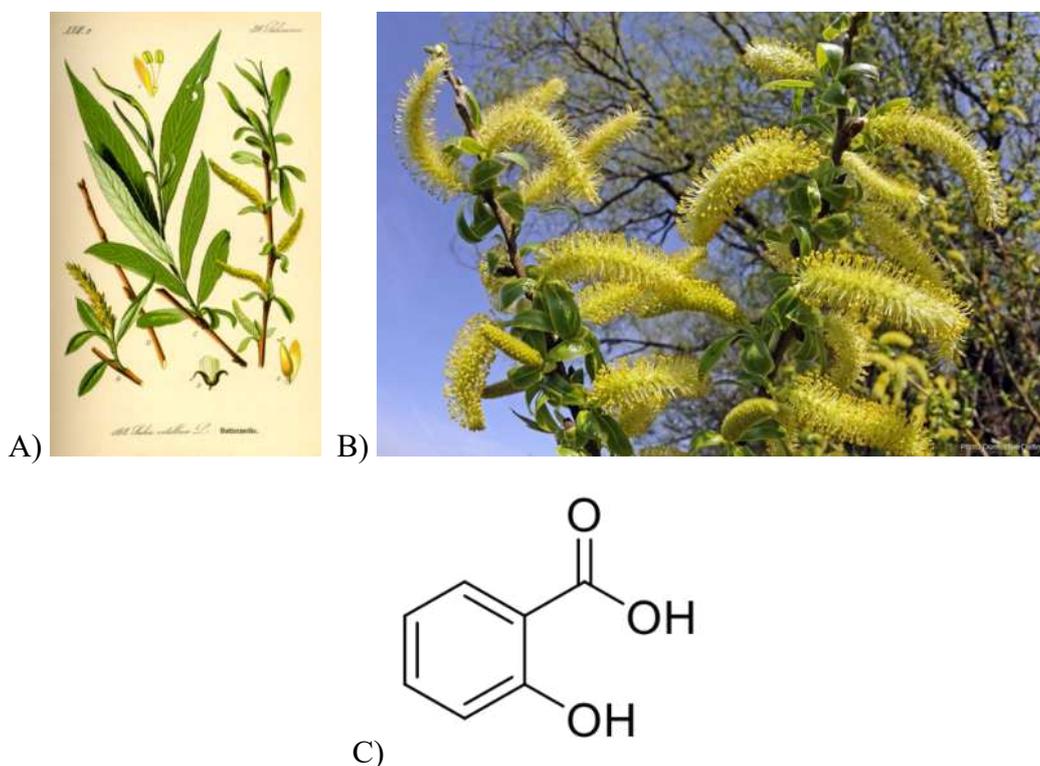


Figure 33 : A) Illustration botanique de *Salix* ssp (122) B) Photo de chatons de *Salix* ssp (123) C) Structure chimique de l'acide salicylique

#### Composition chimique :

Le saule contient des tanins, des flavonosides et des dérivés salicylés dont la salicoside et salicortine qui se dégradent en acide salicylique. Les chatons (fleurs) contiendraient des phytoœstrogènes.

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Les tanins, les flavonosides et les dérivés salicylés sont anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires (124). En effet, l'acide salicylique possède des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires par inhibition de la cyclo-oxygénase et donc diminution de la synthèse des prostaglandines inflammatoires mais également par une régulation à la baisse du TNF- $\alpha$  et de NF-kB (124). Les phytoœstrogènes en feraient une plante à visée oestrogénique également mais cela n'est pas démontré. Il est utilisé en usage traditionnel

notamment dans les douleurs articulaires mineures, la fièvre associée au rhume commun et les maux de tête selon l'EMA (125).

#### Essais cliniques :

Son efficacité n'a pas été suffisamment prouvée dans le cadre de dysménorrhée. Une seule étude est répertoriée. Il s'agit d'un essai clinique croisé randomisé réalisé en 2019 et mené sur 96 étudiantes atteintes de dysménorrhée primaire. Le produit utilisé était une capsule de saule (400 mg par jour) et le contrôle actif était une capsule d'acide méfénamique (750 mg par jour), un AINS. Les principaux critères de jugement étaient l'intensité de la douleur (mesurée par l'échelle visuelle analogique), la quantité de sang perdu et la gravité des symptômes de la dysménorrhée. Les résultats ont montré qu'à la suite du traitement, les étudiants du groupe *salix* avaient un niveau de douleur significativement plus bas que les étudiants du groupe acide méfénamique. Cependant, les niveaux de saignement dans le groupe *salix* et acide méfénamique n'étaient eux, pas significativement différents (126). Cette étude reste de petite ampleur. De plus, chacun des traitements n'a été utilisé que sur un cycle, ce qui ne permet pas beaucoup de recul. Des études supplémentaires sont nécessaires.

#### Posologies usuelles :

L'écorce de saule blanc se présente sous forme de plante sèche, de gélules et d'extraits secs ou liquides. Le plus souvent, il s'agit de produits manufacturés garantissant une teneur minimale en salicine. L'écorce doit être dosée, selon la pharmacopée européenne, à minimum 1,5% de dérivés salicylés pour l'effet antalgique (88). Les chatons femelles sont utilisés tels quels. En infusion, la dose habituellement utilisée est de 2 à 3 g d'écorce (ou 5 g de chatons) dans une tasse d'eau bouillante, à prendre avant chaque repas (127).

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

On le contre-indiquera aux personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux salicylés. C'est également contre-indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans dû au risque de syndrome de Reye et chez les personnes déficientes en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Le saule restera également contre indiqué au troisième trimestre de grossesse et pendant l'allaitement. Il sera déconseillé aux patientes ayant un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, aux patientes ayant un ulcère gastro-duodéal actif, une hémophilie ou autres troubles de la coagulation. Les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale sévère sont également concernées par ces précautions.

### 3.1.4. Plantes antispasmodiques

#### 3.1.4.1. La camomille allemande

##### Présentation botanique :

La camomille allemande (*Matricaria chamomilla*) est une grande herbe annuelle à tige glabre et à capitules à réceptacle conique (à la différence de la camomille romaine) (figure 34).

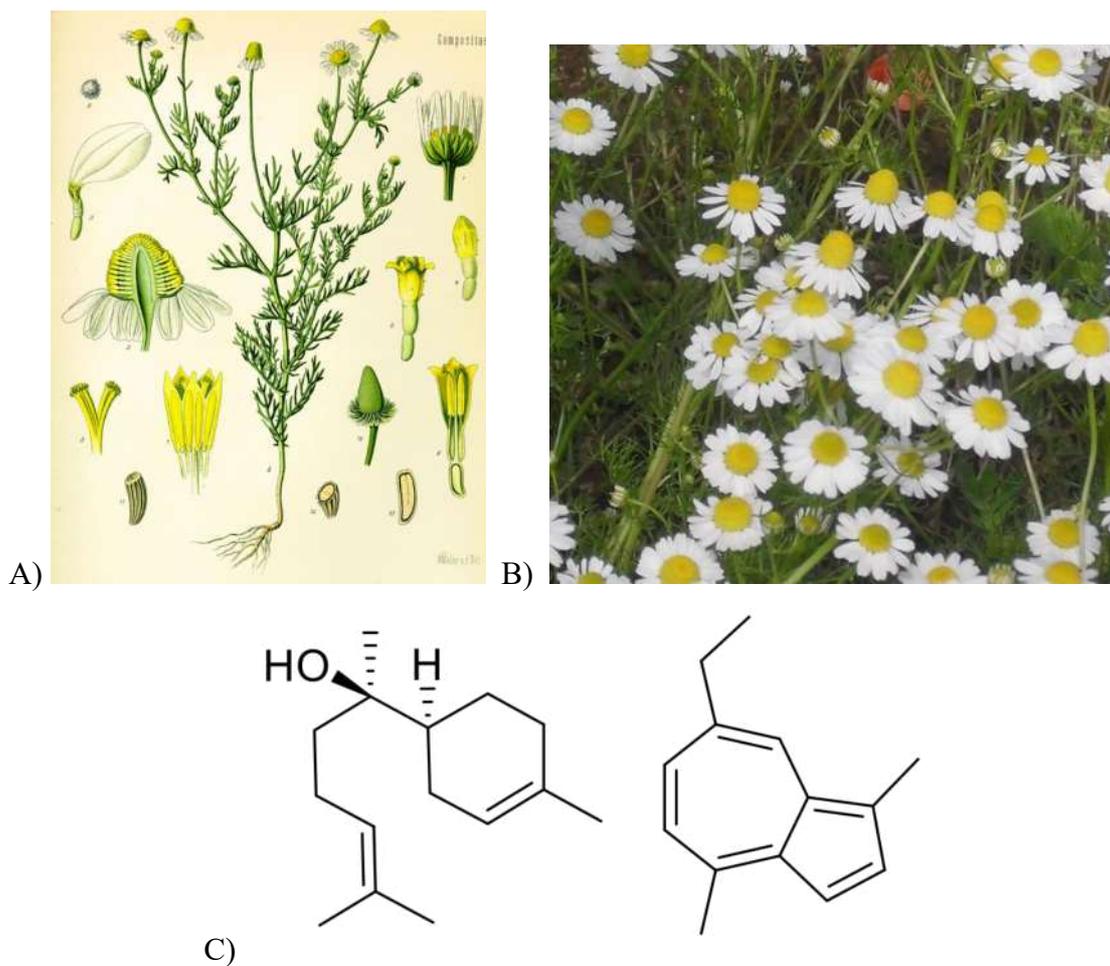


Figure 34 : A) Illustration botanique de *Matricaria chamomilla* (128) B) Photo de *Matricaria chamomilla* (129) C) Structures chimiques de l' $\alpha$ -bisabolol (à gauche) et du chamazulène (à droite)

##### Composition chimique :

La drogue est composée des capitules séchés, desquels on obtient une huile essentielle bleue dont les constituants sont le  $\alpha$ -bisabolol et ses dérivés (50%) qui sont des sesquiterpènes. La camomille allemande contient aussi du chamazulène (1 à 15 %) qui est un produit de décomposition de la matricine, plus active. Elle contient également des flavonoïdes dont des dérivés de l'apigénol, du lutéolol et du quercétol (130).

### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Le  $\alpha$ -bisabolol et ses dérivés sont des sesquiterpènes à action anti-inflammatoire, spasmolytique et antiseptique (131). Le chamazulène est anti-inflammatoire et anti-oxydant (132). Les flavonoïdes sont anti-inflammatoires et antispasmodiques sur les muscles lisses. Elle est notamment utilisée dans les ulcères gastriques. On l'utilise aussi en usage traditionnel pour des effets sédatifs et emménagogues non prouvés.

### Essais cliniques :

Concernant les dysménorrhées, plusieurs études prouvent son efficacité seule ou en association. Une étude en double aveugle avec comme contrôle actif l'acide méfénamique a été réalisée en 2012 sur 90 étudiantes atteintes de dysménorrhées. Des capsules d'acide méfénamique de 250 mg, ont été administrées toutes les 8 heures au premier groupe, de 48 heures avant les menstruations jusqu'à 24 heures après celles-ci. Le deuxième groupe a reçu des capsules de camomille allemande de 250 mg toutes les 8 heures durant la même période. Le résultat de cette étude montre que la camomille, comme l'acide méfénamique, avait réduit la sévérité de la douleur. Cependant il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes. Cette étude reste de petite ampleur et sur un seul cycle, ce qui est trop court pour tirer de réelles conclusions (133).

Une autre étude randomisée en double aveugle, réalisée en 2013 et menée sur 90 étudiantes atteintes de dysménorrhée primaire, compare également la camomille allemande et l'acide méfénamique. Les participantes ont été divisées en deux groupes. Le premier groupe recevait une gélule de 100 mg de camomille trois fois par jour du 21<sup>ème</sup> jour du cycle jusqu'au début des menstruations. Le second groupe recevait une capsule d'acide méfénamique de 250 mg trois fois par jour sur la même période. La réduction de l'intensité des symptômes émotionnels était significativement plus élevée chez les utilisatrices d'extrait de camomille que chez les utilisatrices de d'acide méfénamique après deux cycles d'intervention. La réduction de l'intensité des symptômes physiques n'était cependant pas significativement différente entre les deux groupes (134).

Une autre étude a été réalisée sur 80 étudiantes. Le groupe test prenait deux tasses d'infusion de camomille par jour, 1 semaine avant les menstruations et les cinq premiers jours de leur cycle menstruel pendant une période de 3 mois. Après cette période, le groupe d'étude présentait une différence statistiquement significative en termes de douleurs menstruelles, de détresse et d'anxiété par rapport à celles du groupe témoin (135). Les conditions de réalisation de l'étude ne permettent pas non plus de statuer sur une réelle efficacité.

Une étude sur 118 étudiantes versus placebo a été réalisée en 2021. L'humeur durant le cycle était étudiée. Les deux groupes ont reçu une capsule toutes les 8 heures pendant 7 jours avant

le début des saignements menstruels (placebo ou 250 mg de poudre sèche de camomille allemande). Les résultats montrent que les troubles de l'humeur sont significativement diminués dans le groupe prenant la camomille allemande. Cependant une étude de plus grande ampleur serait intéressante, avec différentes doses de camomille et un échantillon représentant plus largement la population (136).

D'autres études prouvent son effet, mais en association avec d'autres plantes, notamment le gingembre et le fenouil (137–139).

Les études sont donc nombreuses, son effet semble probable, mais encore une fois il faudra des études de plus grande ampleur pour démontrer cela de manière fiable.

#### Posologies usuelles :

Elle est utilisée en infusion pour un effet anxiolytique, sédatif et antispasmodique. Traditionnellement à raison d'une 1 cuillère à soupe de fleurs séchées dans une tasse d'eau bouillante, 2 à 3 fois par jour.

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

Elle ne doit pas être utilisée chez les personnes ayant une hypersensibilité aux astéracées.

### 3.1.4.2. La réglisse

#### Présentation botanique :

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*), est un arbrisseau à tige striée de la famille des fabacées dont on utilise les organes souterrains (*Liquiritiae radix*) (figure 35).

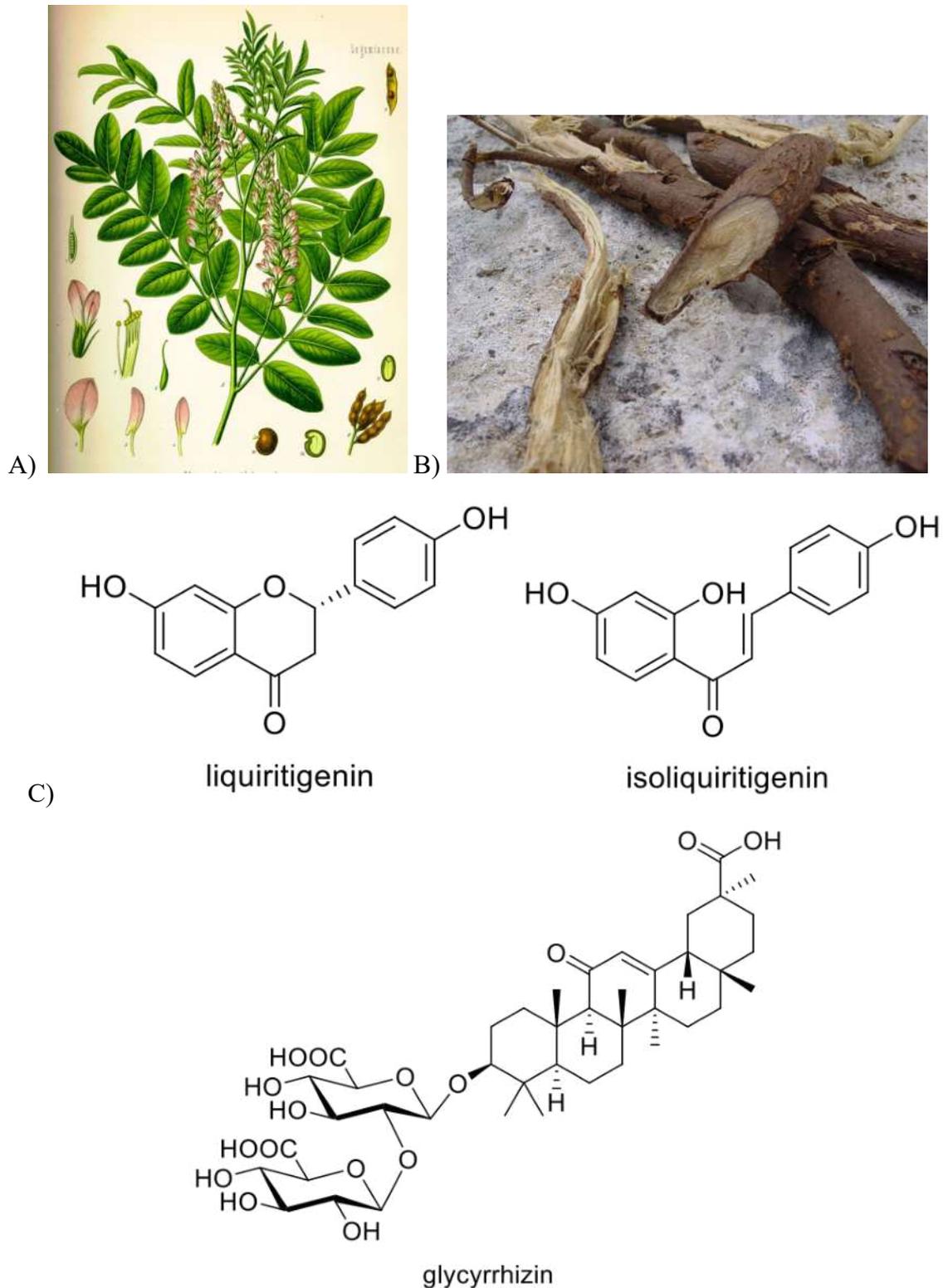


Figure 35 : A) Illustration botanique de *Glycyrrhiza glabra* (140) B) Photo de racines de *Glycyrrhiza glabra* (141) C) Structures chimiques de la liquiritigénine et de l'isoliquiritigénine

### Composition chimique :

La réglisse est composée de saponosides triterpéniques, dont majoritairement la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétique. Elle est composée également de flavonoïdes en particulier la liquiritigénine et l'isoliquiritigénine mais aussi de polysaccharides, de coumarines, ou encore de composés volatils. On note également la présence de phyto-estrogènes, la glabridine et le glabrène (142).

### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

La réglisse a un intérêt réel dans des cures de 15 jours par cycle chez une femme ne souffrant pas d'hypertension artérielle. Alors que la réglisse est connue pour ses effets anti-inflammatoires, elle présente aussi une légère activité hypertensive, qui est souvent considérée comme un effet indésirable, notamment en cas de consommation excessive (143). Toutefois, quand les saignements menstruels ou la période préparatoire des règles s'accompagnent d'hypotension artérielle, celle-ci peut montrer un réel intérêt.

De plus, des études montrent que l'activité antispasmodique de la réglisse est principalement due aux flavonoïdes en particulier la liquiritigénine et l'isoliquiritigénine (144). Ils diminuent la contractilité des muscles lisses et notamment ceux des intestins, de la vessie et de l'utérus (145).

La liquiritigénine et l'isoliquiritigénine se sont avérées être des agonistes sélectifs des récepteurs aux œstrogènes de type  $\beta$  ( $Er\beta$ ) conférant ainsi une activité « œstrogène-like » à la réglisse.

En ce qui concerne l'activité anti-inflammatoire, le mécanisme est bien connu. L'acide glycyrrhétique et la glycyrrhizine potentialisent les effets des corticoïdes en jouant sur le métabolisme du cortisol en ralentissant l'élimination des corticoïdes, ce qui prolonge leur temps de demi-vie et permet une augmentation de leur activité. Le cortisol est la principale hormone stéroïde sécrétée par les glandes surrénales à partir du cholestérol. C'est un anti-inflammatoire naturel qui inhibe notamment la migration des leucocytes jusqu'au site de l'inflammation et l'expression de facteurs à l'origine de la sécrétion de cytokines et d'interleukines pro-inflammatoires. Il agit également sur le métabolisme de l'acide arachidonique en inhibant la phospholipase A2, diminuant ainsi la production de médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines (146).

### Essais cliniques :

Plusieurs études montrent cet effet spasmolytique de façon précise, mais seulement *in vitro* (144,145,147).

Une étude compare tout de même la réglisse et l'ibuprofène dans le cadre de dysménorrhée. Soixante patientes atteintes de dysménorrhée modérée et sévère ont été réparties au hasard en

deux groupes. Un groupe a reçu 400 mg de comprimés d'ibuprofène toutes les 8 h et du sirop placebo deux fois par jour et l'autre a reçu 5 mL de sirop de *G. glabra* deux fois par jour et des comprimés placebo. Les patientes ont pris les médicaments du premier jour des menstruations au cinquième pendant deux cycles consécutifs. La réduction de l'intensité de la douleur est observable dans les deux groupes, sans différence significative entre les deux (148). Cela va donc en faveur d'une utilisation probablement efficace de réglisse dans le cadre de dysménorrhée, cependant d'autres études seraient nécessaires à plus grande échelle pour un plus haut niveau de preuve.

#### Posologies usuelles :

Ses principes actifs sont solubles dans l'eau et les alcools (sauf phyto-estrogènes). La posologie maximale à conseiller est de 100 mg par jour en glycyrrhizine, soit 5 g de drogue en infusion répartis dans la journée, pour un traitement maximal de 4 semaines suivi de 15 jours d'arrêt puis reprise éventuelle (143).

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

La réglisse est contre-indiquée chez les personnes atteintes de pathologies cardiovasculaires, rénales et hépatiques graves, chez les personnes souffrant d'hypercortisolémie ou d'hypertension, chez les femmes enceintes et allaitantes, les personnes en sevrage alcoolique ou tabagique, les patientes sous diurétique hypokaliémiant et digoxine. À dose élevée, on peut rarement observer un syndrome de Conn (= pseudo-hyper-aldostéronisme) provoquant une hypokaliémie sévère avec des douleurs musculaires, des troubles du rythme cardiaque, des œdèmes, une hypertension artérielle et des complications diverses (143).

### 3.1.4.3. Le fenouil

#### Présentation botanique :

Le fenouil (*Foeniculum vulgare*) est une plante herbacée de la famille des apiacés, de 1 à 3 m de haut, aux fleurs jaunes, réunies en ombelles terminales et aux feuilles plumeuses (figure 36).

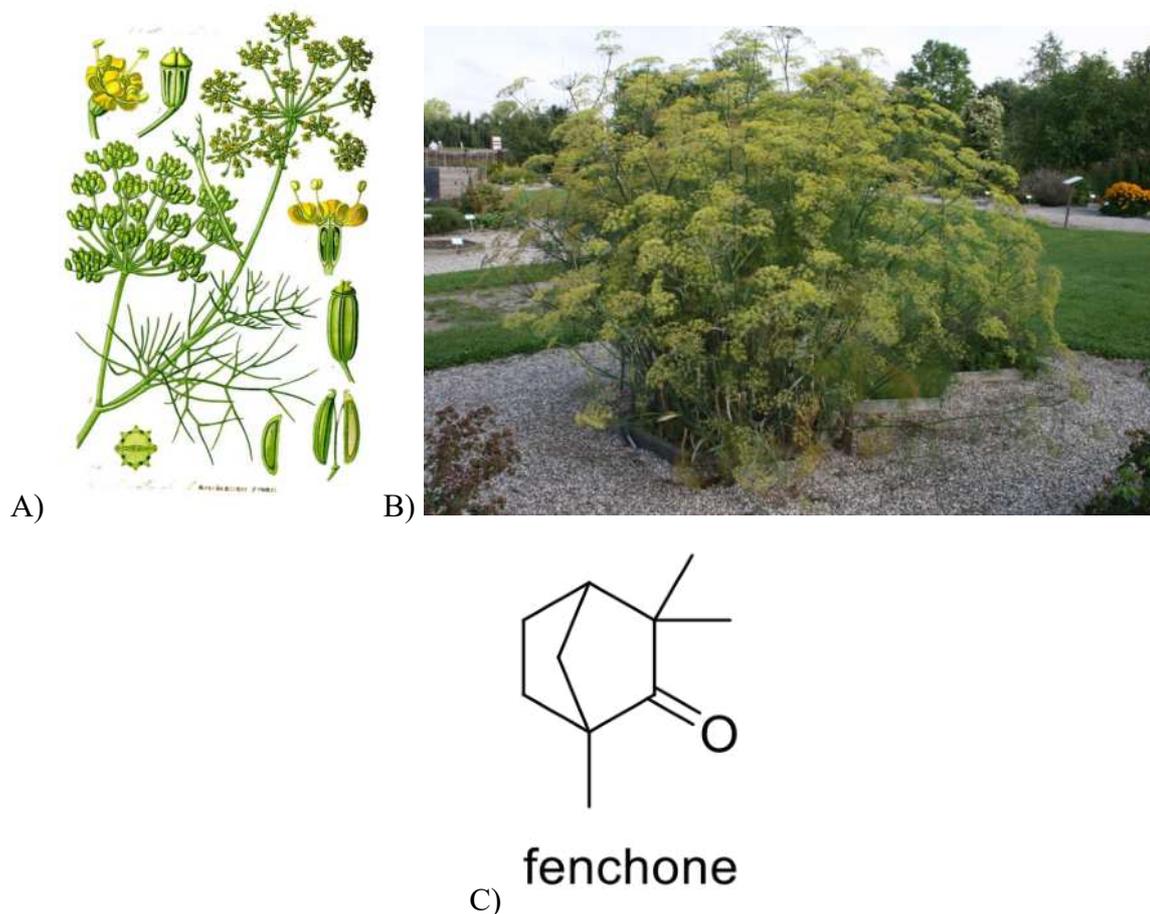


Figure 36 : A) Illustration botanique de *Foeniculum vulgare* (149) B) Photo de *Foeniculum vulgare* (150) C) Structure chimique de la fenchone

#### Composition chimique :

Ce sont les graines de fenouil qui sont utilisées, elles contiennent de la fenchone (151).

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Cette fenchone serait responsable des propriétés antispasmodiques du fenouil (152) ; ces graines permettraient ainsi de combattre les spasmes douloureux au cours des règles, en plus de ses propriétés de phyto-estrogènes (153).

#### Essais cliniques :

On retrouve une méta-analyse Cochrane ne démontrant pas d'efficacité du fenouil dans le cadre de dysménorrhées (154). En effet, son efficacité n'est prouvée seulement que dans de petites études, sans grand niveau de preuve (155)(156)(157). On peut noter une étude randomisée menée en 2002, comparant l'efficacité du fenouil et de l'acide méfénamique sur le soulagement

de la douleur dans la dysménorrhée primaire. Deux groupes de lycéennes souffrant de dysménorrhée ont été créés pour recevoir de l'extrait de fenouil (n = 55) ou de l'acide méfénamique (n = 55) pendant 2 mois. Dans le groupe fenouil, 80 % des participantes et dans le groupe acide méfénamique, 73 % des participantes ont montré un soulagement complet ou une diminution de la douleur. De plus, 80 % des participantes dans le groupe fenouil et 62 % des participantes dans le groupe acide méfénamique n'avaient plus besoin de se reposer. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes quant au niveau de soulagement de la douleur (156). Sa taille fait qu'il est compliqué de conclure de façon sûre sur l'efficacité du fenouil.

Posologies usuelles :

Le fenouil se prend en infusion à raison de 1 à 2 grammes de graines (fruits séchés) et broyées dans 150 mL d'eau bouillante durant 5 à 10 minutes, 2 à 3 fois par jour, entre les repas (158).

Précautions d'emploi et contre-indications :

Pour prévenir les effets toxiques (hépatotoxique, neurotoxique, toxicité de la reproduction) (159) de l'anéthole contenue dans le fenouil, il est recommandé de ne pas prendre plus de 7 g de graines séchées par jour et de ne pas poursuivre le traitement plus de deux semaines d'affilée (158). Le fenouil est contre-indiqué aux femmes enceintes, aux jeunes enfants, et en cas d'antécédents de cancer du sein. Il conviendra donc de le conseiller en dernière intention.

### 3.1.5. Plantes neurosédatives

Les plantes neurosédatives sont très nombreuses. Elles viennent compléter le traitement de la dysménorrhée en association avec d'autres plantes vues précédemment pour une prise en charge globale.

Parmi elles, on peut conseiller principalement le millepertuis, qui est le plus connu dans cette indication. On retrouve également ici pour leurs actions multiples dans la dysménorrhée, deux plantes évoquées précédemment : l'actée à grappe noire (*Actea racemosa*) et les cônes de houblon (*Humulus lupulus*), qui sont des plantes à visée oestrogénique mais aussi neurosédatives.

### 3.1.5.1. Le millepertuis

#### Présentation botanique :

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une plante vivace dressée aux petites feuilles ovales ponctuées de poches schizogènes et aux fleurs jaunes, dont on utilise les sommités fleuries séchées (figure 37).

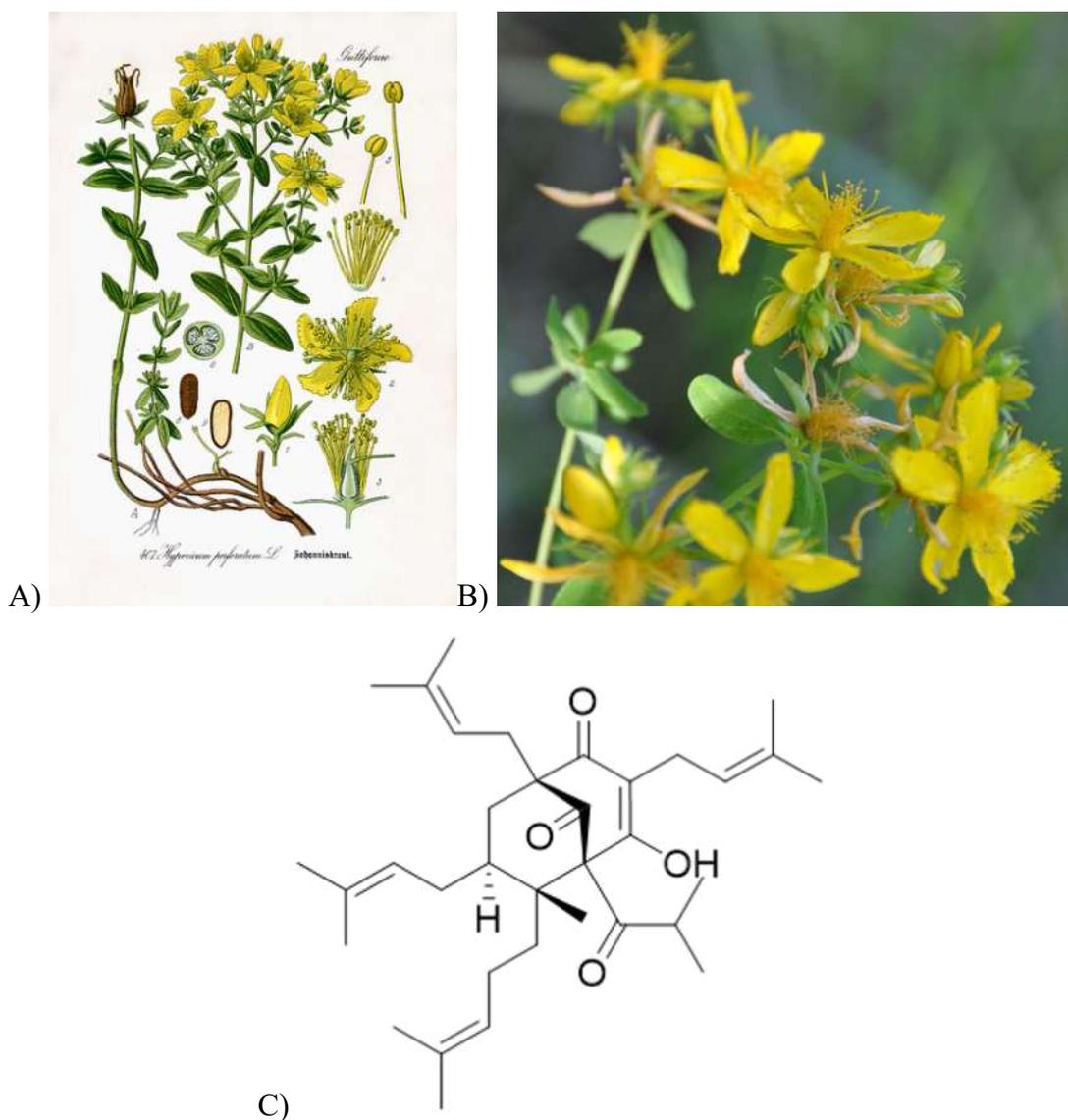


Figure 37 : A) Illustration botanique d'*Hypericum perforatum* (160) B) Photo d'*Hypericum perforatum* (161) C) Structure chimique de l'hyperforine

#### Composition chimique :

Parmi les constituants du millepertuis on trouve principalement, des phloroglucinols (2 à 4 %, essentiellement l'hyperforine et l'adhyperforine), des flavonoïdes (2 à 4 %, tels que l'hypéroside, le rutoside, l'isoquercitroside) et biflavonoïdes (comme la biapigénine et l'amentoflavone), des naphthodianthrones photosensibles (0,1 à 0,3 %, comprenant l'hypéricine, la pseudohypéricine, l'iso-, la proto-, la protopseudo-, la cyclopseudohypéricine et des

substances apparentées). La teneur en chacun de ces composés peut différer d'un extrait à un autre d'où l'intérêt des formes standardisées de millepertuis. Même s'il est désormais admis que parmi les divers constituants présents dans les extraits participent aux effets antidépresseurs du millepertuis, l'hyperforine apparaît comme un acteur central (162).

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

L'hyperforine est inhibitrice de la recapture de neuromédiateurs centraux (sérotonine, dopamine, noradrénaline) et stimulatrice de l'expression de leurs récepteurs post-synaptiques (sérotonine, noradrénaline), par conséquent elle augmente la transmission sérotoninergique (163,164). Les flavonoïdes et xanthones ont une activité IMAO (Inhibiteur de la Mono-Amine-Oxydase). L'hyperforine joue donc un rôle antidépresseur en jouant sur ces deux voies.

Le millepertuis a alors un intérêt dans le syndrome prémenstruel, en améliorant l'humeur (165). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît comme « cliniquement établi » l'usage du millepertuis par voie orale dans le traitement « des dépressions légères à modérées ».

#### Essais cliniques :

Les études cliniques sont nombreuses concernant le millepertuis et prouvent ces effets antidépresseurs (165,166).

Dans le contexte de SPM, elles sont beaucoup moins nombreuses. Une étude a démontré une diminution de 51% des symptômes prémenstruel en utilisant 900 mg d'extrait de millepertuis par jour chez 19 femmes (167). Une autre étude a été réalisée, sur 36 femmes de 18 à 45 ans ayant un SPM léger versus placebo. Les femmes recevaient des comprimés d'*Hypericum perforatum* à 900 mg/jour (normalisés à 0,18 % d'hypericine et 3,38 % d'hyperforine) ou des comprimés placebo pendant deux cycles menstruels, après un cycle de sevrage, elles échangeaient de groupe et recevaient de nouveau 2 cycles de traitement ou placebo. Le millepertuis était statistiquement plus efficace au placebo dans l'amélioration des symptômes physiques et comportementaux du SPM mais pas pour la douleur et la dépression (165).

Ces études vont donc en faveur d'une efficacité du millepertuis dans ce contexte de syndrome prémenstruel cependant le nombre de patientes incluses ne permet pas de tirer de conclusions robustes.

#### Posologies usuelles :

Traditionnellement, on le conseille à posologie d'1 cuillère à soupe de sommités fleuries séchées en infusion à prendre 2 ou 3 fois par jour avec un minimum de 2 semaines de traitement pour voir les effets apparaître. L'infusion a un goût désagréable.

Cependant, aujourd'hui pour raison de praticité, les compléments alimentaires sous forme de gélules à teneur garantie en substances actives ont supplanté les infusions de plante séchée.

### Précautions d'emploi et contre-indications :

Selon la monographie établie par l'EMA (168), des troubles gastro-intestinaux (on conseillera la prise lors du repas), des réactions allergiques cutanées, une fatigue et une agitation peuvent survenir lors du traitement. On notera également une photosensibilisation due à l'hypericine. Rarement, on peut retrouver une accoutumance donc on préférera toujours un arrêt progressif. Le millepertuis est contre indiqué chez les moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes ou en cas de troubles cardiaques.

Il présente aussi et surtout de nombreuses interactions médicamenteuses, étant inducteur enzymatique du cytochrome P450. Il augmente la métabolisation de ces médicaments. De plus il est inducteur de la glycoprotéine P. Il sera donc à déconseiller en cas de prise concomitante d'antidépresseurs notamment les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (fluoxétine, citalopram, escitalopram, paroxétine, fluvoxamine, sertraline), de digoxine, ciclosporine et tacrolimus, les antivitamines K, théophylline, warfarine, diazépam, antirétroviraux, contraceptifs oraux microdosés, tramadol, triptans, carbamazépine, phénytoïne, vérapamil, certains anticancéreux etc... Il est à déconseiller avec la quétiapine, les statines, l'ivabradine, etc... (88)

Le millepertuis n'est pas une plante à conseiller à la légère. On prendra donc toujours toutes les précautions avant de le proposer à la patiente, et jamais en première intention.

### 3.1.6. Plantes agissant sur les ménorragies

#### 3.1.6.1. La bourse-à-pasteur

##### Présentation botanique :

La bourse-à-pasteur (*Capsella bursa pastoris*) est une plante de la famille des Brassicassées (figure 38) utilisée de façon traditionnelle dans les dysménorrhées accompagnées de ménorragies.

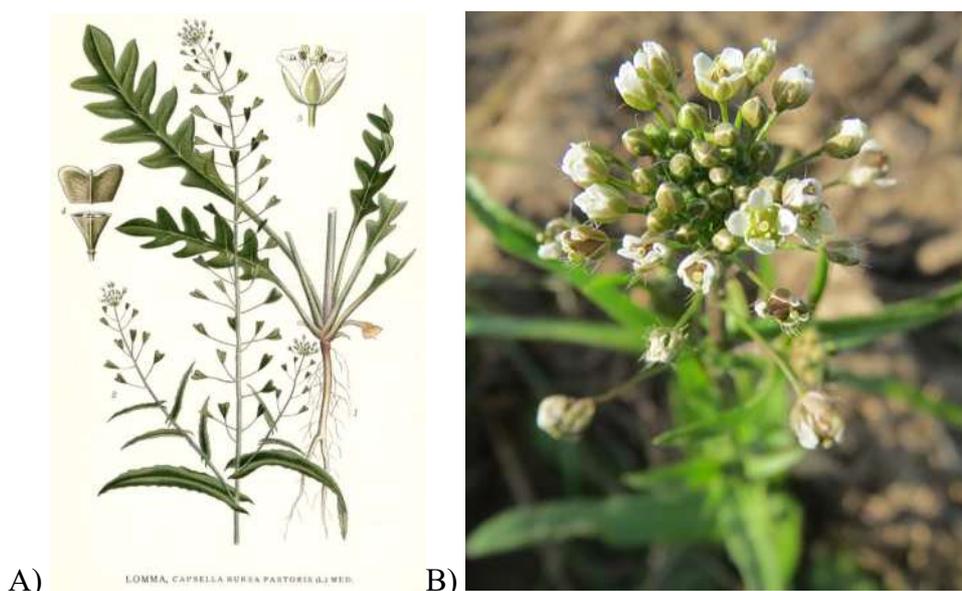


Figure 38 : A) Illustration botanique de *Capsella bursa pasteurii* (169) B) Photo de *Capsella bursa pasteurii* (170)

##### Composition chimique :

On en utilise les parties aériennes fleuries et fructifères séchées, riches en flavonoïdes (rutosides), en acides phénoliques (acide chlorogénique) et en tanins (171).

##### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Le mécanisme d'action n'est pas très bien connu. Ses propriétés hémostatiques viendraient du fait qu'elle contient de la vitamine K, et ses propriétés astringentes viennent de sa composition en tannins. On la conseillera quand la dysménorrhée s'accompagne de ménorragies.

##### Essais cliniques :

Une étude est recensée dans ce contexte de ménorragie. Elle porte sur 84 femmes atteintes de ménorragies. Le groupe expérimental a reçu deux capsules d'acide méfénamique (500 mg) toutes les 8 h et deux capsules de *Capsella bursa-pastoris* toutes les 12 h à partir du premier jour des menstruations jusqu'à la fin de cette période (jusqu'à 7 jours) pendant deux cycles consécutifs. Dans le groupe témoin, les patientes ont reçu de l'acide méfénamique et un placebo au lieu de capsules de *Capsella bursa-pastoris*. Une diminution significative de la quantité de

sang menstruel a été observée dans les deux groupes. Cependant, la diminution moyenne de la quantité de sang était significativement plus importante dans le groupe *Capsella bursa-pastoris* (172). On peut alors supposer une probable action de la bourse-à-pasteur dans la diminution du saignement menstruel mais des études complémentaires sont nécessaires pour prouver l'efficacité et l'innocuité de cette plante dans ce contexte.

Posologies usuelles :

Traditionnellement, la dose journalière est de 10 g de drogue à infuser dans de l'eau bouillante, 3 fois par jour.

Précautions d'emploi et contre-indications :

Elle est fortement déconseillée aux femmes enceintes à cause de ses probables propriétés abortives. On la déconseillera aussi aux personnes traitées par anticoagulants.

### 3.1.7. Conclusion sur la phytothérapie

La phytothérapie est donc une bonne alternative aux traitements classiques, et beaucoup de plantes ont montré leur efficacité dans les douleurs menstruelles depuis des dizaines d'années par usage traditionnel. De plus, plusieurs études cliniques, dont certaines assez récentes tendent à démontrer ces effets. Il faudrait des études approfondies et à plus grande échelle pour obtenir un bon niveau de preuve. Elles restent tout de même un bon conseil à l'officine, en faisant très attention aux contre-indications, effets indésirables et spécificités de chaque plante et en prenant en compte les antécédents de la patiente car la phytothérapie n'est pas dénuée de toxicité. Nous les avons vues chacune séparément mais il est également possible de conseiller des associations. Concrètement, on préférera dans un premier temps conseiller les plantes à visée progestative comme le gattilier ou l'achillée millefeuille, en cure de 3 mois pour régulariser le cycle et lutter contre le déséquilibre hormonal. Ces plantes permettent de compenser l'insuffisance en progestérone. De ce fait, elles limitent la sécrétion de prostaglandines inflammatoires ainsi que les contractions utérines. Le gattilier étant la plante qui a le plus fait ses preuves scientifiquement, il sera donc le premier traitement de fond à proposer pour rétablir l'équilibre hormonal.

On pourra y associer une plante anti-prostaglandines inflammatoires, comme l'huile d'onagre, qui permettra une diminution de l'inflammation et de l'hypercontractilité dues aux prostaglandines, et qui a fait l'objet de nombreuses études.

À ce conseil, peuvent s'associer, au cas par cas selon les symptômes, les plantes agissant sur les ménorragies, les plantes neurosédatives ou antispasmodiques (figure 39).

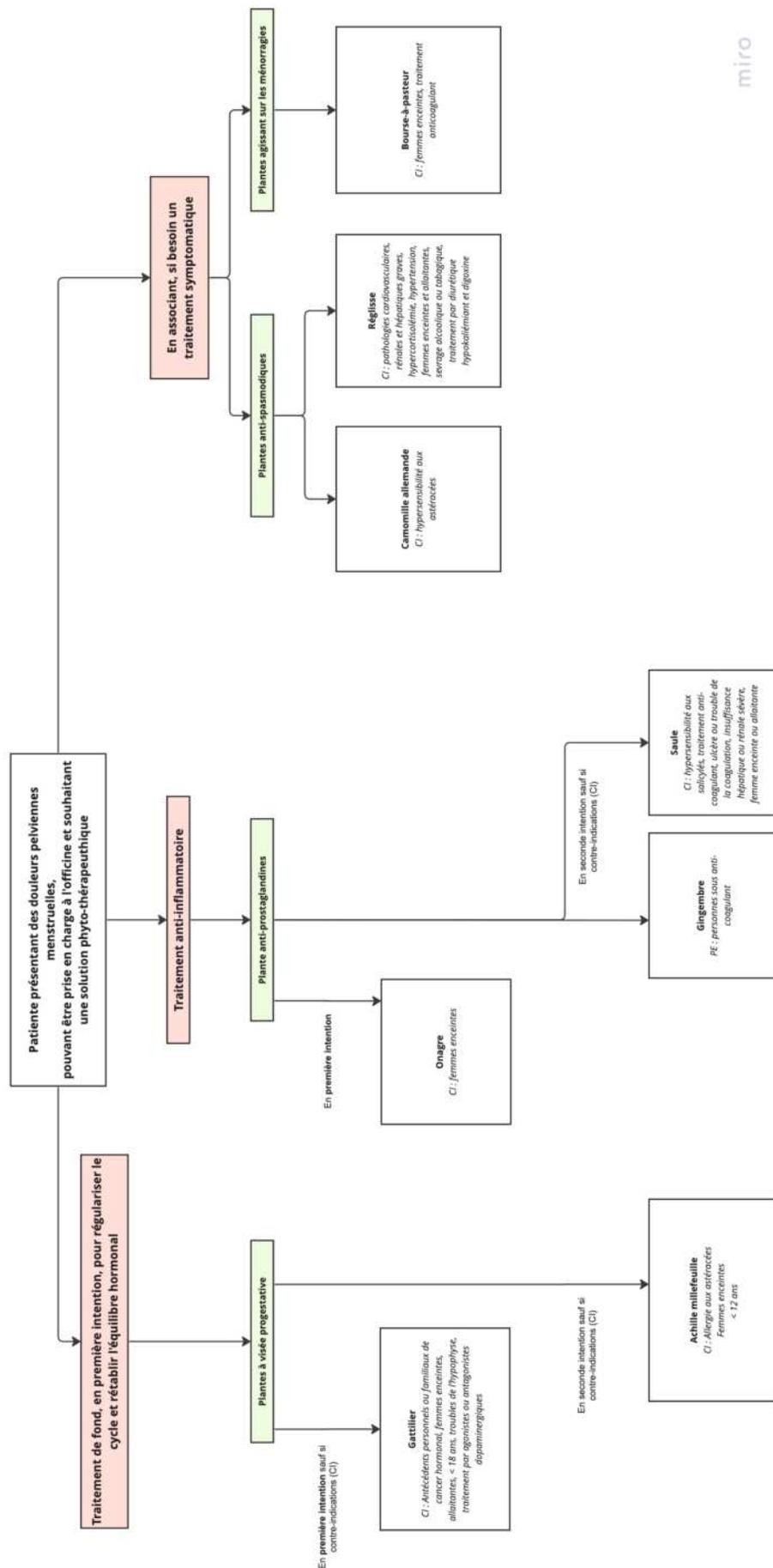


Figure 39 : Arbre décisionnel de conseils de première intention en phytothérapie concernant les douleurs menstruelles pelviennes. CI : contre-indication, PE : précaution d'emploi

### 3.2. Aromathérapie

L'aromathérapie est une thérapeutique utilisant les huiles essentielles. Ces dernières sont définies par la Pharmacopée européenne comme des « produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie ». Deux méthodes d'extraction sont décrites à la Pharmacopée : la distillation par entraînement à la vapeur d'eau, dont le produit final est appelé « huile essentielle », et l'expression à froid, réservée aux zestes d'agrumes et dont le produit final est appelé « essence ». Les produits obtenus par d'autres procédés ne garantissent pas une huile essentielle de qualité et ne peuvent être utilisés en aromathérapie.

Ces huiles essentielles sont liquides, de couleurs variées, volatiles (à la différence des huiles végétales) et donc odorantes, et lipophiles, ce qui signifie qu'elles sont solubles dans l'alcool ou les huiles végétales mais insolubles dans l'eau.

Différentes voies d'administration sont possibles en aromathérapie : cutanée, pulmonaire, orale, rectale. Chacune de ces voies présente des avantages et des limites, on choisira la bonne selon l'indication, et le profil du patient.

La qualité de l'huile essentielle est importante, pour garantir son efficacité et limiter sa toxicité. La matière première doit être botaniquement définie, c'est-à-dire que doivent figurer sur le conditionnement le genre, l'espèce et si nécessaire la sous-espèce, la variété, l'hybride... en latin, ainsi que l'organe producteur. Elle doit aussi être biochimiquement définie par son chimiotype. Une huile essentielle vendue en officine doit subir un contrôle pharmaceutique par le pharmacien du laboratoire fournisseur. Les fabricants fournissent sur demande les chromatogrammes des lots d'huiles essentielles, permettant de vérifier leur composition chimique. Des monographies de contrôle sont également disponibles à la Pharmacopée européenne ou française.

Concernant la conservation, les huiles essentielles sont sensibles à la lumière, à l'air, à l'humidité et à la chaleur, elles doivent être conservées dans un flacon en verre teinté fermé hermétiquement pour éviter qu'elles s'oxydent, et entre 5 et 35°C. Dans de bonnes conditions de conservation, une HE peut se conserver pendant 3 à 5 ans avant ouverture, les essences (issues de l'expression à froid des zestes d'agrumes), 1 an. Après ouverture, la durée de conservation est aux alentours de 3 mois, très peu d'études ayant étudié la stabilité des huiles

essentiels. À la maison, on conseillera à la patiente de les enfermer dans l'armoire à pharmacie, dans leur conditionnement secondaire, et hors de portée des enfants.

Il s'agit d'une bonne alternative pour les patientes souhaitant une thérapeutique naturelle, cependant elles ne sont pas dénuées de toxicité, il faut donc prendre toutes les précautions avant de les conseiller (159). Elles peuvent notamment toutes entraîner une réaction allergique. Un test cutané sur le pli du coude est donc nécessaire avant chaque utilisation.

De plus, selon la classe de leurs composés majoritaires (phénols, aldéhydes, cétones, ... etc), on note des effets toxiques spécifiques tels qu'une hépatotoxicité, une neurotoxicité, une dermocausticité... (159). Dans le cadre de cette thèse, 8 huiles essentielles pouvant présenter un intérêt dans les troubles liés au cycle menstruel ont été choisies. Pour chacune d'entre elles, nous détaillerons l'obtention, la composition, les activités décrites et surtout l'intérêt dans les dysménorrhées, les posologies usuelles, les précautions d'emploi et contre-indications en lien avec leur toxicité décrite.

### 3.2.1. La sauge sclarée

#### Présentation botanique :

La sauge sclarée (*Salvia sclarea*) est une plante de la famille des lamiacées. Cette plante très ramifiée peut atteindre 50 à 80 cm de haut, avec une tige carrée caractéristique des lamiacées, lignifiée à la base. Ses feuilles sont opposées, rugueuses au toucher, à bords très finement denticulés, aux multiples nervures qui sont saillantes sur la face inférieure, de couleur vert pâle, légèrement gris-blanchâtre. Les fleurs de couleur bleu violet à rose, en épis, font leur apparition vers le mois de mai (figure 40).

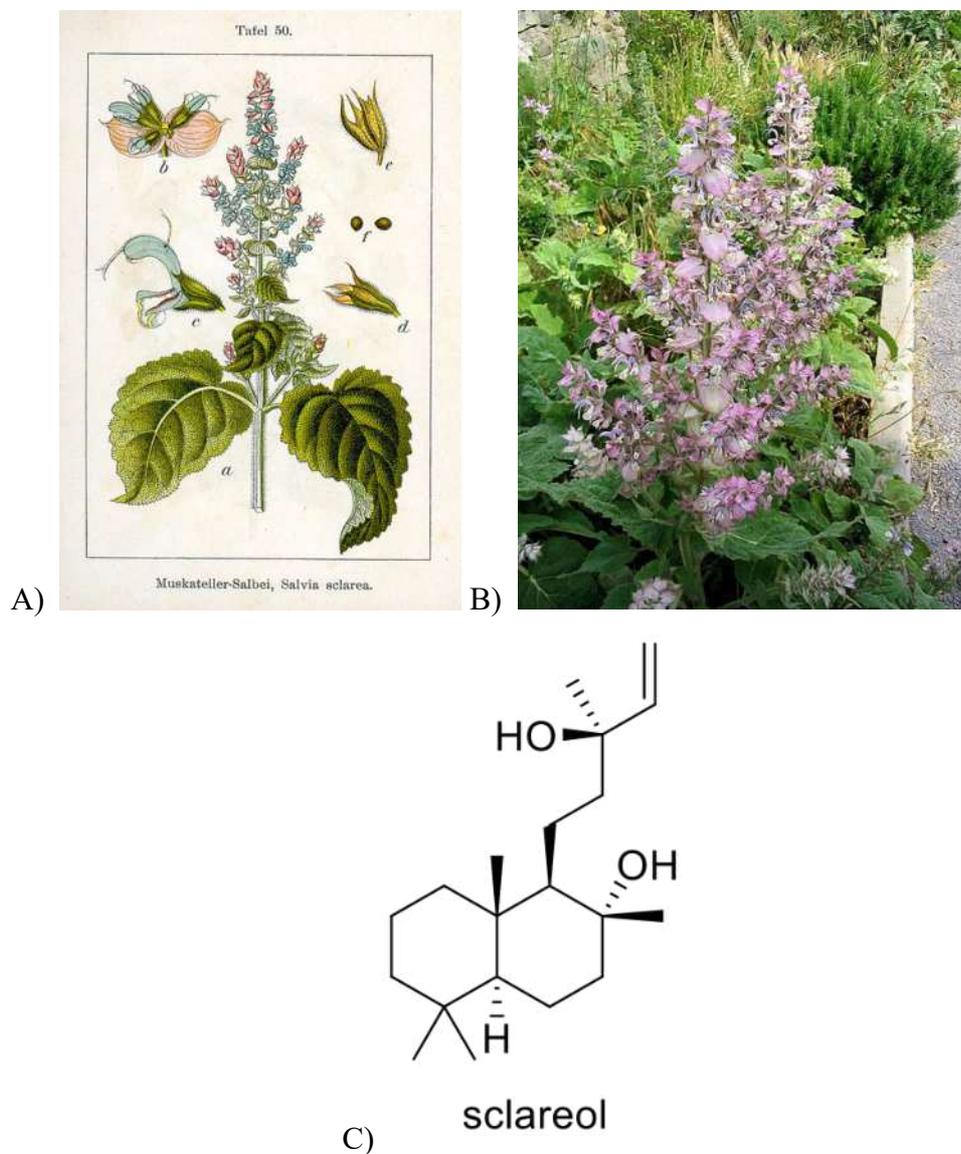


Figure 40 : A) Illustration botanique de *Salvia sclarea* (173) B) Photo de *Salvia sclarea* (174) C) Structure chimique du sclaréol

### Composition chimique :

L'huile essentielle de sauge sclarée, faite à partir des feuilles et sommités fleuries, est composée de diterpénols (dont le sclaréol), d'esters terpéniques (acétate de linalyle) ou encore de coumarines (175).

### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Grâce à ses composants, elle a une action oestrogène-like (via ses diterpénols), cela permet de rééquilibrer la balance hormonale en mimant les œstrogènes mais avec une action moindre. Elle est également anti-inflammatoire et antispasmodique (via ses esters) (176–179).

### Essais cliniques :

Son action d'inhibition de la contraction utérine a été observé *ex vivo* et *in vivo* sur des rats en jouant directement sur une cascade de signalisation entraînant la contraction musculaire (178). Deux études ont étudié l'usage de la sauge sclarée en aromathérapie dans la dysménorrhée primaire, cependant la sauge sclarée n'était jamais seule mais en mélange.

La première est un essai randomisé en double aveugle sur 48 patientes souffrant de dysménorrhée primaire, divisées en 2 groupes : un groupe test avec le mélange d'huiles essentielles et l'autre avec un mélange placebo. Le mélange contient des huiles essentielles de lavande, de sauge sclarée et de marjolaine dans un rapport 2/1/1, ce mélange est dilué dans une crème à une concentration de 3%. Toutes les patientes ont utilisé quotidiennement la crème pour masser leur bas-ventre de la fin de la dernière menstruation jusqu'au début de la menstruation suivante. La durée de la douleur a été significativement réduite de 2,4 à 1,8 jours dans le groupe test, cependant il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'intensité de la douleur (179).

La seconde est un essai randomisé versus placebo sur 67 étudiantes souffrant de crampes musculaires durant leurs menstruations. Les sujets ont été randomisés en trois groupes : un groupe expérimental (n = 25) ayant reçu de l'aromathérapie, un groupe placebo (n = 20) et un groupe témoin (n = 22). L'aromathérapie a été appliquée localement au groupe expérimental sous forme de massage abdominal utilisant deux gouttes de lavande, une goutte de sauge sclarée et une goutte de rose dans 5 mL d'huile d'amande douce. Le groupe placebo a reçu le même traitement mais avec de l'huile d'amande douce uniquement, et le groupe témoin n'a reçu aucun traitement. Les crampes menstruelles ont été significativement réduites dans le groupe aromathérapie par rapport aux deux autres groupes aux deux moments post-test (premier et deuxième jour des menstruations après le traitement) (176).

Ces études restent de petite ampleur, et la sauge sclarée est toujours au sein d'un mélange d'huiles essentielles. Des études incluant plus de patientes, sur une plus grande période, et

surtout utilisant l'huile essentielle de sauge sclérée seule serait nécessaire pour prouver son efficacité.

Posologies usuelles :

On l'utilisera en massages et frictions 3 fois par jour, sur la région abdomino-pelvienne, avec 1 à 2 gouttes diluée dans une cuillère à dessert d'huile végétale (dilution 20%). Ou par voie orale, à raison d'1 goutte 2 à 3 fois par jour dans une cuillère à café de miel ou un comprimé neutre pendant 5 jours (180).

Précautions d'emploi et contre-indications :

Elle est contre-indiquée en cas d'antécédent de cancer hormono-dépendant ou de mastose, également chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes. Il ne faut pas la confondre avec l'huile essentielle de sauge officinale riche en cétones neurotoxiques.

### 3.2.2. Le basilic tropical

#### Présentation botanique :

Le basilic tropical (*Ocimum basilicum*), est une plante herbacée de la famille des lamiacées. Ses tiges sont quadrangulaires et peuvent atteindre 60 cm de haut. Les feuilles sont entières, ovales et brillantes, présentant un aspect « cloqué ». À la fin de l'été, le basilic porte des fleurs blanches au parfum prononcé (figure 41).

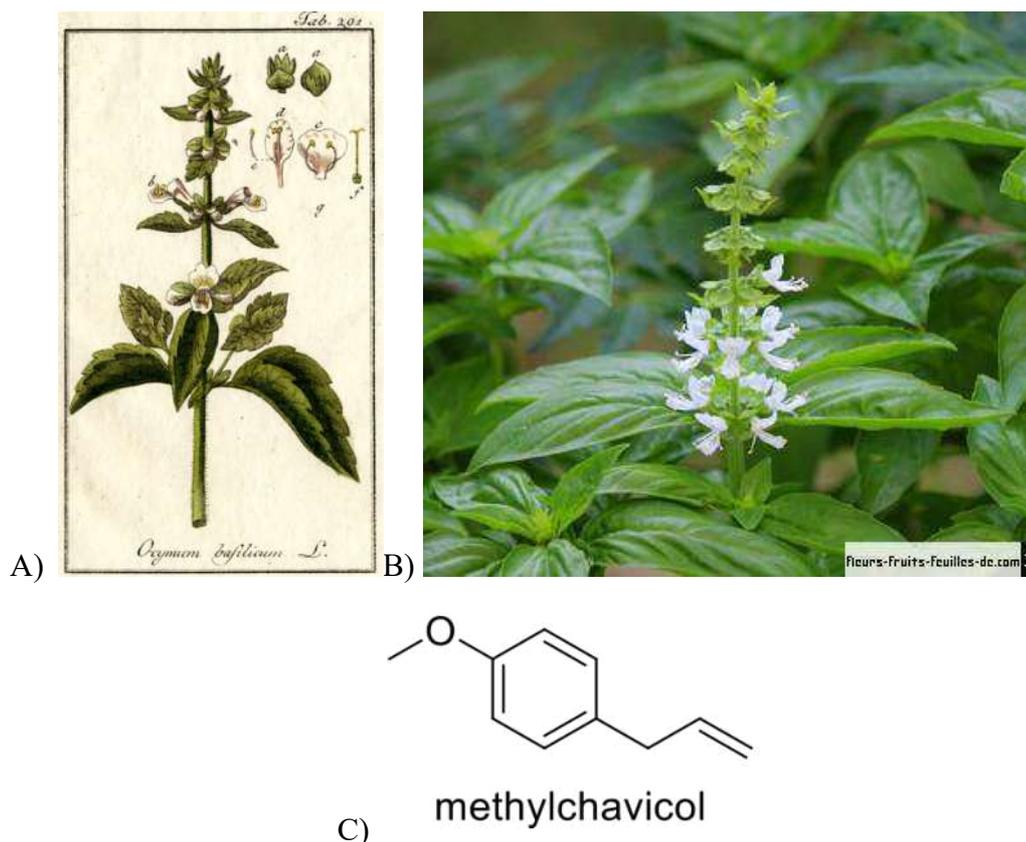


Figure 41 : A) Illustration botanique d'*Ocimum basilicum* (181) B) Photo d'*Ocimum basilicum* (182) C) Structure chimique du méthylchavicol (183)

#### Composition chimique :

L'huile essentielle, faite à partir des feuilles, est l'une des plus antispasmodiques, elle contient du méthylchavicol (aussi appelé estragol) et du linalol.

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Le méthylchavicol est un antispasmodique puissant (184,185), le linalol est lui, un antalgique, anti-inflammatoire et sédatif, ce qui en ferait une huile essentielle efficace pour les douleurs menstruelles (186).

### Essais cliniques :

Le basilic tropical a montré son effet anti-inflammatoire dans des études cliniques, de façon aigue et chronique sans mécanisme d'action clairement défini (187–191).

Aucune étude utilisant l'huile essentielle de basilic tropical seule dans le cadre de dysménorrhée primaire n'est répertoriée. Il s'agit donc d'un usage traditionnel mais largement répandu (192).

### Posologies usuelles :

Par voie orale, à partir de 12 ans, on conseillera 1 goutte sur un comprimé neutre, 2 à 3 fois par jour, 5 jours sur 7 maximum et sur une durée ne dépassant pas 2 semaines. Pour la voie cutanée on conseillera une dilution à 10% dans une huile végétale en massage sur le bas du ventre 3 fois par jour maximum (180).

### Précautions d'emploi et contre-indications :

Le méthylchavicol peut être irritant et hépatotoxique à concentration élevée et/ou lors d'usage prolongé (159). L'huile essentielle de basilic tropical est contre-indiquée chez toute patiente ayant un cancer ou eu un antécédent de cancer, de tout type ou encore une maladie dégénérative. Elle est contre-indiquée également chez les patientes traitées par anticoagulant car le méthylchavicol inhibe potentiellement l'agrégation plaquettaire. Elle est aussi contre-indiquée chez les grandes fumeuses et les patientes présentant des troubles hépatiques, ou encore chez la femme enceinte et allaitante. C'est donc une huile essentielle très efficace mais à conseiller avec précautions.

### 3.2.3. L'estragon

#### Présentation botanique :

L'estragon (*Artemisia dracunculus*), est une plante vivace de la famille des astéracées (figure 42).



Figure 42 : A) Illustration botanique d'*Artemisia dracunculus* (193) B) Photo d'*Artemisia dracunculus* (194)

#### Composition chimique :

L'huile essentielle d'estragon, produite à partir des parties aériennes, contient, elle aussi, du méthylchavicol comme le basilic (195).

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Son huile essentielle a donc elle aussi des propriétés antispasmodiques neuromusculaires et antalgiques.

#### Essais cliniques :

Des études ont été réalisées pour prouver ces effets antispasmodiques et antalgiques mais seulement *in vitro* (196–198). Aucune étude utilisant l'huile essentielle d'estragon seule dans le cadre de dysménorrhée primaire n'est répertoriée. Il s'agit donc d'un usage traditionnel mais largement répandu.

#### Posologies usuelles :

On l'utilisera traditionnellement en massage, diluée (de 1 à 5%) dans une huile végétale, 2 à 3 fois par jour.

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte, allaitante, les enfants, les grandes fumeuses, les personnes sous anti-coagulant et les personnes ayant des problèmes hépatiques. Elle est hépatotoxique à forte dose et à utilisation prolongée, on limitera donc son utilisation à 7 jours maximum.

### 3.2.4. La lavande vraie

#### Présentation botanique :

La lavande vraie (*Lavandula angustifolia*), est un sous-arbrisseau vivace de la famille des lamiacées, aux feuilles groupées en faux épis, de couleur bleu mauve. On en utilise les fleurs et sommités fleuries séchées (figure 43).

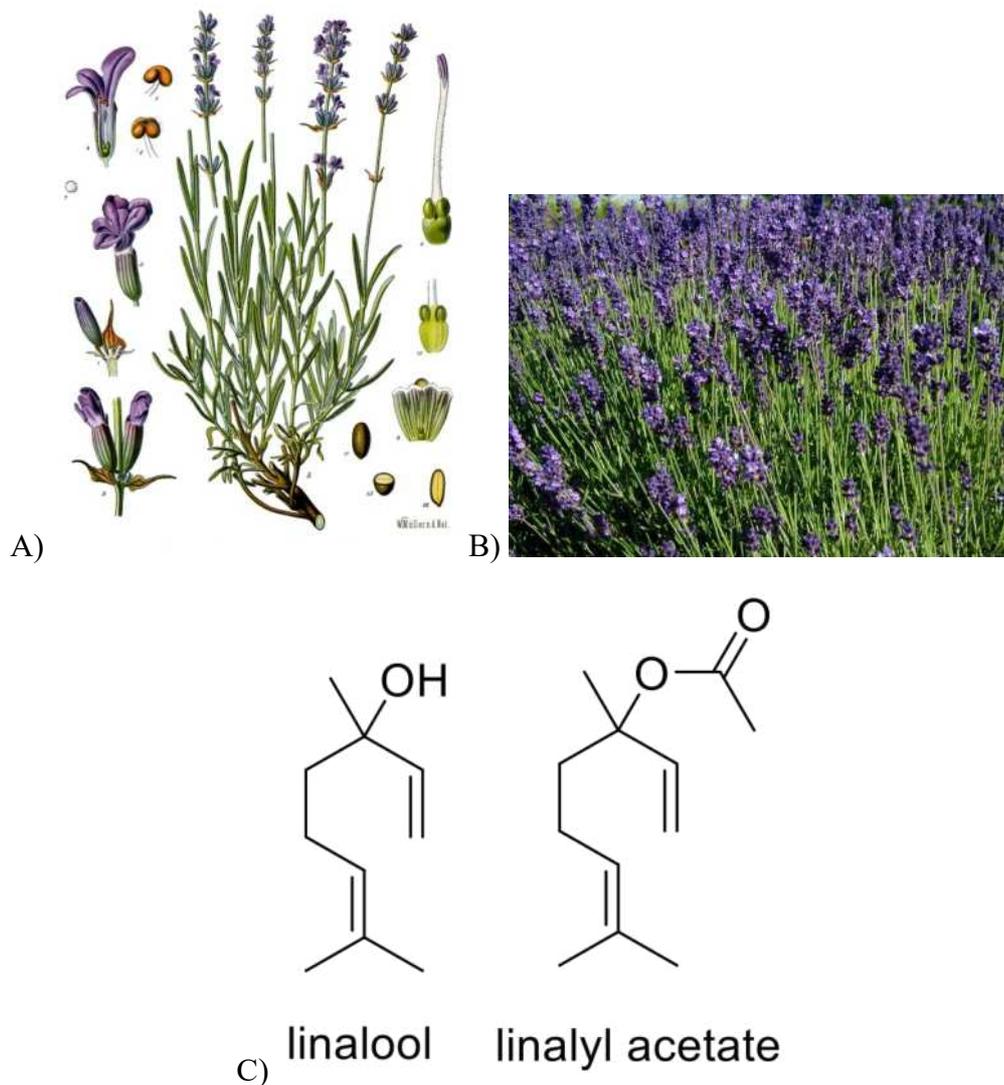


Figure 43 : A) Illustration botanique de *Lavandula angustifolia* (199) B) Photo de *Lavandula angustifolia* (199) C) Structures chimiques de linalol et d'acétate de linalyle

#### Composition chimique :

Elle est constituée principalement d'acétate de linalyle, de linalol et de terpinéol.

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Elle est constituée d'acétate de linalyle et de linalol, tous deux sédatifs, anesthésiques et antispasmodiques et de terpinéol qui est lui antiseptique (poux, aseptie). On l'utilise notamment en cas de troubles neuropsychiques (troubles du sommeil, nervosité, fatigue, anxiété) pour ses

effets de sédatif léger et d'anxiolytique et en cas de dystonies neurosomatiques c'est-à-dire des dyspepsies d'origine nerveuse ou des ballonnements dus aux fermentations excessives.

Récemment, certains auteurs ont avancé une action oestrogénique (200) mais cela reste à confirmer, il faudra rester attentifs aux prochaines études.

#### Essais cliniques

Concernant les études cliniques, elles prouvent les propriétés anxiolytiques et antispasmodiques en massage principalement. Notamment en association comme vu précédemment avec la sauge sclarée (176,179) mais aussi seule. Il s'agit d'une petite étude sur 80 étudiantes ayant reçu un massage à la lavande puis un massage avec une huile placebo durant deux cycles menstruels consécutifs. Le niveau de douleur était mesuré 30 minutes après le massage et l'intensité de la douleur était significativement plus faible après un massage avec de l'huile essentielle de lavande qu'avec le placebo (201). Cependant toutes ces études restent de petite ampleur et ne permettent pas de tirer des conclusions robustes.

La lavande aurait aussi un léger effet analgésique et relaxant sous forme de bain (202,203) mais cela reste à prouver.

On l'utilise aussi sous forme d'inhalation pour limiter les syndromes prémenstruels. Une étude en prouve les effets sur 200 étudiantes, réparties en 2 groupes (lavande et placebo). Les participantes devaient sentir l'huile essentielle de lavande au cours des 3 premiers jours de menstruations 30 minutes par jour sur deux cycles menstruels. Les résultats montrent une diminution de la douleur dans le groupe inhalant la lavande (204). D'autres auteurs trouvent une conclusion similaire sur une étude 96 étudiantes (205). Ces études sont prometteuses, mais cela mériterait des approfondissements.

#### Posologies usuelles :

On la conseille en externe en massage avec l'huile essentielle pure ou diluée à 5% dans un véhicule (2 à 5 gouttes 3 fois par jour pour un adulte, 1 à 2 gouttes 3 fois par jour dès 6 ans). Une inhalation sèche peut également être proposée pour les troubles d'humeurs et les troubles du sommeil, qui peuvent notamment survenir durant le syndrome prémenstruel, avec 2 gouttes sur l'oreiller, les poignets ou le plexus solaire (206). La diffusion est également possible, à raison de 15 minutes par heure pour les adultes. Une utilisation possible également sous forme de bains relaxants avec quelques gouttes d'huiles essentielles (diluées dans du gel ou du lait) (180).

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

On la contre-indiquera en cas de terrains allergiques. Elle n'a pas d'effets indésirables sauf si mal utilisée, à long terme elle aura un effet anti-androgénique probable (207).

### 3.2.5. La menthe poivrée

#### Présentation botanique :

La menthe poivrée (*Mentha x piperita*), est une herbe vivace de la famille des lamiacées, aux feuilles opposées et aux fleurs rose violacé, dont on utilise les feuilles séchées et l'huile essentielle des sommités fleuries (figure 44).

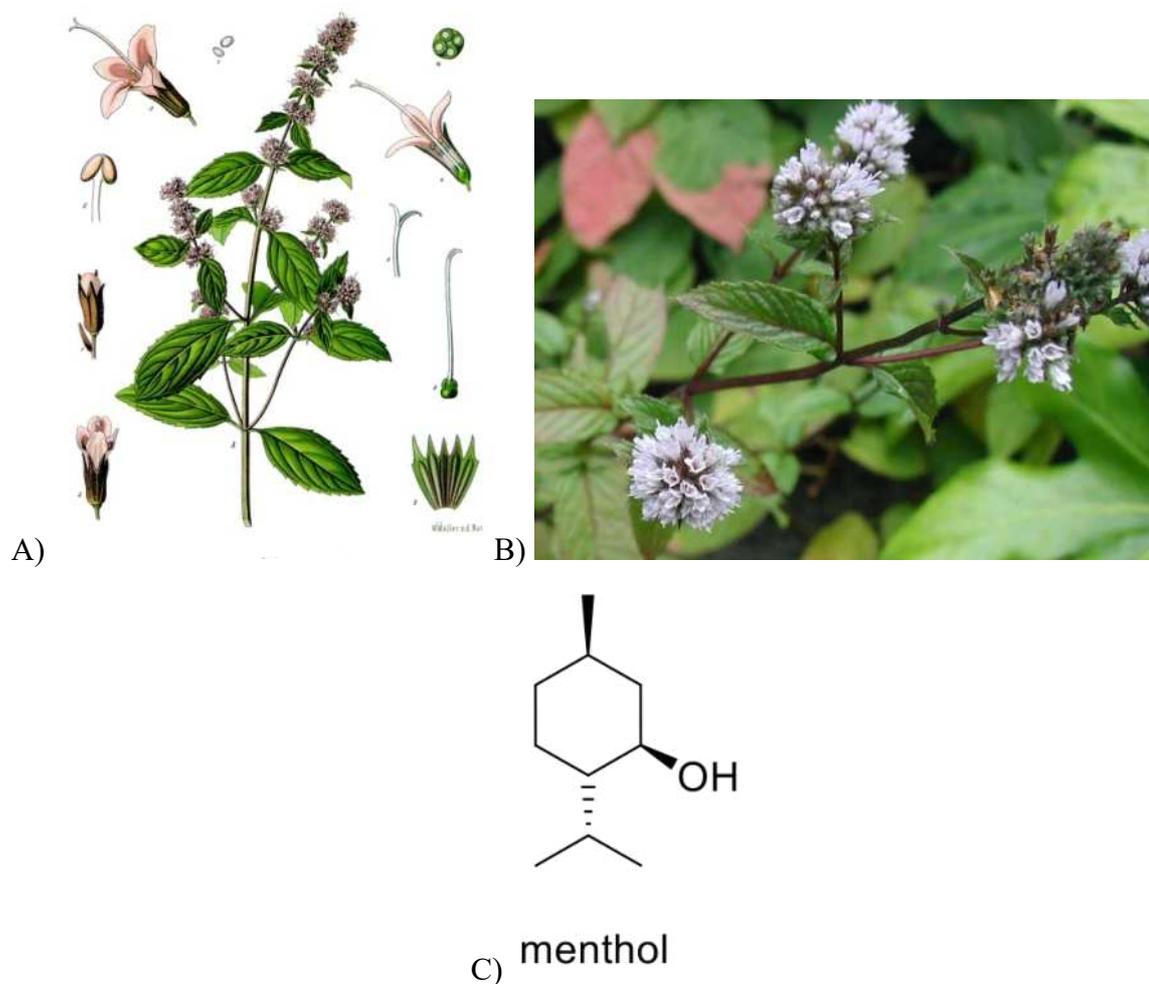


Figure 44 : A) Illustration botanique de *Mentha x piperita* (208) B) Photo de *Mentha x piperita* (208) C) Structure chimique du menthol

#### Composition chimique :

Dans l'huile essentielle de menthe poivrée on retrouve du menthol (30-55%) et ses dérivés (menthone, acétate menthyle, menthofurane, pulégone...).

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

Le menthol et ses dérivés sont antispasmodiques musculotropes et agonistes TRPM8 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily Melastatin member 8), une protéine jouant comme canal ionique sensible au froid. Ils provoquent donc la sensation de froid.

C'est une huile essentielle avec une forte propriété antalgique car antispasmodique mais également tonique, stimulante, anesthésiante, décongestionnante (209–211). De nombreuses études prouvent son action antispasmodique dans le syndrome du côlon irritable et la dyspepsie (209).

#### Essais cliniques :

Concernant les dysménorrhées, une étude en double aveugle sur 122 étudiantes souffrant de dysménorrhée primaire compare l'effet de la menthe poivrée et de l'acide méfénamique. Les étudiantes sont réparties en deux groupes aléatoirement. Le groupe 1 reçoit trois capsules d'huile essentielle de menthe poivrée une fois par jour pendant 3 jours après le début des règles du premier cycle, rien n'est donné lors du second cycle et lors du troisième cycle les étudiantes reçoivent 250 mg d'acide méfénamique toutes les 8 heures pendant 3 jours. Le groupe 2 reçoit la même combinaison mais dans l'ordre inverse. Les résultats montrent une diminution significative de l'intensité de la douleur dans les deux groupes par rapport à avant l'utilisation de la médication, mais sans différence entre la menthe poivrée et l'acide méfénamique. Concernant la durée de la douleur et la quantité de sang après utilisation de la médication, elles sont significativement inférieures dans les deux cas mais l'acide méfénamique réduit la durée de la douleur et la quantité de sang de façon plus significative que la menthe poivrée (211).

Compte tenu des nombreuses études prouvant son action antispasmodique et de la dernière étude évoquée, la menthe poivrée semble être un bon conseil dans le cas de douleurs pelviennes même si des études supplémentaires permettraient d'affirmer son efficacité dans ce cas.

#### Posologies usuelles :

L'huile essentielle est utilisée *per os* pour les spasmes et vomissements. On conseille 1 goutte 3 fois par jour pendant 1 semaine à partir de 12 ans. En externe, il faut diluer à environ 10% (180).

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

Certaines contre-indications sont à prendre en compte, elle est à déconseiller en cas de lithiase biliaire, de fibrillation cardiaque, chez les enfants de moins de 7 ans (bronchospasmes et spasmes laryngés) si prise *per os*, et en cas d'hypersensibilité en usage externe. Les effets indésirables pouvant survenir sont des irritations cutanées, des apnées du sommeil chez les enfants et des brûlures d'estomac. Elle est totalement contre-indiquée également en cas d'épilepsie ou d'asthme car sa richesse en menthol peut provoquer des spasmes de la glotte avec risque d'étouffement, on ne l'appliquera donc jamais au niveau du visage, près des yeux et de la bouche. Elle sera à prendre sous forme de capsules gastro-résistantes (pour une meilleure tolérance gastrique) à prendre 30 minutes avant ou 2h après le repas chez les personnes chez qui cette huile entraîne des brûlures ou reflux.

Il faudra également être vigilant en cas de prise concomitante de xarelto, eliquis, inhibiteurs de tyrosine kinase, immunosuppresseurs tels que ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus ; sildénafil, tadalafil, vardénafil, ergotamine, amiodarone, midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone et chez les personnes polymédicamentées. En effet l'huile essentielle de menthe poivrée pourrait inhiber le cytochrome CYP3A4, entraînant une augmentation des doses de ces médicaments métabolisés par cette enzyme (212).

### 3.2.6. Le petit grain bigaradier

#### Présentation botanique :

Le petit grain bigaradier ou orange amère (*Citrus aurantium*), de la famille des rutacées est une plante dont on utilise les feuilles (figure 45).

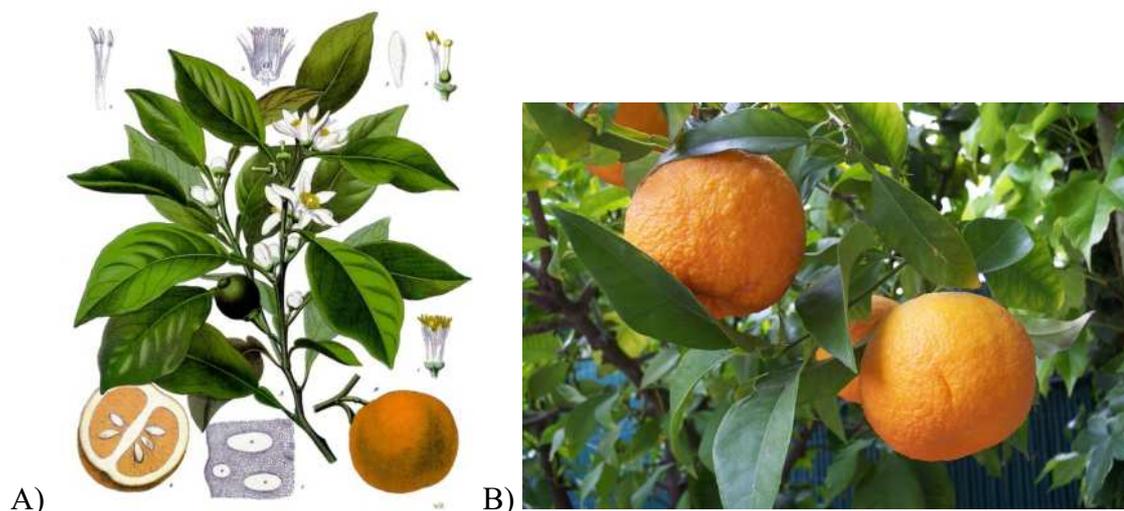


Figure 45 : A) Illustration botanique de *Citrus aurantium* (213), B) Photo de *Citrus aurantium* (213)

#### Composition chimique :

Les feuilles du petit grain bigaradier contiennent principalement de l'acétate de linalyle (environ 40-50%) et du linalol (environ 20-30%) (figure 43) (214).

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

L'acétate de linalyle (ester terpénique) et le linalol (alcool terpénique) ont des propriétés antispasmodiques mais également antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires, en plus d'un effet légèrement sédatif. Concernant son activité antispasmodique, on l'utilisera en cas de spasmes et crampes digestives ou musculaires, maux de ventre d'origine nerveuse (stress), ou dans notre cas, dysménorrhées même si c'est une des propriétés les moins prouvées (que des études de petite ampleur et en association avec d'autres huiles essentielles). L'activité anti-inflammatoire est, elle, mise en évidence dans plusieurs études, en démontrant notamment une diminution du ratio  $\text{PGF}_2/\text{PGE}_2$ , intéressant dans la dysménorrhée (215–217). Son effet légèrement sédatif permettra également de calmer le syndrome prémenstruel si la patiente présente des troubles de l'humeur.

#### Essais cliniques :

Une étude de 2021 *in vitro* et *in vivo* (rats), conclut que l'huile essentielle de petit grain bigaradier diminue l'intensité et la fréquence des contractions, et réduit le taux de  $\text{PGF}_2$  ce qui

en fait une huile très intéressante pour les dysménorrhées (216). Un essai en double aveugle sur 62 étudiantes a également été réalisé mais en inhalation. Les étudiantes sont divisées en deux groupes. Le groupe 1 réalise deux inhalations d'huile essentielle de petit grain bigaradier de 5 minutes par jour pendant 5 jours et cela sur deux cycles consécutifs lors de la phase lutéale. L'étude conclue que l'huile essentielle permet de diminuer les symptômes de syndrome prémenstruel et particulièrement les symptômes psychiques (215).

Ces études semblent prometteuses mais nécessitent de nouvelles recherches, avec une utilisation en massage et par voie orale notamment, sur de plus grandes populations.

#### Posologies usuelles :

On le conseille en application locale à raison de 2 gouttes dans un véhicule (dilution 10%) en massage plusieurs fois par jour sur le bas du ventre, ou 2 gouttes par voie orale (1 si mineure) sur un comprimé neutre, à renouveler jusqu'à 3 fois par jour si douleurs, 5 jour sur 7 (180).

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

Il n'y a pas de contre-indications particulières, elle est tout de même déconseillée aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 7 ans. On préférera la conserver au réfrigérateur pour éviter l'oxydation. Elle est très légèrement photo-sensibilisante, on ne l'appliquera donc pas avant une exposition au soleil (218).

### 3.2.7. L'achillée millefeuille

#### Présentation botanique :

L'achillée millefeuille a déjà été présentée dans le chapitre phytothérapie (cf. § 3.1.1.2).

#### Composition chimique :

L'huile essentielle contient notamment des monoterpènes (15 à 30 %) (sabinène, pinène, etc.), des sesquiterpènes (12 à 18%) (chamazulène, etc.) ou encore des cétones (6 à 18%).

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

On utilise également son huile essentielle en usage externe pour son pouvoir anti-inflammatoire via le chamazulène principalement, anti-inflammatoire par inhibition de la cyclooxygénase-2 et par inhibition de la synthèse de leucotriènes. Son action anti-inflammatoire est prouvée par plusieurs études réalisées *in vitro* (219–221).

#### Essais cliniques :

Cependant, aucune étude n'a été réalisée dans le contexte de dysménorrhées, ce qui serait nécessaire pour en prouver l'utilité dans ce cadre.

#### Posologies usuelles :

On l'utilise en application locale en massant, 2 gouttes diluées dans une huile végétale ou crème pour le corps, deux à trois fois par jour (180).

#### Précautions d'emploi et contre-indications :

Elle contient de la thuyone, qui à forte dose, peut présenter des risques abortifs et de neurotoxicité, elle est contre-indiquée pour les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les personnes à tendance épileptique.

### 3.2.8. L'eucalyptus citronné

#### Présentation botanique :

L'eucalyptus citronné (*Corymbia citriodora*), est une espèce du genre *Corymbia*. Il s'agit d'un grand arbre de 50 mètres de haut dont le feuillage dégage une odeur citronnée. Il était précédemment classé parmi les Eucalyptus d'où son nom vernaculaire. On extrait des feuilles et des rameaux l'huile essentielle (figure 46).

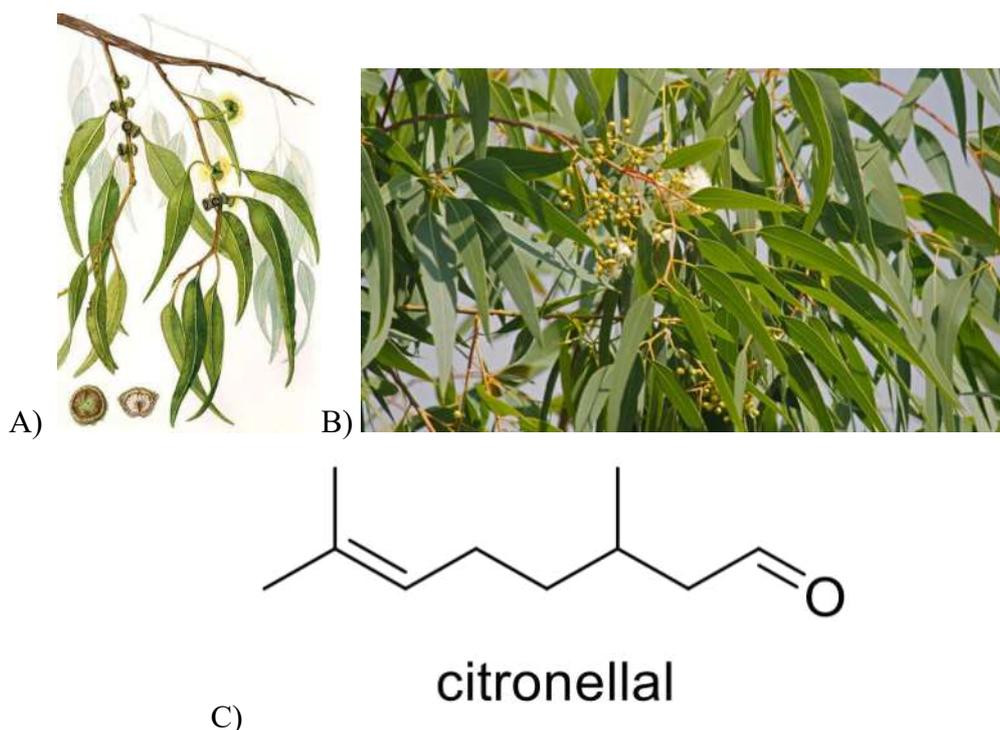


Figure 46 : A) Illustration botanique de *Corymbia citriodora* (222) B) Photo de *Corymbia citriodora* (222) C) Structure chimique du citronellal

#### Composition chimique :

Il est composé principalement d'aldéhydes à 70 à 80% (dont le citronellal) mais aussi d'eucalyptol (3 %) et de géraniol (223).

#### Mécanisme d'action, activités décrites et intérêt dans les dysménorrhées :

L'eucalyptus citronné est un anti-inflammatoire puissant dû notamment au citronellal (224) ainsi qu'un antalgique et un relaxant, cela est prouvé dans plusieurs études mais le mécanisme d'action n'est pas clair. Une étude démontre bien son action anti-inflammatoire et antalgique sur des rats et souris (225–227).

#### Essais cliniques :

Ces études sont prometteuses et l'huile essentielle d'eucalyptus citronné est déjà très largement utilisée pour ses actions anti-inflammatoire et antalgiques. Il faudrait néanmoins des études supplémentaires pour affirmer son efficacité dans le cadre de douleurs pelviennes.

Posologies usuelles :

On l'utilisera par voie orale à raison de 2 gouttes 3 fois par jour sur un comprimé neutre ou en voie locale 5 gouttes diluées dans 1 cuillère à café d'un véhicule 3 fois par jour en massage (228).

Précautions d'emploi et contre-indications :

Il n'y a pas de contre-indications particulières, elle est tout de même déconseillée aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 7 ans. Il faudra bien tester cette huile essentielle dans le creux du coude car elle peut être irritante.

### 3.2.9. Les huiles végétales

Les huiles végétales ont également à elles seules des propriétés particulières. Elles ont traditionnellement chacune leur spécificité, même si peu d'études confirment ces indications.

Les huiles de la ménopause et du syndrome prémenstruel sont l'huile de bourrache (229) et l'huile d'onagre, principalement anti-inflammatoires (103,230). Les huiles anti-inflammatoires et antalgiques sont les huiles d'arnica (231,232), de calendula (233), de calophylle inophyle (234,235), de millepertuis (photo-sensibilisante)(236) et de nigelle (237,238). Elles sont riches en acides gras poly-insaturés tels que l'acide linoléique (responsable de la cohésion des cellules de la peau), l'acide  $\alpha$ -linoléique (anti-inflammatoire, responsable du maintien de la bonne qualité du film hydrolipidique), l'acide  $\gamma$ -linoléique (anti-inflammatoire et action anti-oestrogénique). Ce sont des huiles que l'on peut appliquer seules en massage.

Toutefois, les huiles végétales sont également de très bons véhicules pour les huiles essentielles, pour une pénétration rapide on choisira plutôt l'huile de jojoba, de macadamia, de nigelle, de calophylle, de noisette, de noyau d'abricot, ou encore celles de calendula, amande douce, bourrache, onagre, qui sont à pénétration moyennement rapide (180).

### 3.2.10. Conclusion sur les huiles essentielles

Finalement, beaucoup d'huiles essentielles sont utilisées traditionnellement depuis des années et dans le monde entier pour soigner ce type de maux gynécologiques. Beaucoup d'études ont été réalisées et leurs actions sont prouvées, même si le mécanisme d'action n'est pas toujours identifié. Il faudrait cependant d'avantage d'études dans ce contexte précis de dysménorrhées. On peut conseiller en première intention une association de sauge sclarée pour son action hormonale ainsi que de basilic tropical qui est un antispasmodique puissant, sauf si contre-indications.

Toutes ont été présentées séparément, il est possible également de réaliser des préparations alliant plusieurs huiles essentielles, notamment grâce aux nouvelles monographies de l'ANSM permettant la préparation de mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale et cutanée en tant que préparations officinales (239,240).

	Action hormonale	Action anti-inflammatoire	Action antispasmodique	Action antalgique	Action sédatrice
Sauge sclarée	X +	X	X		
Basilic tropical		X	X ++	X	X
Estragon			X +		
Lavande vraie			X		X
Menthe poivrée			X	X	
Petit grain bigaradier		X	(X)		X
Achillée millefeuille		X			
Eucalyptus citronné		X			

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des actions des principales huiles essentielles utilisées lors de dysménorrhées

### 3.3. Nutrition

#### 3.3.1. Le magnésium et la vitamine B6

Le magnésium est un sel minéral clé qui participe à plus de trois cents réactions chimiques dans l'organisme. Le magnésium contenu dans le corps se trouve à 50% dans les os et les dents, 25% dans les muscles, les 25% restants sont répartis dans le reste du corps. Il intervient dans la production d'énergie à l'intérieur des cellules et il est indispensable à la transmission de l'influx nerveux et à la relaxation musculaire après la contraction. En 2012, les autorités de santé européennes (EFSA ou European Food Safety Authority et la Commission européenne) se sont prononcées sur plusieurs allégations santé des aliments et des compléments alimentaires contenant du magnésium. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits pouvaient prétendre contribuer notamment au métabolisme énergétique normal, au fonctionnement normal du système nerveux et des muscles, au fonctionnement psychique normal, à la réduction de la fatigue, à la condition que ces produits contiennent au moins 56 mg de magnésium pour 100 g ou 100 ml de produit total ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion (241).

De plus, notre mode de vie actuel où le stress est très présent, entraîne une fuite de magnésium ainsi que notre alimentation faible en nutriments ne permettent pas d'avoir des réserves suffisantes et selon l'étude Suvimax 75% de la population française serait carencée en magnésium (242).

Concernant les dysménorrhées en particulier, plusieurs études montrent un effet probable cependant des études supplémentaires sont nécessaires (243–248).

Une étude non contrôlée par placebo montre notamment une diminution de la douleur après 3 mois de traitement avec 200 mg de citrate de magnésium journalier (249).

Le magnésium réduirait l'affect négatif (dépression, anxiété, irritabilité) et en augmenterait le confort global. En effet, le magnésium contribue à relaxer les muscles, notamment utérins, une carence entrainera donc des crampes spasmodiques douloureuses durant les règles. Bien que non clairement prouvé, les mécanismes les plus suspectés dans ce contexte sont l'activité antagoniste sur les canaux calciques ou l'inhibition de la biosynthèse des PGF<sub>2</sub> (250).

L'Apport Nutritionnel Conseillé (ANC) est de 6 mg/kg/j pour l'adulte, donc environ 320 mg par jour chez une femme et jusqu'à 400 mg par jour chez les adolescentes.

Le magnésium est présent en quantité intéressante dans le chocolat et le cacao, les légumes secs, les céréales complètes, les fruits à coque, les graines (potirons, tournesol, sésame), les légumes à feuilles vert foncé (épinards, artichauts), la levure de bière, le germe de blé et certaines eaux minérales telles que l’Hépar ou la Rozana, par exemple (78).

Certaines formes de magnésium sont à privilégier pour une meilleure biodisponibilité, elles sont répertoriées dans le tableau ci-après (251).

<b>Sels organiques ou formes chélatées</b>	<b>Sels inorganiques</b>
Meilleure biodisponibilité et meilleure tolérance	Biodisponibilité faible et moins bonne tolérance (diarrhées, douleurs)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- citrate (forme la plus biodisponible),</li> <li>- glycérophosphate</li> <li>- malate,</li> <li>- bisglycinate</li> <li>- taurinate</li> <li>- pidolate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chlorure</li> <li>- oxyde</li> <li>- hydroxyde</li> <li>- magnésium marin (mélange de sels inorganiques)</li> </ul>

Tableau 3 : Classement des sels de magnésium selon leur origine et leur biodisponibilité

Les compléments à base de magnésium existent sous forme de comprimés, de sachets ou d’ampoules. On le retrouve souvent avec la vitamine B6 ou la taurine, des cofacteurs qui permettent une meilleure assimilation. On pourra le prendre en cure sur 3 mois avec une pause d’un mois minimum entre chaque cure ou alors 3 semaines par mois. On privilégiera les prises durant le repas.

Certaines précautions seront tout de même à prendre avec le magnésium. Les personnes souffrant d’insuffisance rénale ont une contre-indication absolue à prendre des compléments riches en magnésium, mais également les personnes souffrant de myasthénie.

Il faut également savoir que son principal effet indésirable est la diarrhée. Cet effet laxatif peut être évité en prenant moins de 300 mg par jour, pendant un repas, et en choisissant des sels réputés moins laxatifs.

Le magnésium ne doit pas être pris en même temps que les antibiotiques de la famille des cyclines et des quinolones, et que les biphosphonates pour ne pas diminuer leur absorption (241). On essayera également de ne pas le prendre en même temps que le fer, le fluor et le

calcium pour éviter la compétition même s'il n'y a pas de consensus scientifique, et pour permettre la meilleure assimilation de chacun des éléments.

La vitamine B6 favorise l'action du magnésium. Elle est également appelée pyridoxine et est une vitamine hydrosoluble. Des études suggèrent un soulagement après la prise quotidienne de 50 à 100 mg de vitamine B6, elle aurait un rôle dans l'irritation durant le syndrome prémenstruel mais pas sur les dysménorrhées en tant que telles. De plus, compte tenu de sa neurotoxicité potentielle, les recommandations sanitaires relatives aux nutriments limitent sa teneur maximale à 12,5 mg dans les compléments alimentaires. Au-delà, un avis médical est préférable. On la retrouve dans les bananes, les noix ou encore le riz complet (252).

### 3.3.2. Le calcium

Le calcium est le sel minéral le plus présent dans l'organisme : un corps humain en contient plus d'un kilo dont 99 % se trouve dans les os et dans les dents où il contribue à leur solidité. Le reste intervient dans de nombreuses fonctions dont la contraction musculaire, le passage de l'influx nerveux, la coagulation sanguine, la sécrétion d'hormones ou l'activation d'enzymes.

En 2012, les autorités de santé européennes ont tranché sur les allégations santé des aliments et compléments alimentaires contenant du calcium. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre notamment contribuer au fonctionnement musculaire ou nerveux (253).

De faibles niveaux de calcium entraîneraient une augmentation de la contraction des muscles utérins et pourraient donc provoquer des douleurs après une diminution du débit sanguin utérin. De plus, de faibles niveaux de vitamine D peuvent augmenter la dysménorrhée primaire en augmentant la production de prostaglandines ou en réduisant l'absorption intestinale du calcium.

On peut noter un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo a été mené sur des étudiantes âgées de 18 à 32 ans atteintes de dysménorrhée primaire et de carence en vitamine D (25 [OH]D < 30 ng/mL). Les participants (n = 116) ont reçu soit 50 000 UI de vitamine D3 (cholécalférol) soit des gélules de placebo sur une base hebdomadaire pendant huit semaines consécutives. Les critères de jugement étaient l'intensité de la douleur (cotée de 0 à 10), le nombre de jours de douleur, le nombre d'antalgiques consommés (par jour) et la gravité des symptômes systémiques (fatigue, maux de tête, nausées/vomissements et diarrhée ; score total de 0 à 12). Par rapport au départ, les participants ayant reçu de la vitamine D ont connu des réductions significatives de l'intensité de la douleur (-1,0 et -1,5 score aux semaines 4 et 8), du nombre de jours de douleur (-1,0 jour aux semaines 4 et 8), du nombre d'analgésiques consommés (-1,0 aux semaines 4 et 8) et de la gravité des symptômes systémiques (-1,0 score aux semaines 4 et 8). Aucune amélioration significative n'a été observée dans le groupe placebo en termes de résultats. La supplémentation en vitamine D chez les femmes atteintes de dysménorrhée primaire et carencées en vitamine D pourrait améliorer les symptômes systémiques, réduire l'intensité de la douleur, réduire le nombre de jours de douleur et réduire le nombre de prise d'antalgiques.

Cependant ces études restent de petite envergure et montrent un faible niveau de preuve (254–257).

Les Apports Journaliers Recommandés (AJR) en calcium sont de 1000 mg chez les 19-23 ans et 950 mg chez les plus de 24 ans. À long terme, des apports excessifs en calcium peuvent conduire, chez des sujets sensibles, à une hypercalciurie, donc à une lithiase urinaire et à une néphrocalcinose, risque pouvant être accru en cas d'hypervitaminose D. En 2003, la Société Chimique de France a fixé une limite de sécurité de 2500 mg/jour.

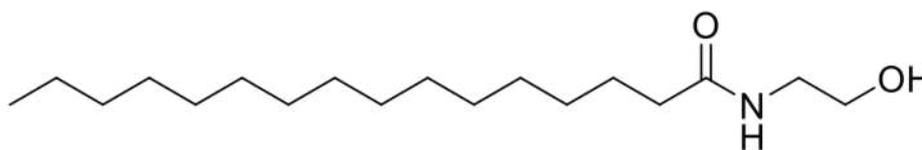
Il faut tout de même savoir que selon les données de consommation, les apports de la population française couvrent bien les besoins moyens. Il faudra surtout faire attention à certains groupes de population tels que les végétaliens ou les personnes ayant exclus les produits lactés de leur alimentation.

On en retrouve évidemment dans les produits laitiers mais également dans les fromages, les légumes-feuilles et choux, les fruits secs et quelques eaux minérales (258). La biodisponibilité du lait, des produits laitiers et des eaux minérales reste quand même bien supérieure (30 à 40% du calcium est absorbé) à celle des aliments d'origine végétale, limitée par la présence de substances se liant au calcium tels que les oxalates (retrouvés dans la betterave, la rhubarbe, les épinards). Il faut également savoir que certains aliments provoquent une fuite de calcium par voie urinaire : la caféine (café, thé, sodas), l'excès de protéines (viandes, poissons,...), l'excès de sel et d'alcool (251).

Dans la mesure où le calcium diminue l'absorption de certains médicaments (cyclines, quinolones, hormones thyroïdiennes), un intervalle de 3 heures est recommandé entre la prise de calcium et de ces médicaments.

### 3.3.3. Le PEA (Palmitoléthanolamide)

Le palmitoléthanolamide est un amide d'acide gras saturé à longue chaîne. Il fait partie du système endocannabinoïde (figure 47).



Palmitoylethanolamide

Figure 47 : Structure chimique du PEA

Il se retrouve en très faible quantité dans notre alimentation, notamment dans les œufs, le soja, le lait et certaines huiles végétales. Il est également produit par l'organisme. En effet, le PEA est un médiateur lipidique naturel de l'inflammation, de l'allergie, de l'infection, et de la douleur. Il possède des propriétés analgésiques, neuroprotectrices, immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Il agit en diminuant l'activation des mastocytes et leur dégranulation, il stoppe également l'expression et l'activité des gènes pro-inflammatoires ainsi que la production de substances inflammatoires. Il réduit aussi l'activité du gène FAAH (fatty acid amid hydrolase), un gène dégradant l'anandamide, ce qui favorise donc son activité, et permet de calmer la douleur en activant les récepteurs cannabinoïdes qui modulent la douleur (259). Il est produit en réponse à un stress. Certains auteurs affirmaient que c'était le ligand endogène des récepteurs CB2 bien que d'autres évoquent le fait maintenant qu'il n'agisse ni sur CB1 ni sur CB2 et serait un endocannabinoïde-like (cf. § 2.2.1). Les connaissances restent donc encore limitées sur cette molécule. Dans tous les cas, il n'a pas d'effet psychotrope, il est donc sans accoutumance ou effets indésirables (260).

Sa production diminue très significativement avec l'âge, or si notre corps ne synthétise pas suffisamment de PEA, l'inflammation peut dépasser les limites physiologiques et créer des douleurs. Dans ce cas une supplémentation serait nécessaire pour réduire ces troubles. De plus, c'est une molécule généralement bien tolérée. Elle est dégradée naturellement par l'organisme. Il n'y a donc pas de risque de surdosage ou d'effets secondaires si on respecte la dose journalière conseillée.

La dernière étude en date, réalisée sur 1500 personnes, montre une diminution significative de la douleur chronique et neuropathique grâce au PEA (261). Des études cliniques ont montré

que l'administration des doses allant de 600 à 1200 mg de PEA était efficace sur un large éventail de troubles douloureux chroniques, notamment la neuropathie diabétique périphérique, les lombalgies, les douleurs pelviennes, les douleurs articulaires inflammatoires et la migraine (262). Une étude montre que la prise de PEA (400 mg, associé à 40 mg de resvératrol), pendant 10 jours réduisait considérablement des douleurs pelviennes, sans effet indésirable (263). D'autres auteurs concluent également à une réduction de la douleur menstruelle grâce au PEA en association avec du resvératrol (264)(265).

### 3.3.4. La vitamine E

La vitamine E est une vitamine liposoluble. Elle recouvre un ensemble de huit molécules organiques, quatre tocophérols et quatre tocotriénols. La forme la plus active biologiquement est l' $\alpha$ -tocophérol. La vitamine E joue un très grand rôle anti-oxydant. Ce qui lui permet notamment de prévenir la peroxydation des phospholipides, et donc la formation d'acide arachidonique et par conséquent de limiter la conversion en prostaglandines, ce qui est intéressant dans le cadre de dysménorrhées.

Plusieurs articles prouvent un effet probable dans la réduction de la douleur durant les menstruations, certains prouvent même un effet égal à celui de plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cependant, des études supplémentaires restent nécessaires (266–270).

On peut notamment noter un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo ayant pour objectif d'étudier l'effet de la vitamine E dans le traitement de la dysménorrhée. Il est mené sur 278 étudiantes souffrant de dysménorrhée primaire. Les participantes ont reçu 200 unités de vitamine E ou un placebo deux fois par jour, en commençant deux jours avant le début prévu des menstruations et en continuant pendant les trois premiers jours de saignement. Le traitement a été poursuivi pendant quatre menstruations consécutives. Les critères évalués étaient l'intensité et la durée de la douleur, ainsi que la quantité de sang menstruel perdu, à deux et quatre mois. Une échelle visuelle analogique a été utilisée pour enregistrer la douleur, et un graphique validé d'évaluation de la perte de sang (PBLAC ou Pictorial Blood Loss Assessment Chart) pour mesurer la perte menstruelle. Dans le groupe vitamine E, l'intensité de la douleur était plus faible deux mois (score EVA médian 3 vs 5) et à quatre mois (0,5 vs 6), la durée de la douleur était plus courte à deux mois (moyenne 4,2 heures vs 15) et à quatre mois (1,6 heures vs 17 heures), et la perte de sang évaluée par le score PBLAC était plus faible à deux mois (54 vs 70) et à quatre mois (46 vs 70) (270).

Un aussi essai, réalisé dans les mêmes conditions mais sur 60 participantes durant trois cycles, et seulement sur l'intensité et la durée de la douleur a trouvé les mêmes résultats (266).

Un autre essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo a été effectué sur 100 étudiantes souffrant de dysménorrhée primaire. Les participantes ont reçu 500 unités de vitamine E ou un placebo par jour, en commençant deux jours avant le début prévu des menstruations et en continuant pendant les trois premiers jours de saignement. Le traitement a été poursuivi pendant deux menstruations consécutives. Le critère évalué était l'intensité de la douleur. L'intensité se retrouvait réduite dans les deux groupes mais était significativement plus faible dans le groupe avec la vitamine E (271).

Les doses étudiées vont de 150 à 500 UI par jour. La prise de vitamine E semble sans effet indésirable. À très forte dose, on pourrait tout de même retrouver de la fatigue, des troubles digestifs, des douleurs aux seins ainsi que des troubles émotionnels.

Elle est déconseillée chez les patients sous fluidifiant sanguin, ayant un antécédant d'accident vasculaire cérébral ou chez les patients ayant un ulcère digestif de par ses propriétés anti-coagulantes. De plus, la prise de vitamine E devra être interrompue un mois avant si une intervention chirurgicale est prévue. Une étude australienne de 2014 a mis en garde les personnes présentant une hypertension artérielle contre la prise de vitamine E. En effet, lors de la prise de 500 mg/jour de vitamine E, la tension artérielle des personnes hypertendues a augmenté.

On peut la retrouver sous forme de comprimés, capsules molles ou huileuses. Les apports nutritionnels conseillés sont de 12 UI (12 mg) par jour chez un adulte (272).

Étant liposoluble, la vitamine E se retrouve principalement dans les huiles végétales (de tournesol, de germe de blé, d'olive, de colza...) et les oléagineux (graines de tournesol, pignons de pin, noisettes, amandes, noix). Mais aussi, plus faiblement, dans les avocats, les sardines en conserve, les asperges ou encore les épinards.

Étant donné l'état des connaissances actuelles, il reste préférable de conseiller les aliments riches en vitamine E et non des compléments alimentaires.

### 3.3.5. Le zinc

Le zinc est un métal indispensable à l'action de centaines d'enzymes. Le zinc va permettre notamment de favoriser l'ovulation, pas seulement nécessaire pour tomber enceinte mais également pour avoir un cycle harmonieux, limiter l'inflammation et équilibrer les hormones masculines.

Plusieurs petites études montrent donc son intérêt dans la dysménorrhée, il faudra tout de même attendre des études supplémentaires et de plus grande ampleur pour confirmer son efficacité dans cette indication (273–279).

Parmi elles, un essai contrôlé randomisé et en double aveugle a été mené auprès de 66 étudiants souffrant de dysménorrhée primaire avec pour objectif d'étudier le zinc dans la dysménorrhée et le syndrome prémenstruel. Les participants ont été répartis au hasard en groupes expérimentaux et témoins. Le groupe expérimental a reçu des suppléments de zinc par voie orale (50 mg) deux fois par jour pendant quatre jours avant le début des règles et le groupe témoin a reçu un placebo. L'étude conclut à une diminution de la gravité de la dysménorrhée et des saignements menstruels dans le groupe expérimental, contrairement au groupe témoin. Le groupe expérimental a connu une fréquence plus faible de certains symptômes prémenstruels tels que maux de tête, vertiges, douleurs musculaires, incapacité à accomplir les activités quotidiennes et faiblesse générale ; cependant, ces changements étaient insignifiants dans le groupe témoin. Des taux plus faibles d'utilisation de médicaments pour améliorer la dysménorrhée et ses effets secondaires ont été rapportés dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin. De plus, le groupe expérimental avait une moindre tendance à utiliser la thérapie (276).

Une autre étude non contrôlée par placebo a été réalisée sur 37 patientes souffrant de douleurs menstruelles. Les participantes ont reçu 30 mg de zinc par jour (répartis en deux doses), 2 jours avant la menstruation jusqu'à son arrêt, pendant deux à trois mois. Le score moyen de douleur était plus élevé avant la supplémentation en zinc ( $4,92 \pm 1,80$  ; douleur modérée) et le score diminue de façon statistiquement significative sur trois mois de supplémentation en zinc pour aboutir à un score moyen de  $2,7 \pm 2,03$  (douleur modérée) (274).

Une autre étude s'intéresse elle à l'efficacité de la supplémentation en zinc dans le traitement de la dysménorrhée primaire en association avec un antalgique. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle mené sur 200 participantes.

Le groupe test a reçu des capsules de sulfate de zinc à 220 mg une fois par jour et des capsules d'acide méfénamique à 250 mg trois fois par jour. Le groupe témoin a reçu un médicament

placebo et la même concentration et la même dose d'acide méfénamique. Après trois mois de traitement, les changements dans l'incidence de la dysménorrhée et le degré de douleur ont été mesurés dans les deux groupes. Le score moyen de douleur avant l'administration de zinc et d'acide méfénamique dans le groupe d'intervention était de  $5,3 \pm 1,8$  et après traitement de  $1,2 \pm 1,9$ . Dans le groupe témoin, le score moyen de douleur avant l'administration d'acide méfénamique et de placebo était de  $5,8 \pm 2,1$  et après traitement de  $2,9 \pm 2,6$ . La différence des niveaux de douleur avant et après le traitement dans le groupe d'intervention était de  $4,1 \pm 2,8$  et dans le groupe témoin de  $2,9 \pm 1,7$ . Il est également constaté que 64 % du groupe de test et 33 % du groupe témoin n'ont pas présenté de dysménorrhée après le traitement (278).

Les apports nutritionnels conseillés sont de 11 mg chez les hommes et femmes enceintes, et de 8 mg chez les femmes (280). Les apports en zinc peuvent se faire via les produits animaux, notamment avec la viande blanche et la volaille, ou encore avec les graines de lin, de courge, l'huile de lin, l'avoine, les noix de cajou et les céréales complètes mais aussi avec des fruits de mer comme les huîtres.

Peu d'effets indésirables sont rapportés, on peut retrouver des maux de tête et un goût métallique dans la bouche. Les compléments alimentaires de zinc doivent être ingérés à distance (2h) du repas, du fer, des antibiotiques de la famille des cyclines et des quinolones, et des biphosphonates pour ne pas diminuer leur absorption (280).

### 3.3.6. Conclusion

Il semble difficile de conseiller des nutriments précisément dans ce contexte de dysménorrhées aux vues des études réalisées. En effet, les effets semblent probables mais des études supplémentaires sont nécessaires. Une cure de magnésium pourra tout de même être conseillée car son action antispasmodique est clairement démontrée, même si elle est moins prouvée pour les douleurs pelviennes précisément.

Dans tous les cas, il sera tout de même bénéfique de conseiller une alimentation diversifiée et riches en ces différentes vitamines et minéraux, nous y reviendrons au chapitre des conseils hygiéno-diététiques.

Le PEA semble également prometteur comme anti-douleur, il faudra suivre de près les prochaines publications concernant son utilisation dans ce contexte.

	<b>Action supposée dans la dysménorrhée</b>
<b>Magnésium</b>	Diminution des spasmes
<b>Calcium</b>	Diminution des spasmes
<b>PEA</b>	Diminution de l'inflammation et de la douleur
<b>Vitamine E</b>	Anti-oxydant, réduction des prostaglandines
<b>Zinc</b>	Action hormonale

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de l'action supposée des différents éléments nutritifs dans la dysménorrhée

### 3.4. Compléments alimentaires

Chaque nutriment et plante (phytothérapie, aromathérapie) a été détaillé auparavant et l'on peut évidemment les conseiller seuls, ou en association.

Concrètement, à l'officine, nous nous retrouvons souvent également avec des compléments alimentaires comprenant déjà plusieurs de ces éléments en mélange afin de faciliter la prise, la compréhension et donc l'observance du traitement par la patiente, si celle-ci cherche une solution pratique et simple. Nous en détaillerons ci-après quelques exemples.

### 3.4.1. « Règles douloureuses » de Naturactive (Pierre Fabre)

Le complément alimentaire « Règles douloureuses » contient pour 3 gélules : 270 mg d'extrait sec concentré de Grande camomille et 500 mg d'extrait sec concentré d'Achillée millefeuille (281).

La grande camomille (*Tanacetum parthenium*) est une plante de la famille des astéracées, riche en parthénolide, surtout utilisée en tant qu'anti-migraineux, grâce à ses propriétés inhibitrices de la libération de sérotonine, antagoniste 5HT<sub>2A</sub> dont les effets sont reconnus. Elle aurait une action antispasmodique sur les muscles lisses et une action anti-inflammatoire mais qui reste à prouver (282,283). L'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*) vue précédemment est, elle, une plante à visée progestative dont l'effet reste à prouver également.

Concernant la posologie, la veille ou le premier jour des règles, une gélule est à prendre avec un verre d'eau. Pendant les règles, il est possible de prendre 1 à 3 gélules par jour selon l'intensité de l'inconfort.

Ce complément est à conseiller à partir de 15 ans, il est déconseillé aux femmes enceintes, à celles sous anti-coagulant ou anti-agrégant plaquettaires ou celles allergiques aux astéracées.

Les quantités sont satisfaisantes, de plus ces deux plantes ont deux mécanismes d'action différents, elles sont donc complémentaires. Il conviendra d'autant plus aux patientes ayant des douleurs pelviennes associées à des migraines cataméniales. La posologie sur 1 ou 2 jours semble tout de même faible pour rétablir un véritable équilibre hormonal. De plus, peu d'études prouvent l'effet de ces plantes dans les douleurs pelviennes menstruelles dont l'usage est plutôt traditionnel.



Figure 48 : Complément "Règles douloureuses" de Naturactive (281)

### 3.4.2. « Feminabiane Endo'Calm » de Pilèje

Le complément alimentaire « Feminabiane Endo'Calm » de Pilèje contient du PEA (150 mg par comprimé), de l'extrait d'ortie (100 mg par comprimé) et de l'extrait d'alchémille (12,5 mg par comprimé) ainsi que 3 souches microbiotiques dosées à 1 milliard UFC par gélule : *Lactobacillus gasseri* LA806, *Lactobacillus acidophilus* LA807 et *Streptococcus thermophilus* LA902 (284).

L'action de l'alchémille et du PEA sont complémentaires. L'ortie serait riche en fer et permettrait de combler une éventuelle anémie due aux règles. *Lactobacillus gasseri* serait la souche à favoriser dans les dysménorrhées cependant cela reste à prouver (285).

Le comprimé contient le PEA ainsi que les extraits de plantes tandis que la gélule contient les souches microbiotiques. La posologie est de 2 comprimés et 1 gélule par jour à avaler avec un verre d'eau, de préférence avant un repas durant 3 mois. Il est à conseiller à partir de la puberté et déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante.

Sa composition en fait un complément alimentaire complet, les quantités et posologies semblent cohérentes pour calmer les douleurs (PEA) et réguler le cycle sur un plus long terme (Alchémille).



Figure 49 : Complément "Feminabiane Endo'Calm" de Pilèje (284)

### 3.4.3. « Feminabiane SPM » de Pilèje

Le complément alimentaire « Feminabiane SPM » contient de l'huile vierge de bourrache (210 mg par gélule donc 840 pour 4 gélules), de l'huile vierge d'onagre (204 mg par gélule donc 816 pour 4 gélules) dont l'acide gamma-linolénique (54 mg par gélule donc 217 pour 4 gélules) et du tryptophane (50 mg pour une gélule donc 200 pour 4 gélules) (286).

Le tryptophane est précurseur de la sérotonine, ce qui influe positivement sur les troubles de l'humeur et du sommeil, présent durant le syndrome prémenstruel.

La posologie est de 4 gélules par jour, 2 le matin et 2 le soir, à avaler avec un verre d'eau, de préférence à jeun, 10 jours par mois, durant la seconde partie du cycle.

Les quantités et la posologie semblent cohérentes pour réduire l'inflammation et donc les douleurs pelviennes ainsi que pour prévenir l'irritabilité associée du syndrome prémenstruel mais cela ne régularisera pas le cycle.



Figure 50 : Complément "Feminabiane SPM" de Pilèje (286)

### 3.4.4. « Cycle menstruel » de Pranarom

Le complément alimentaire « Cycle menstruel » contient une huile végétale de colza (*Brassica napus*) et des huiles essentielles : fenouil (*Foeniculum vulgare*), lavande vraie (*Lavandula angustifolia*), cardamome (*Elettaria cardamomum*), gingembre (*Zingiber officinalis*), Lemongrass (*Cymbopogon citratus*), eucalyptus globuleux (*Eucalyptus globulus*), menthe poivrée (*Mentha x piperita*) (287).

La posologie est de 1 à 3 capsules par jour durant les repas, et pendant 10 jours avant et pendant la période douloureuse, sans dépasser 14 jours.

Il est déconseillé aux enfants de moins de 12 ans, aux femmes enceintes et allaitantes, aux personnes asthmatiques, épileptique, ou présentant un ulcère.

La composition est plutôt complète, en effet elle contient beaucoup d'huiles essentielles différentes avec des huiles principalement antispasmodiques, mais également antalgiques et anti-inflammatoires. Cependant la plupart n'ont pas fait leur preuve dans les douleurs menstruelles spécifiquement. On ne retrouve d'ailleurs que deux huiles évoquées précédemment (lavande vraie et menthe poivrée) et on ne retrouve pas de sauge sclarée qui est celle ayant fait le plus de preuve pour la régulation hormonale du cycle. Ce complément ne régulera probablement pas le cycle en profondeur.



Figure 51 : Complément "Cycle menstruel" de Pranarom (287)

### 3.4.5. « Cycladis » de NHCO

Le complément « Cycladis » contient pour 3 comprimés par jour : du PEA (300 mg), de la N-Acétyl-L-Cystéine (300 mg), de l'extrait de fenouil (200 mg), de l'extrait d'achillée (150 mg), de l'extrait d'alchémille (100 mg), de l'extrait de gattilier (10 mg, équivalent à 40 mg de fruit), du L-Tryptophane (200 mg), de l'extrait de mélisse (200 mg), de la L-Tyrosine (100 mg), du magnésium sous forme amino-chélatée® (75mg, 20% des Valeurs Nutritionnelles de Référence ou VNR), de la vitamine B3 (16 mg, 100% VNR), du zinc sous forme amino-chélatée® (10 mg, 100% VNR), de la vitamine B6 (1,4 mg, 100% VNR) et du chrome sous forme amino-chélatée® (25 µg, 62% VNR) (288).

La posologie pour les enfants de 12 à 17 ans est d'un comprimé le matin et un comprimé le midi ou le soir si besoin selon la gêne ressentie. Pour les adultes elle est de deux comprimés le matin et un comprimé le midi ou le soir si besoin selon la gêne ressentie. Les comprimés sont à prendre de préférence lors d'un repas. Il est recommandé de débiter 5 jours avant les règles et de poursuivre les 5 premiers jours des menstruations .

C'est un complément réservé à l'enfant à partir de 12 ans et à l'adulte excepté la femme enceinte, allaitante ou ayant des antécédents de cancer du sein (gattilier). Il convient aux végétariens et végétaliens.

Il allie donc phytothérapie et micronutrition. Sa composition en fait un complément alimentaire complet, la posologie semble cohérente pour calmer les douleurs avec une composante antispasmodique (fenouil, mélisse, magnésium et vitamine B6) et une composante antalgique (PEA). Mais également pour réguler le cycle sur un plus long terme avec une composante hormonale (achillée, gattilier, alchémille, zinc). Il permet de jouer sur l'irritabilité également avec les acides aminés dont le L-Tryptophane, précurseur de la sérotonine. La quantité de magnésium est tout de même peut être un peu faible (que 20% du VNR, cf. § 3.3.1.) mais c'est le complément qui reste le plus complet de ceux présentés.



Figure 52 : Complément « Cycladis » de NHCO (288)

### 3.5. Thermothérapie

L'application de chaud est souvent le premier réflexe et le premier conseil lors de dysménorrhées. En effet la chaleur agit au niveau vasculaire, favorisant le flux sanguin et l'oxygénation des tissus avec un effet utérorelaxant. Différents supports existent : bouillote, gel pack à mettre au micro-onde, bains chauds, couverture, vêtement... C'est un traitement uniquement symptomatique de la douleur.

Plusieurs mécanismes entrent en jeu. Tout d'abord, la chaleur stimule localement les récepteurs à la chaleur, les thermorécepteurs TRPV1 et certaines études démontrent qu'en étant stimulés, ces récepteurs bloquent la production d'ATP et donc les récepteurs à la douleur P2X3 des nocicepteurs qui en ont besoin pour être activés (289,290). De plus, la chaleur est également vasodilatatrice on a donc une augmentation du débit circulatoire mais aussi une diminution du tonus musculaire, l'augmentation du seuil de perception de la douleur et la stimulation de sécrétions d'endorphines. De nombreuses études démontrent son efficacité lors de dysménorrhées (291–293).

La thermothérapie est indiquée dans les douleurs sans signe inflammatoire, c'est-à-dire sans rougeur, chaleur ou œdème. On ne la déconseillera qu'en cas de sensibilité cutanée, de plaie, d'inflammation ou d'infection locale, et également si la patiente est déjà fébrile.

On conseille donc une application de chaud plusieurs fois par jour sur la zone douloureuse, et concernant les bains thérapeutiques, une température n'excédant pas 38°C et une durée maximale de 20 minutes (78).

### 3.6. Électrothérapie

L'électrothérapie antalgique ou TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation ou neurostimulation électrique transcutanée en français), consiste à stimuler le système nerveux périphérique dans le but de moduler la douleur. C'est un traitement uniquement symptomatique de la douleur. Cela agit de deux façons.

Tout d'abord par une inhibition sensitive segmentaire (gate control ou théorie du portillon) à effet immédiat ; en stimulant les fibres du tact ( $A\alpha$ ), on a un effet d'inhibition des fibres  $A\delta$  et C nociceptives responsables de la sensation de douleur. Il s'agit du même principe que lorsque l'on frotte la partie du corps blessée après un choc. On l'appelle également le mode haute fréquence, il associe une stimulation continue en haute fréquence (80 à 100 Hz), des largeurs d'onde de 50 à 200  $\mu s^2$  et des basses intensités. Ce mode permet d'obtenir des paresthésies non douloureuses dans le territoire concerné, l'effet analgésique ne persiste pas après la stimulation. On a ensuite un contrôle inhibiteur diffus nociceptif, à action plus durable, c'est-à-dire qu'en retour à la douleur, on a une libération de substances antalgiques, les endorphines, des hormones produites naturellement par le corps. On l'appelle aussi mode de stimulation discontinue « burst » ou encore mode « acupuncture like », qui associe des basses fréquences (1 à 4 Hz), et des largeurs d'onde comprises entre 100 et 400  $\mu s$  et des hautes intensités.

Il n'y a pas de risque de brûlure car le TENS a un courant biphasique. C'est-à-dire qu'il y a 2 sorties (le + et le - sont alternatifs en continu). On les place en général en *loco dolenti* (à l'endroit de la douleur) ou sur le trajet du nerf périphérique innervant le territoire douloureux principalement.

Une méta analyse montre l'intérêt du TENS haute fréquence dans la réduction de la douleur, même si, seul, il reste moins efficace que les antalgiques classiques (294). Une autre montre l'intérêt du TENS dans ses deux modes, même si elle préconise plutôt l'utilisation de la haute fréquence (295). D'autres études prouvent également son efficacité lors d'association à d'autres traitements, notamment hormonaux (296,297).

Le principe d'électrothérapie permet d'éviter ou réduire la prise de médicaments (antalgiques, anti-inflammatoires), pour les patientes voulant diminuer leur prise de médicaments ou ayant des contre-indications. Cela n'a pas d'impact sur l'équilibre hormonal et le cycle menstruel reste inchangé.

Les TENS délivrés en France font l'objet d'une prescription médicale, ne pouvant être émise que par un algologue (médecin spécialiste de la douleur) pour être éligible à un remboursement par la sécurité sociale.

Cependant il en existe sans ordonnance, et donc non remboursés par la sécurité sociale. Ce sont en général des dispositifs petits et légers, ils peuvent être portés discrètement sous les vêtements, il est donc possible de les utiliser lors d'activités quotidiennes et au travail. Il est également possible de le transporter facilement dans un sac. En pharmacie, on retrouve plusieurs marques de ce type de dispositif. Ils sont détaillés ci-après.

### 3.6.1. Livia ®

Tout d'abord Livia ®, est un dispositif médical de Classe II sans médicament développé par iPulse Medical (figure 53). Des études cliniques prouvant l'efficacité de ce boîtier ont été réalisées, cependant elles restent de petite ampleur et sont celles fournies par le fabricant (298).



Figure 53 : L'appareil Livia ® (299)

Le boîtier Livia est donc un neurostimulateur, auquel sont reliées deux électrodes, que l'on fixe sur le bas-ventre, sur des nerfs périphériques au niveau des ovaires, sans être séparées de plus de 10-15 cm. D'après le fabricant, il faut vérifier leur position environ toutes les deux heures. Il est conseillé de changer la place des électrodes au moins toutes les 24 h pour ne pas irriter la peau. À savoir qu'une paire d'électrodes est utilisable une quinzaine de fois et donc le temps de plusieurs cycles si elles ne sont retirées qu'une fois par jour. Le fabricant recommande de remettre les protections d'origine sur les électrodes entre chaque utilisation. C'est ensuite à la patiente de régler l'intensité des stimulations pour être soulagée sans ressentir d'inconfort, il existe 25 niveaux d'intensité à adapter en fonction de la corpulence des femmes et de l'intensité de leur douleur. Il n'y a pas de risque de surdosage. Il est possible de l'utiliser aussi longtemps que souhaité. Le boîtier se clipse à la ceinture, au pantalon ou à la jupe.

À priori, il est possible de faire du sport avec (hors activité aquatique ou sport extrêmes), la coque en silicone protégeant le boîtier de la transpiration. Il n'y a pas besoin de poser l'électrode sur une peau glabre, sauf si la personne est très poilue. Cependant on ne le posera pas s'il y a présence d'une plaie, brûlure, allodynie (trouble de la sensibilité), neuropathie ou fourmillement désagréable, qui sont des contre-indications au TENS.

Le fabricant liste une suite d'effets indésirables, en précisant toutefois que les études cliniques n'ont pas relevé d'effets secondaires et qu'il est important de suivre les recommandations présentées dans le mode d'emploi. Ces effets indésirables sont propres aux appareils

d'électrostimulation : irritation ou brûlure de la peau sous les électrodes, notamment en cas d'utilisation prolongée, réaction allergique, en cas d'utilisation près du thorax : risque accru de fibrillation cardiaque, en cas d'utilisation près des yeux, de la tête ou du visage : survenues de maux de tête.

Certaines contre-indications existent : porteurs de stimulateur cardiaque, de défibrillateur implanté ou un autre dispositif métallique ou électronique implanté, femmes enceintes, femmes en cours de traitement d'aide médicale à la procréation, patientes âgées de moins de 16 ans (absence d'études). Cependant Livia reste compatible avec la pilule ou les dispositifs intra-utérin (en cuivre ou hormonal). Il n'y a pas non plus d'âge maximum pour utiliser Livia.

Ce dispositif est disponible à l'essai dans certaines pharmacies qui peuvent se procurer un modèle de test auprès de leur fournisseur.

### 3.6.2. Urgogyn ®

Le patch Urgogyn ® est lui aussi un dispositif médical sous forme de patch à placer sur la zone douloureuse (figure 54).



Figure 54 : L'appareil urgogyn ® (300)

Une étude clinique a été réalisée sur 37 femmes âgées de 20 à 43 ans souffrant de dysménorrhée primaire nécessitant la prise de médicaments. Il s'agit d'une étude clinique randomisée en double aveugle versus Sham (dispositif inactif placebo). Cette étude a montré une diminution de moitié des douleurs en 30 minutes, 93% de diminution de consommation d'antalgiques. Cette étude reste tout de même de très faible niveau de preuve compte tenu du faible nombre de patientes incluses et est à nouveau celle fournie par le fabricant (301).

Il existe 3 programmes (programme combiné, programme continu ou programme discontinu), chacun avec une intensité croissante, de 1 à 15, afin de trouver celui qui correspond à la patiente. Chaque programme dure 30 minutes. Après avoir mis en place les gels adhésifs sur les électrodes, il faut placer le patch sur la zone douloureuse à savoir le bas ventre ou le bas du dos puis sélectionner le programme. Le patch peut être utilisé à tout moment de la journée. Il est possible de faire autant de séances que nécessaire.

Certains effets indésirables peuvent être observés tels que des rougeurs ou des irritations cutanées bénignes, transitoires et normales sur la zone d'application dues à l'augmentation localisée du flux sanguin. Si les irritations sont persistantes, s'il s'agit de brûlures ou d'allergies le traitement doit être arrêté.

Certaines zones d'application sont contre-indiquées, à savoir à proximité du cœur ou sur le torse, de même que devant ou sur les côtés du cou pour ne pas provoquer de spasmes laryngés ou pharyngés, ni sur la tête ou les parties génitales.

Ce patch est contre-indiqué en cas de présence de dispositif implanté tels que pacemaker, pompe à insuline, lecteur de glycémie..., en cas de lésions cutanées, en cas de sensibilité cutanée, en cas de cancer, ou en cas de grossesse en cours.

Il ne faudra pas utiliser ce patch en conduisant, en dormant ou dans un endroit très humide.

Le TENS semble donc être une bonne option pour réduire la prise d'antalgique et réduire la douleur de façon pratique. Il faudra bien s'assurer que la patiente ne présente aucune contre-indication et qu'elle utilise de façon correcte l'appareil.

Il s'agit cependant de l'alternative la plus chère (environ 100 euros pour l'appareil Livia ® et environ 80 euros pour l'Urgogyn ® puis des recharges de 3 ou 4 patchs à une vingtaine d'euros), ce qui pourrait être un frein pour certaines patientes.

### 3.7. Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils hygiéno-diététiques font partie des conseils les plus importants, parfois oubliés par les patientes. Il est donc important de leur rappeler.

Tout d'abord, le repos est primordial. Un sommeil suffisant à l'abord de la période menstruelle est nécessaire pour limiter les douleurs liées aux dysménorrhées et au syndrome prémenstruel (302).

Le stress joue également sur la douleur, en provoquant une élévation d'œstrogènes et une réduction de progestérone (303). En effet, un stress chronique implique une sécrétion trop importante de cortisol (304) qui va perturber l'axe hypothalamo-hypophysaire. En plus de son action sur l'ovulation, la production accrue de cortisol va avoir un impact direct sur la quantité de progestérone. Les surrénales doivent pouvoir fournir un surplus de cortisol or le cortisol a le même précurseur que la progestérone et le corps va privilégier la sécrétion de cortisol (hormone de la survie) au détriment de celle de la progestérone. Cela vient encore une fois accentuer le déséquilibre hormonal potentiel. En outre, le stress est générateur d'inflammation et de cytokines, et le cortisol peut influencer sur la sécrétion des neurotransmetteurs, en abaissant la production de GABA et de sérotonine, accentuant alors le syndrome prémenstruel (305).

Le tabac et l'alcool sont également à proscrire ou à diminuer lors de ces périodes (306,307). En effet, ils favorisent un état inflammatoire (augmentation de cytokines pro-inflammatoires) (308,309). De plus, sur le plan hormonal, le tabac a un effet hypo-œstrogénique favorisant des cycles menstruels irréguliers, anovulatoires et plus courts (réduction moyenne de 2,6 jours)(310). Le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, favorise également les dysménorrhées (311). L'alcool affecte, lui aussi, les taux d'hormones, de nombreuses études ont constaté une augmentation du taux d'œstrogènes, et parfois une augmentation de la testostérone et de l'hormone lutéinisante (LH)(312,313). Concernant le cycle, les études sont contradictoires. Certaines études montrent un lien entre la consommation d'alcool et des cycles irréguliers, mais seulement si cette consommation est chronique et abusive (314). Dans le cas d'une consommation modérée d'alcool, il se peut qu'il n'y ait pas de changement notable sur le fonctionnement du cycle menstruel (315).

Concernant l'alimentation, cela rejoint la partie concernant la nutrition, il faut favoriser une alimentation équilibrée, ni trop sucrée ni trop salée (316), et privilégier les produits riches en

oméga 3 et 6 (317) que l'on retrouve dans le saumon, le thon, le maquereau, le hareng, l'huile de noix, les épinards, etc. Les produits riches en calcium (255–257,318), comme les produits laitiers, les brocolis ou les légumineuses, sont aussi à favoriser. Ainsi que ceux riches en magnésium (243–245,248,250,319) comme les fruits secs, les céréales complètes, l'eau minérale type Hépar, le saumon, le chocolat noir, les graines de sésame, la citrouille ou l'artichaut.

Il faut également favoriser une alimentation riche en fibres (320), qui favorise la digestion, le cycle entéro-hépatique et l'élimination de l'excès d'œstrogènes et limite la constipation (haricots, lentilles, légumes, fruits, avoine, patate douce, quinoa). Les légumes soufrés ont également cette action, comme l'ail, l'oignon, l'échalote, la ciboulette, le poireau et le chou, les navets, les radis.

Concernant le syndrome prémenstruel, on peut ajouter une alimentation riche en vitamine B6 (banane, noix, riz complet, etc.) et limiter les aliments salés pour lutter contre la rétention d'eau (248). Pour compenser la perte d'énergie de la phase lutéale, il est important de continuer à apporter suffisamment de protéines et de lipides.

Au contraire, on pourra conseiller d'éviter la surconsommation de phytoœstrogènes, à la structure proche de l'œstradiol tels que le soja, sans toutefois s'interdire d'en manger. Ils pourraient remplacer les œstrogènes avec une action moindre et ainsi diminuer le climat œstrogénique mais leur influence est peu connue et l'inverse pourrait être également possible.

Enfin, l'activité physique permettra de réduire le stress et le niveau de prostaglandines, tout en favorisant la sécrétion de bêta-endorphines naturellement analgésiques et la libération de sérotonine. Cette activité doit tout de même rester raisonnable pour en garder les bénéfices, et ne pas provoquer l'effet inverse en imposant un stress trop élevé au corps. Une méta-analyse de 11 essais a rapporté une réduction de l'intensité et de la durée de la douleur chez les femmes pratiquant une activité physique par rapport aux femmes ne pratiquant pas d'exercice physique, bien que l'hétérogénéité des résultats soit élevée. Elle ne conclut pas non plus sur la nature du meilleur sport à adopter, la durée, et la fréquence de l'activité ne sont pas définies de façon précise (321). Une étude pilote a rapporté comme mécanisme d'action, une augmentation de la progestérone induite par l'exercice et une réduction des médiateurs de la douleur (322). Une autre méta analyse de grande ampleur conclut que les preuves actuelles sont de faible qualité mais suggèrent que l'exercice, effectué pendant environ 45 à 60 minutes par séance, trois fois par semaine ou plus, quelle que soit l'intensité, peut fournir une réduction cliniquement significative de l'intensité de la douleur menstruelle d'environ 25 mm sur une échelle d'évaluation de la douleur de 100 mm. Toutes les études ont utilisé des exercices réguliers tout

au long du mois, certaines études demandant aux femmes de ne pas faire d'exercice pendant leurs menstruations. Compte tenu des avantages globaux de l'exercice pour la santé et du risque relativement faible d'effets secondaires signalés dans la population générale, l'activité physique semble une bonne solution afin de diminuer les douleurs menstruelles. Des recherches supplémentaires seraient nécessaires pour valider avec un haut niveau de preuve l'efficacité de l'exercice physique.

### 3.8. Autres

D'autres approches peuvent également être utilisées pour soulager la douleur, notamment des séances de méditations, l'acupuncture (323), la sophrologie ou encore la relaxation. Ce sont des thérapies alternatives qui ont un usage traditionnel mais qui ont encore à faire leurs preuves scientifiquement. L'homéopathie ou la gemmothérapie pourront également être conseillées mais aucune publication scientifique ne prouve leur effet.

Enfin, le suivi des menstruations peut également être important afin de déterminer le type de douleurs, mais surtout la fréquence et les moments du cycle où elles apparaissent. Cela permettra un meilleur suivi gynécologique également. Des applications telle que Clue pourront alors être conseillées.



## CONCLUSION

Les douleurs pelviennes durant les menstruations, sont un motif fréquent de passage l'officine. Il faudra s'assurer avant tout conseil et après interrogatoire de la patiente, qu'il s'agit bien d'une dysménorrhée primaire sans facteur de gravité. Ces dysménorrhées primaires sont principalement dues à une hypercontractilité myométriale et une vasoconstriction artériolaire, suite à un excès de prostaglandines pro-inflammatoires vasoconstrictrices et utérotoniques, ainsi qu'à un déséquilibre hormonal, relevant d'une insuffisance en progestérone, entraînant de fait une situation d'hyper-oestrogénie.

Le paracétamol, l'ibuprofène et le phloroglucinol sont les trois médicaments sans ordonnance classiquement conseillés dans ce contexte. Cependant ces derniers ne fonctionnent pas chez certaines patientes qui veulent alors tenter d'autres solutions, tandis que certaines souhaitent simplement se tourner vers des alternatives plus naturelles.

Après examen de toutes ces solutions alternatives, la conclusion est que peu d'entre elles ont fait leurs preuves scientifiquement dans ce contexte de dysménorrhée. Cependant, certaines ont tout de même fait l'objet de nombreuses études, sur leurs actions notamment anti-inflammatoires, antispasmodiques ou encore antalgiques (figure 53), même si elles mériteraient d'être faites à plus grande échelle et spécifiquement dans le cadre de douleurs pelviennes liées au cycle menstruel.

Ces solutions naturelles ne sont pas dénuées de toxicité pour autant, il faudra donc être vigilant aux contre-indications et précautions d'emploi. On retrouve tout d'abord des solutions en phytothérapie, notamment le gattilier, une plante à visée progestative ainsi que l'onagre, une plante anti-prostaglandines qui permettront de jouer sur les deux grandes causes de la dysménorrhée. Concernant l'aromathérapie, le basilic tropical et l'estragon sont les huiles les plus antispasmodiques. La sauge sclarée, elle aura une action globale anti-inflammatoire, hormonale et antispasmodique. L'achillée millefeuille et l'eucalyptus citronné, seront les huiles anti-inflammatoires de référence.

Le conseil nutritionnel portera dans un premier temps sur l'alimentation, en préconisant une alimentation équilibrée et riche en oméga 3 et 6, en calcium et en magnésium, mais également en fibres. Une complémentation supplémentaire en magnésium pourra être conseillée dans certains cas. On conseillera par ailleurs d'avoir une bonne hygiène de vie, à savoir un sommeil conséquent, l'arrêt du tabac, la limitation du stress et la reprise du sport.

La thermothérapie, elle, est déjà bien connue et a effectivement fait ses preuves pour limiter ces dysménorrhées. L'électrothérapie se développe mais ses preuves restent encore à faire dans ce contexte, c'est de plus l'alternative la moins naturelle et la plus chère.

Le panel des conseils et solutions à apporter à ces patientes atteintes de dysménorrhées est donc large, il permettra alors de s'adapter au mieux à leurs besoins, antécédents et contre-indications.

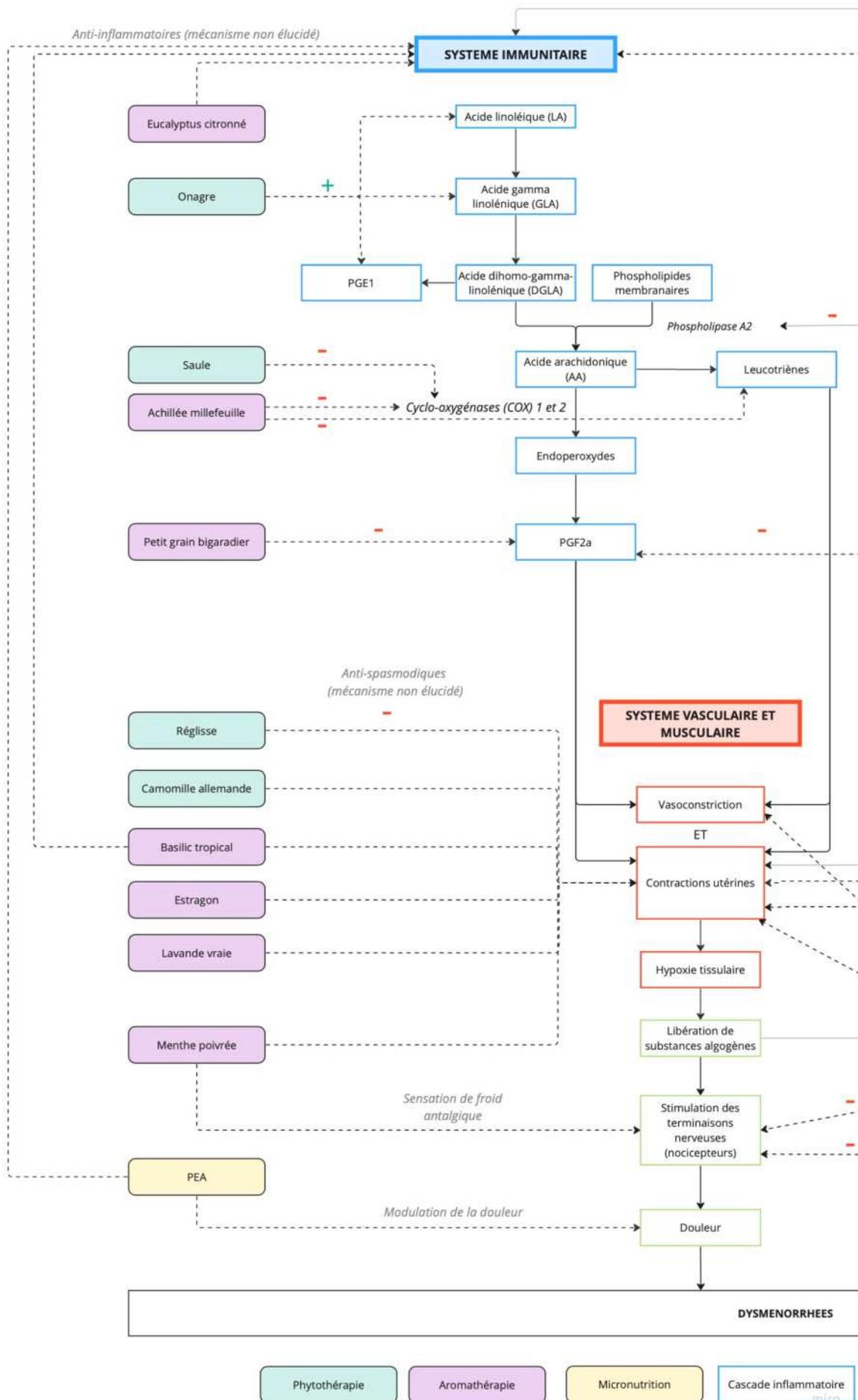


Figure 53 : Schéma récapitulatif des modes d'action de plusieurs thérapies alternatives dans le cadre de dysménorrhées

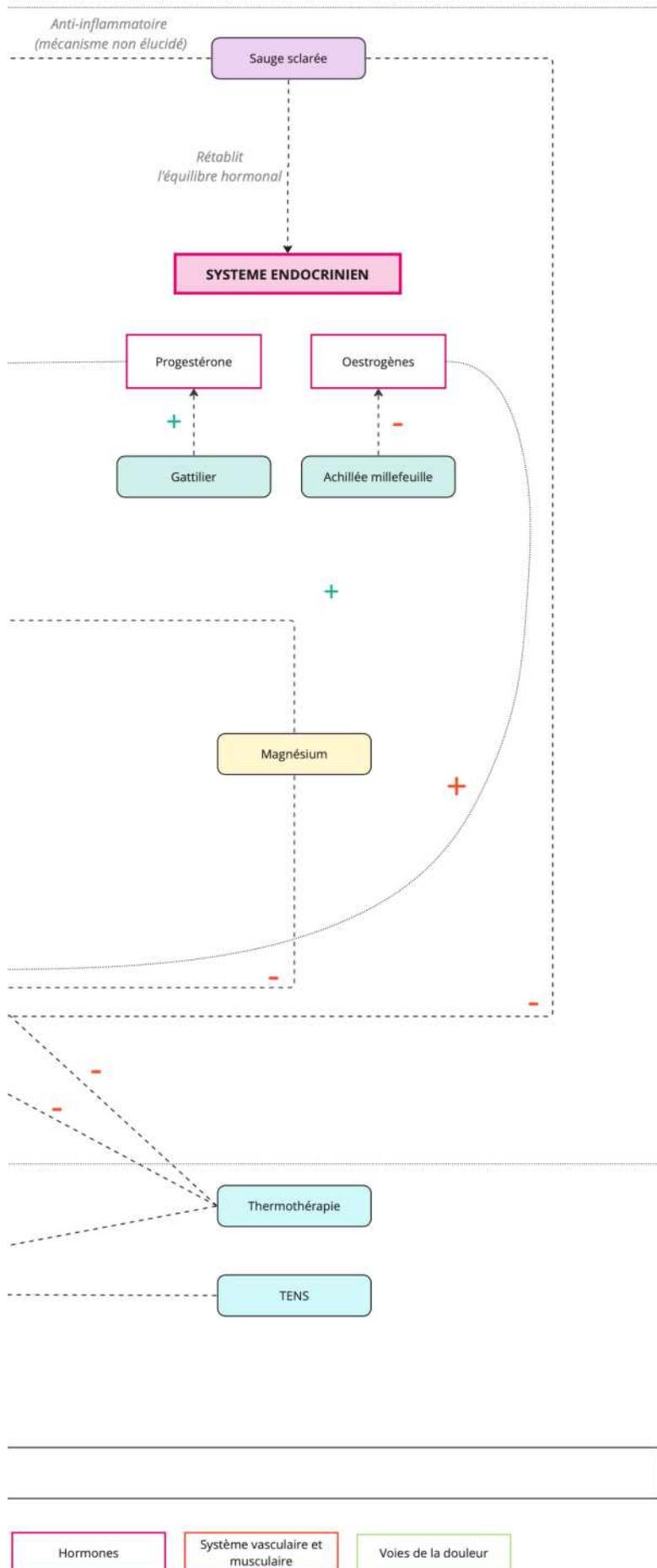


Figure 53 : Schéma récapitulatif des modes d'action de plusieurs thérapies alternatives dans le cadre de dysménorrhées

## BIBLIOGRAPHIE

1. Encha-Ravazi F, Escudier E. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein Organogenèse, tératogenèse. Elsevier Masson; 2012. 256 p.
2. Hennebicq - Ovogenèse, folliculogenèse fécondation.pdf [Internet]. [cited 2022 Jan 13]. Available from: [http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble\\_1112/hennebicq\\_sylviane/hennebicq\\_sylviane\\_p02/hennebicq\\_sylviane\\_p02.pdf](http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/hennebicq_sylviane/hennebicq_sylviane_p02/hennebicq_sylviane_p02.pdf)
3. Appareil génital féminin - Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein Organogenèse, tératogenèse - ClinicalKey Student [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.budistant.univ-nantes.fr/student/content/book/3-s2.0-B978229471171800002X>
4. Duparc F, Dupont S, Montaudan M. Manuel d'anatomie descriptive, fonctionnelle et clinique. Elsevier Masson; 2022. 1024 p.
5. Yiou R. Anatomie du petit bassin. Elsevier Masson. 2011.
6. Tachdjian G, Brisset S, Courtot AM. Embryologie et histologie humaines. Elsevier Masson;
7. Pocock G, David Richards C. La physiologie de l'appareil reproducteur masculin et féminin. 5th ed. Elsevier Masson;
8. Merviel P, Bouée S, Rincé C, Jacq C, Le Martelot MT, Chabaud JJ, et al. Gynécologie [Internet]. Elsevier Masson. Vol. 35. 2020 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.budistant.univ-nantes.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246106419425346>
9. Wikipédia [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 20]. Folliculogénèse. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Folliculog%C3%A9n%C3%A8se&oldid=199549467>
10. Wikipédia [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 21]. Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormone\\_de\\_lib%C3%A9ration\\_des\\_gonadotrophines\\_hypophysaires&oldid=195754449](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormone_de_lib%C3%A9ration_des_gonadotrophines_hypophysaires&oldid=195754449)
11. Leão RBF, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. Clinics [Internet]. 2014 Apr [cited 2023 Aug 21];69:279–93. Available from: <https://www.scielo.br/j/clin/a/ypW8Sg8cNsFRtmJ3ZvtVz7x/>
12. Facts About Estrogen - CareFirst Specialty Pharmacy's Blog [Internet]. [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://www.cfspharmacy.pharmacy/blog/post/facts-about-estrogen>
13. Wikipédia [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 21]. Progestérone. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Progest%C3%A9rone&oldid=204565196>
14. Trouillas J, Catala M, Girod C. Endocrinologie - Nutrition [Internet]. Vol. 18. Elsevier Masson; 2007 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.budistant.univ-nantes.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155194107390756>
15. Chapitre Complexe hypothalamo-hypophysaire.pdf [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: [http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/babaahmed\\_fedia/files/chap\\_2\\_complexe\\_hypothalamo\\_3.pdf](http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/babaahmed_fedia/files/chap_2_complexe_hypothalamo_3.pdf)
16. Pocock G, Richards CD. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. Elsevier Masson; 2019 [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.budistant.univ-nantes.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000217#hl0001089>
17. Faure S. Bases fondamentales en pharmacologie [Internet]. Elsevier Masson; 2014 [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.budistant.univ-nantes.fr/student/content/toc/3-s2.0-C20130127523>
18. Cignarella A, Kratz M, Bolego C. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. Trends in Pharmacological Sciences [Internet]. 2010 Apr 1 [cited

- 2023 Jun 16];31(4):183–9. Available from: [https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/abstract/S0165-6147\(10\)00002-7](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/abstract/S0165-6147(10)00002-7)
19. Le cycle de l’utérus est marqué par la survenue... - [Seconde] - Exercice n° 49 [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://www.qcm-svt.fr/TAT/TAT-public-affichage.php?niveau=seconde&id=49>
  20. Rapport\_Intimina\_2021.05.12.pdf [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: [https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2021/05/Rapport\\_Intimina\\_2021.05.12.pdf](https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2021/05/Rapport_Intimina_2021.05.12.pdf)
  21. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Jun 2];136(5):1047–58. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000004096>
  22. A. Lastrico, A. Andreoli, A. Campana. Syndrome prémenstruel : Une mise au point [Internet]. [cited 2022 Sep 9]. Available from: [https://www.gfmer.ch/Presentations\\_Fr/Syndrome\\_premenstruel.htm](https://www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Syndrome_premenstruel.htm)
  23. Bianchi-Demicheli F. *Revue Medicale Suisse*. 2006 [cited 2022 Apr 28]. Le trouble dysphorique prémenstruel : diagnostic et stratégie thérapeutique. Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-52/le-trouble-dysphorique-premenstruel-diagnostic-et-strategie-therapeutique>
  24. Vibert JF. *Neurophysiologie* [Internet]. Elsevier Masson; 2019 [cited 2023 Aug 3]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.budistant.univ-nantes.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294763762000106#hl0000527>
  25. Ginies P. Douleur chronique en ophtalmologie.
  26. Le Bars D, Mouraux A, Plaghki L. *Physiologie de la douleur : aspects psychophysiologiques et mécanismes périphériques - ClinicalKey Student* [Internet]. Vol. 21. Elsevier Masson; [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.budistant.univ-nantes.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0292062X19425117>
  27. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and Initial Management of Dysmenorrhea. *AFP* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2021 Sep 13];89(5):341–6. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2014/0301/p341.html>
  28. Sultan C. Disménorrhée de l’adolescente, données cliniques, biologiques et thérapeutiques. *Revue française gynécologie obstétrique*. 1986;253–6.
  29. Ifop, Intimina. Enquête auprès des femmes sur l’impact des règles dans leur vie. 2021.
  30. Blondel P. *La dysménorrhée de l’adolescente: à propos d’une enquête descriptive auprès de 907 lycéennes de l’agglomération rouennaise*. [Rouen]: Rouen; 2014.
  31. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F<sub>2</sub>alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jan;196(1):35.e1-5.
  32. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006 Aug;108(2):428–41.
  33. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):762–78.
  34. Arnal JF. Œstrogènes et athérosclérose : données récentes et perspectives. 15:1999.
  35. BASSIER J. La régulation de la progestérone par les composés bioactifs naturels : Une alternative aux traitements pharmacologiques ? *La lettre de l’Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie*. 2013;(20).
  36. Body G, Daraï E, Luton D, Marès P. *Gynécologie Obstétrique*. 3rd ed. Elsevier Masson; 560 p.
  37. Bieglmayer C, Hofer G, Kainz C, Reinthaller A, Kopp B, Janisch H. Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrinol*. 1995 Dec;9(4):307–12.
  38. Armour M, Parry K, Al-Dabbas MA, Curry C, Holmes K, MacMillan F, et al. Self-care strategies and sources of knowledge on menstruation in 12,526 young women with

- dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220103.
39. Wikipédia [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23]. Paracétamol. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Parac%C3%A9tamol&oldid=194148156>
  40. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2006 [cited 2022 May 5];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006034.pub2/full/fr>
  41. Nie W, Xu P, Hao C, Chen Y, Yin Y, Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 May 8 [cited 2022 Jan 23];99(19):e19881. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220209/>
  42. Wikipédia [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23]. Ibuprofène. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ibuprof%C3%A8ne&oldid=194707792>
  43. Clara B, Paul V, Denis P, Stéphanie M, Hélène VR, Rémy B. Efficacy of phloroglucinol for the treatment of pain of gynaecologic or obstetrical origin: a systematic review of literature of randomised controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Jan;76(1):1–6.
  44. Phloroglucinol — Wikipédia [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Phloroglucinol>
  45. Arnal-Schnebelen B. Algoménorrhée (dysménorrhée) et phytothérapie. *De La Recherche A La Pratique* [Internet]. 2004 Mar [cited 2021 Oct 4];2(2). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10298-004-0014-5>
  46. booksofdante.fr. Books of Dante. 2015 [cited 2022 Jun 16]. Le Gattilier. Available from: <https://booksofdante.wordpress.com/2015/05/04/le-gattilier-une-huile-essentielle-rare-a-decouvri/>
  47. Jardiner Malin [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 16]. Vitex agnus-castus. Available from: <https://www.jardiner-malin.fr/fiche/vitex-agnus-castus.html>
  48. Masure C. Le gattilier (vitex agnus castus L.): intérêt et utilisation dans le syndrome prémenstruel. Université de Picardie; 2017.
  49. Tesch BJ. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5 Suppl):S44-55.
  50. Girman A, Lee R, Kligler B. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5 Suppl):S56-65.
  51. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines. *Herbal medicines* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 19];(3rd Edition). Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20083194719>
  52. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – Pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* [Internet]. 2003 Jan [cited 2023 Feb 5];10(4):348–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711304702330>
  53. Dietz BM, Hajirahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women’s Health. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2016 Oct [cited 2022 Jan 23];68(4):1026–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050441/>
  54. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000 Apr;9(3):315–20.
  55. Nevatte T, O’Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, et al. ISPM consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Jan 23];16(4):279–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955202/>
  56. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit

- extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* [Internet]. 2001 Jan 20 [cited 2022 Jan 23];322(7279):134–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26589/>
57. Die MD van, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Planta Med* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Jan 23];79(7):562–75. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1327831>
58. Csupor D, Lantos T, Hegyi P, Benkő R, Viola R, Gyöngyi Z, et al. *Vitex agnus-castus* in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Jan 23];47:102190. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0965229919306053>
59. Rister R, Klein S. *The Complete German Commission E Monographs*. 1ère. American Botanical Council; 1998. 684 p.
60. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Feb 7]. Gattilier. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>
61. European Scientific Cooperative On Phytotherapy Monographs. *The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*. 2ème. UK: THIEME; 2003. 556 p.
62. Jacquemard Karine. *Le grand guide de la phytothérapie au quotidien*. Rustica éditions;
63. ABC de la nature [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Achillée Millefeuille. Available from: <https://www.abcdelanature.com/p-741-achillee-millefeuille-gelules.html>
64. La société des plantes [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Achillée millefeuille bio. Available from: <https://www.lasocietedesplantes.com/produits/achillee-millefeuille/>
65. Ali SI, Gopalakrishnan B, Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 7];31(8):1140–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.5840>
66. Yao L, Fan Z, Han S, Sun N, Che H. Apigenin acts as a partial agonist action at estrogen receptors in vivo. *Eur J Pharmacol*. 2021 Sep 5;906:174175.
67. van Meeuwen JA, Nijmeijer S, Mutarapat T, Ruchirawat S, de Jong PC, Piersma AH, et al. Aromatase inhibition by synthetic lactones and flavonoids in human placental microsomes and breast fibroblasts--a comparative study. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 May 1;228(3):269–76.
68. Jeong HJ, Shin YG, Kim IH, Pezzuto JM. Inhibition of aromatase activity by flavonoids. *Arch Pharm Res*. 1999 Jun;22(3):309–12.
69. Paço A, Brás T, Santos JO, Sampaio P, Gomes AC, Duarte MF. Anti-Inflammatory and Immunoregulatory Action of Sesquiterpene Lactones. *Molecules* [Internet]. 2022 Feb 8 [cited 2023 Jul 18];27(3):1142. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8839508/>
70. Hall IH, Starnes CO, Lee KH, Waddell TG. Mode of action of sesquiterpene lactones as anti-inflammatory agents. *J Pharm Sci*. 1980 May;69(5):537–43.
71. Lu D feng, Yang L juan, Wang F, Zhang G lin. Inhibitory effect of luteolin on estrogen biosynthesis in human ovarian granulosa cells by suppression of aromatase (CYP19). *J Agric Food Chem*. 2012 Aug 29;60(34):8411–8.
72. Jenabi E, Fereidoony B. Effect of *Achillea Millefolium* on Relief of Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Jan 14];28(5):402–4. Available from: [https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188\(14\)00416-1/abstract](https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188(14)00416-1/abstract)
73. Kalhor M, Yuseflo S, Kaveii B, Mohammadi F, Javadi H. Effect of Yarrow (*Achillea millefolium* L.) Extract on Premenstrual Syndrome in Female Students Living in Dormitory of Qazvin University of Medical Sciences. *Journal of Medicinal Plants* [Internet]. 2019 Dec 10 [cited 2022 Feb 1];18(72):52–63. Available from: <http://jmp.ir/article-1-2057-en.html>
74. Jenabi E, Fereidoony B. Effect of *Achillea Millefolium* on Relief of Primary

- Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. 2015 Oct [cited 2022 Feb 1];28(5):402–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318814004161>
75. Lemmens-Gruber R, Marchart E, Rawnduzi P, Engel N, Benedek B, Kopp B. Investigation of the spasmolytic activity of the flavonoid fraction of *Achillea millefolium* s.l. on isolated guinea-pig ilea. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(8):582–8.
76. Radfar S, Shahoie R, Noori B, Jalilian F, Nasab LH. Comparative Study on the Effect of *Matricaria chamomile* and *Achillea millefolium* Capsules on Primary Dysmenorrhea Intensity of Dormitory Students of Kurdistan University of Medical Sciences, 2018. *Journal of Pharmaceutical Research International* [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 1];1–7. Available from: <https://www.journaljpri.com/index.php/JPRI/article/view/30101>
77. Luu Claudine FA. 300 plantes médicinales de France et d'ailleurs. Terre Vivante.
78. Helga Ell-Beiser. *Le Guide Terre Vivante de la santé au féminin*. 2021. 480 p. (Terre Vivante).
79. Wikiphyto [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. *Humulus lupulus*. Available from: [http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Humulus\\_lupulus\\_Koehler.jpg](http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Humulus_lupulus_Koehler.jpg)
80. Wikiphyto [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. *Houblon*. Available from: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Houblon.jpg>
81. Milligan SR, Kalita JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D. Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun;84(6):2249–52.
82. Zierau O, Gester S, Schwab P, Metz P, Kolba S, Wulf M, et al. Estrogenic activity of the phytoestrogens naringenin, 6-(1,1-dimethylallyl)naringenin and 8-prenylnaringenin. *Planta Med*. 2002 May;68(5):449–51.
83. Gomathy N, Dhanasekar KR. An Effective but Forgotten Therapy in Dysmenorrhea. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 May 6];11(3):203–6. Available from: <https://www.jsafog.com/doi/10.5005/jp-journals-10006-1683>
84. Benkherouf AY, Logrén N, Somborac T, Kortensniemi M, Soini SL, Yang B, et al. Hops compounds modulatory effects and 6-prenylnaringenin dual mode of action on GABAA receptors. *European Journal of Pharmacology* [Internet]. 2020 Apr [cited 2023 Jul 18];873:172962. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299920300546>
85. Franco L, Sánchez C, Bravo R, Rodriguez A, Barriga C, Juárez JC. The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta Physiol Hung*. 2012 Jun;99(2):133–9.
86. *Houblon - Phytothérapie - VIDAL* [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/houblon-humulus-lupulus.html>
87. Nasri A, Pohjanvirta R. In vitro estrogenic, cytotoxic, and genotoxic profiles of the xenoestrogens 8-prenylnaringenin, genistein and tartrazine. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 7];28(22):27988–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8164609/>
88. Aigueperse L. *Plantes à l'officine: soyons phytovigilants!* :184.
89. Épinglé sur Herbalism [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://ar.pinterest.com/pin/159033430572686686/>
90. [www.lepage-vivaces.com/](http://www.lepage-vivaces.com/) [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. *Cimicifuga*. Available from: [https://www.lepage-vivaces.com/detail-article.php?ID\\_ARTICLE=63](https://www.lepage-vivaces.com/detail-article.php?ID_ARTICLE=63) <!-- Fav and touch icons <meta name=
91. Wuttke W, Jarry H, Westphalen S, Christoffel V, Seidlová-Wuttke D. Phytoestrogens for hormone replacement therapy? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2023 Jul 18];83(1):133–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076002002595>

92. Black Cohosh Acts as a Mixed Competitive Ligand and Partial Agonist of the Serotonin Receptor | Journal of Agricultural and Food Chemistry [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jf034264r>
93. Black Cohosh: A Literature Review - American Botanical Council [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.herbalgram.org/resources/herbalgram/issues/45/table-of-contents/article2659/>
94. Liske E. Therapeutic efficacy and safety of Cimicifuga racemosa for gynecologic disorders. *Adv Ther.* 1998 Feb;15(1):45–53.
95. Lecerf JM. Acides gras essentiels. 2020;
96. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014 Jun 5;510(7503):92–101.
97. Acides gras et inflammation - Penser Santé | Penser Santé [Internet]. [cited 2023 Jul 19]. Acides gras et inflammation - Penser Santé. Available from: <https://www.pensersante.fr/acides-gras-et-inflammation-penser-sante>
98. ANSES. Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations. 2003.
99. Wikipédia [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 15]. Onagre bisannuelle. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Onagre\\_bisannuelle&oldid=196873489](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Onagre_bisannuelle&oldid=196873489)
100. Ma R, Chen Q, Li H, Wu S, Lian M, Jin X, et al. Extract of *Oenothera biennis* L. stem inhibits LPS-induced inflammation by regulating MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Pak J Pharm Sci.* 2020 Jul;33(4):1473–81.
101. Chevrier M. L'huile d'onagre : la plante, son huile et ses intérêts thérapeutiques. evening\_primrose\_nov2009.pdf [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/noms/support\\_docs/evening\\_primrose\\_nov2009.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/noms/support_docs/evening_primrose_nov2009.pdf)
103. Is Evening Primrose Oil of Value in the Treatment of Premenstrual Syndrome ?
104. Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust.* 1990 Aug 20;153(4):189–92.
105. Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1993 Jan;81(1):93–8.
106. Budeiri D, Li Wan Po A, Dornan JC. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Controlled Clinical Trials* [Internet]. 1996 Feb 1 [cited 2023 Jul 21];17(1):60–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0197245695000828>
107. Hutcherson TC, Cieri-Hutcherson NE, Lycouras MM, Koehler D, Mortimer M, Schaefer CJ, et al. Systematic Review of Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Preparations for the Facilitation of Parturition. *Pharmacy (Basel).* 2022 Dec 10;10(6):172.
108. Puri BK. The safety of evening primrose oil in epilepsy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007 Aug;77(2):101–3.
109. Fichier:Zingiber officinale Koehler.jpg — WikiPhyto [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: [http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Zingiber\\_officinale\\_Koehler.jpg](http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Zingiber_officinale_Koehler.jpg)
110. Binette & Jardin [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Gingembre (*Zingiber officinale*), piquant mais frileux : plantation, culture. Available from: <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-2746-gingembre.html>
111. Lindblad AJ, Koppula S. Le gingembre contre la nausée et les vomissements de la grossesse. *Can Fam Physician* [Internet]. 2016 Feb [cited 2023 Jul 21];62(2):e76–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4755649/>
112. Rahnema P, Montazeri A, Huseini HF, Kianbakht S, Naseri M. Effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2012 Jul 10 [cited 2021 Jan 8];12:92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518208/>
113. Negi R, Sharma SK, Gaur R, Bahadur A, Jelly P. Efficacy of Ginger in the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus* [Internet]. 2021

Mar 6 [cited 2022 Jun 3];13(3). Available from: <https://www.cureus.com/articles/52509-efficacy-of-ginger-in-the-treatment-of-primary-dysmenorrhea-a-systematic-review-and-meta-analysis>

114. Sultan S, Ahmed Z, Afreen A, Rashid F, Majeed F, Khalid N. Analgesic effect of ginger and peppermint on adolescent girls with primary dysmenorrhea. *Food Sci Technol* [Internet]. 2020 Nov 6 [cited 2022 Jun 3];41:833–9. Available from: <http://www.scielo.br/j/cta/a/jVbCJJcPpj8DJTS5qp6qwyh/?lang=en>

115. Effect of Ginger and Novafen on menstrual pain: A cross-over trial | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1028455918302304?token=E7BA49E7554D4249C95A663947478986941C0BAB1B46875E808950C1E1E5ED2A9E30543EEF3B7D6A0E0C074E26B87B4D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220911102450>

116. Daily JW, Zhang X, Kim DS, Park S. Efficacy of Ginger for Alleviating the Symptoms of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med*. 2015 Dec;16(12):2243–55.

117. Mustafa T, Srivastava KC, Jensen KB. Drug development report: 9. Pharmacology of ginger, *Zingiber officinale*. *Journal of Drug Development* [Internet]. 1993 Apr 29 [cited 2022 Sep 11];6(1):25–39. Available from: <https://eurekamag.com/research/008/504/008504318.php>

118. Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, Hanaoka F, Sankawa U. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1992 Feb;40(2):387–91.

119. Ozgoli G, Goli M, Moattar F. Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea. *J Altern Complement Med*. 2009 Feb;15(2):129–32.

120. La phytothérapie au féminin n° 2549. *Le Moniteur des pharmacies* [Internet]. [cited 2022 Jan 28]; Available from: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2549/la-phytotherapie-au-feminin.html>

121. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Aug 21]. Phytothérapie : Gingembre. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gingembre-zingiber-officinalis.html>

122. Wikipédia [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23]. *Salix alba*. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salix\\_alba&oldid=192428074](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salix_alba&oldid=192428074)

123. Wikiphyto [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Saule. Available from: [http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:D.DELFINO\\_Chaton\\_Saule\\_\(2\).JPG](http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:D.DELFINO_Chaton_Saule_(2).JPG)

124. Shara M, Stohs SJ. Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytother Res*. 2015 Aug;29(8):1112–6.

125. EMA. European Union herbal monograph on *Salix* [various species including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.], cortex.

126. Raisi Dehkordi Z, Rafieian-kopaei M, Hosseini-Baharanchi FS. A double-blind controlled crossover study to investigate the efficacy of salix extract on primary dysmenorrhea. *Complementary Therapies in Medicine* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Feb 22];44:102–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0965229918310999>

127. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Saule blanc - Phytothérapie. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/saule-blanc-salix-alba.html>

128. Wikiphyto [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. *Matricaria chamomilla*. Available from: [http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Matricaria\\_chamomilla\\_Koehler.jpg](http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Matricaria_chamomilla_Koehler.jpg)

129. Wikiphyto [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. *Matricaria chamomilla*. Available from: [http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Matricaria\\_chamomilla.jpg](http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Matricaria_chamomilla.jpg)

130. Raal A, Orav A, Püssa T, Valner C, Malmiste B, Arak E. Content of essential oil, terpenoids and polyphenols in commercial chamomile (*Chamomilla recutita* L. Rauschert) teas from different countries. *Food Chemistry* [Internet]. 2012 Mar 15 [cited 2023 Aug

- 20];131(2):632–8. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814611013008>
131. Sharafzadeh S, Alizadeh O. German and Roman Chamomile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*.
132. Mamalis A, Nguyen DH, Brody N, Jagdeo J. The active natural anti-oxidant properties of chamomile, milk thistle, and halophilic bacterial components in human skin in vitro. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jul 1;12(7):780–4.
133. Karimian Z, Sadat Z, Abedzadeh M, Sarafraz N, Atrian MK, Bahrami N. Comparison the Effect of Mefenamic Acid and Matricaria Chamomilla on Primary Dysmenorrhea in Kashan Medical University Students. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences [Internet]*. 2013 Jul 9 [cited 2022 Jun 2];8. Available from: <http://jbums.org/article-1-3803-en.html>
134. Sharifi F, Simbar M, Mojab F, Majd HA. Comparison of the effects of Matricaria chamomila (Chamomile) extract and mefenamic acid on the intensity of premenstrual syndrome. *Complementary Therapies in Clinical Practice [Internet]*. 2014 Feb 1 [cited 2023 Aug 21];20(1):81–8. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388113000662>
135. Jenabi E, Ebrahimzadeh S. Chamomile Tea for Relief of Primary Dysmenorrhea. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility [Internet]*. 2010 Mar 21 [cited 2023 Aug 20];13(1):39–45. Available from: [https://ijogi.mums.ac.ir/article\\_5872\\_en.html](https://ijogi.mums.ac.ir/article_5872_en.html)
136. Najafi Mollabashi E, Ziaie T, Bostani Khalesi Z. The effect of Matricaria chamomile on menstrual related mood disorders. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X [Internet]*. 2021 Oct 1 [cited 2022 Jun 2];12:100134. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590161321000144>
137. Shabani F, Zareian M. Evaluation of the Synergism of Medicinal Effects of Chamomile and Ginger on Pain and Symptoms of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Complementary Medicine journal*. 2020 Jan 30;9:3852–67.
138. Niazi A, Moradi M. The Effect of Chamomile on Pain and Menstrual Bleeding in Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review. *IJCBNM [Internet]*. 2021 Mar [cited 2022 Jun 2];(Online First). Available from: <https://doi.org/10.30476/ijcbnm.2021.87219.1417>
139. Shadia A, Yassin T. Herbal Remedy used by Rural Adolescent girls with Menstrual Disorders. 2012 [cited 2023 Aug 20];467–73. Available from:  
<https://oa.mg/work/2188216503>
140. Wikiphyto [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Glycyrrhiza glabra. Available from:  
[http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Glycyrrhiza\\_glabra\\_Koehler.jpg](http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Glycyrrhiza_glabra_Koehler.jpg)
141. Wikipédia [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23]. Réglisse. Available from:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9glisse&oldid=193910113>
142. Tamir S, Eizenberg M, Somjen D, Stern N, Shelach R, Kaye A, et al. Estrogenic and antiproliferative properties of glabridin from licorice in human breast cancer cells. *Cancer Res*. 2000 Oct 15;60(20):5704–9.
143. ANSES. VigilAnses : Boissons, bonbons et autres aliments à base de réglisse : à consommer avec modération. 2022 Nov;18.
144. Shi Y, Wu D, Sun Z, Yang J, Chai H, Tang L, et al. Analgesic and Uterine Relaxant Effects of Isoliquiritigenin, a Flavone from Glycyrrhiza glabra. *Phytotherapy Research [Internet]*. 2012 [cited 2022 Jun 2];26(9):1410–7. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.3715>
145. Yang L, Chai CZ, Yan Y, Duan YD, Henz A, Zhang BL, et al. Spasmolytic Mechanism of Aqueous Licorice Extract on Oxytocin-Induced Uterine Contraction through Inhibiting the Phosphorylation of Heat Shock Protein 27. *Molecules [Internet]*. 2017 Aug 29 [cited 2022 Nov 24];22(9):1392. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6151720/>
146. Bouriquat M. LA REGLISSE : PRINCIPALES PROPRIÉTÉS ET UTILISATIONS.

2020.

147. Jia J, Li Y, Lei Z, Hao Y, Wu Y, Zhao Q, et al. Relaxative effect of core licorice aqueous extract on mouse isolated uterine horns. *Pharm Biol.* 2013 Jun;51(6):744–8.
148. Jafari Z, Emtiazy M, Sohrabvand F, Talei D, Oveidzadeh L, Abrishamkar M, et al. The effect of *Glycyrrhiza glabra* L. on Primary Dysmenorrhea compared with Ibuprofen: A Randomized, Triple-Blind Controlled Trial. *Iran J Pharm Res.* 2019;18(Suppl1):291–301.
149. Wikipédia [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23]. Fenouil commun. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fenouil\\_commun&oldid=194401422](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fenouil_commun&oldid=194401422)
150. Wikiphyto [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. *Foeniculum vulgare*. Available from: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/Foeniculum-vulgare-habitus.jpg>
151. Alam P, Abdel-Kader MS, Alqarni MH, Zaatout HH, Ahamad SR, Shakeel F. Chemical composition of fennel seed extract and determination of fenchone in commercial formulations by GC–MS method. *J Food Sci Technol* [Internet]. 2019 May [cited 2023 Aug 20];56(5):2395–403. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6525722/>
152. Rehman NU, Ansari MN, Samad A, Ahmad W. In Silico and Ex Vivo Studies on the Spasmolytic Activities of Fenchone Using Isolated Guinea Pig Trachea. *Molecules.* 2022 Feb 17;27(4):1360.
153. Berta-Vanrullen I, Saul C, Thomann C. Coordination scientifique et rédactionnelle.
154. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 22;3(3):CD002124.
155. Moslemi L, Bekhradi R, Galini-Moghaddam T, Tabari M. Comparative effect of fennel extract on the intensity of primary dysmenorrhea. *African journal of pharmacy and pharmacology.* 2012 Jun 1;6:1770–3.
156. Modares Nejad V, Asadipour M. Comparison of the effectiveness of fennel and mefenamic acid on pain intensity in dysmenorrhoea. *East Mediterr Health J.* 2006;12(3–4):423–7.
157. Omidvar S, Esmailzadeh S, Baradaran M, Basirat Z. Effect of fennel on pain intensity in dysmenorrhoea: A placebo-controlled trial. *Ayu* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 20];33(2):311–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3611645/>
158. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Fenouil - Phytothérapie. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/fenouil-foeniculum-vulgare.html>
159. Poirot T. Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie. 2016.
160. Dictionnaire des sciences animales [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Millepertuis. Available from: <http://dico-sciences-animales.cirad.fr/liste-mots.php?fiche=11939&def=millepertuis>
161. Wikiphyto [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. *Hypericum perforatum*. Available from: [http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Hypericum\\_perforatumJM.jpg](http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Hypericum_perforatumJM.jpg)
162. Bouron A, Lorrain E. Effets cellulaires et moléculaires de l’hyperforine, un antidépresseur végétal : revue de la littérature. *L’Encéphale* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Jul 11];40(2):108–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700613000614>
163. Effets cellulaires et moléculaires de l’hyperforine, un antidépresseur végétal : revue de la littérature - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013700613000614>
164. Kholghi G, Arjmandi-Rad S, Zarrindast MR, Vaseghi S. St. John’s wort (*Hypericum perforatum*) and depression: what happens to the neurotransmitter systems? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2022 Jun;395(6):629–42.
165. Canning S, Waterman M, Orsi N, Ayres J, Simpson N, Dye L. The Efficacy of *Hypericum perforatum* (St John’s Wort) for the Treatment of Premenstrual Syndrome. *CNS Drugs* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2021 Jan 8];24(3):207–25. Available from:

<https://doi.org/10.2165/11530120-000000000-00000>

166. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jan 13];210:211–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032716315920>
167. Stevinson C, Ernst E. A pilot study of *Hypericum perforatum* for the treatment of premenstrual syndrome. *BJOG*. 2000 Jul;107(7):870–6.
168. EMA. European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (traditional use). 2018 Jan 30;
169. Bourse à pasteur [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://herboriste.pagesperso-orange.fr/listeplante/bourse.htm>
170. Binette & Jardin [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Bourse à pasteur (*Capsella bursa-pastoris*) ou capselle : plantation, culture. Available from: <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-1851-bourse-pasteur.html>
171. Xie LK, Xu XJ, Wu X, Wang MJ, Gao CF, Wang DM, et al. *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medic. extract alleviate cataract development by regulating the mitochondrial apoptotic pathway of the lens epithelial cells. *J Ethnopharmacol*. 2022 Feb 10;284:114783.
172. Naafe M, Kariman N, Keshavarz Z, Khademi N, Mojab F, Mohammadbeigi A. Effect of Hydroalcoholic Extracts of *Capsella Bursa-Pastoris* on Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Clinical Trial. *J Altern Complement Med*. 2018 Jul;24(7):694–700.
173. Wiktionnaire, le dictionnaire libre [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 15]. sauge sclarée. Available from: [https://fr.wiktionary.org/w/index.php?title=sauge\\_sclar%C3%A9e&oldid=30237745](https://fr.wiktionary.org/w/index.php?title=sauge_sclar%C3%A9e&oldid=30237745)
174. Wikipédia [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 15]. Sauge sclarée. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sauge\\_sclar%C3%A9e&oldid=200097391](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sauge_sclar%C3%A9e&oldid=200097391)
175. Wu YB, Ni ZY, Shi QW, Dong M, Kiyota H, Gu YC, et al. Constituents from *Salvia* Species and Their Biological Activities. *Chem Rev* [Internet]. 2012 Nov 14 [cited 2023 Jan 27];112(11):5967–6026. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr200058f>
176. Han SH, Hur MH, Buckle J, Choi J, Lee MS. Effect of aromatherapy on symptoms of dysmenorrhea in college students: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Altern Complement Med*. 2006 Aug;12(6):535–41.
177. Ristiani, Arsyad A, Usman AN, Syamsuddin S, Ahmad M, Sinrang AW. The use of aromatherapy in primary dysmenorrhea. *Gaceta Sanitaria* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 3];35:S591–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213911121002946>
178. Wong J, Chiang YF, Shih YH, Chiu CH, Chen HY, Shieh TM, et al. *Salvia sclarea* L. Essential Oil Extract and Its Antioxidative Phytochemical Sclareol Inhibit Oxytocin-Induced Uterine Hypercontraction Dysmenorrhea Model by Inhibiting the Ca<sup>2+</sup>-MLCK-MLC20 Signaling Cascade: An Ex Vivo and In Vivo Study. *Antioxidants* (Basel). 2020 Oct 14;9(10):E991.
179. Ou MC, Hsu TF, Lai AC, Lin YT, Lin CC. Pain relief assessment by aromatic essential oil massage on outpatients with primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 May;38(5):817–22.
180. Couic Marinier Françoise TA. *Le Guide Terre Vivante des Huiles Essentielles*. Terre Vivante; 2020. 476 p.
181. Propriétés huile essentielle Basilic tropical / *Ocimum basilicum* var. *basilicum* - Myrtea Formations [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://www.myrtea-formations.com/index.php?mod=aromatheque&act=fiche&ind=60>
182. *Ocimum basilicum*, également appelé Basilic, Basilic des jardins, Basilic officinal, Herbe royale, Toolsse (RÅ©union), Tulsi (RÅ©union), sa description et les photos de ses fleurs, fruits et feuilles [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Available from: [https://fleurs-fruits-feuilles-de.com/ocimum\\_basilicum.php](https://fleurs-fruits-feuilles-de.com/ocimum_basilicum.php)

183. Estragol. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Estragol&oldid=206165918>
184. Heghes SC, Vostinaru O, Rus LM, Mogosan C, Iuga CA, Filip L. Antispasmodic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. *Molecules* [Internet]. 2019 Apr 29 [cited 2023 Aug 2];24(9):1675. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539827/>
185. Souza SDF, Franca CSL, Niculau ES, Costa LCB, Pinto JEB, Alves PB, et al. Antispasmodic effect of *Ocimum selloi* essential oil on the guinea-pig ileum. *Nat Prod Res*. 2015;29(22):2125–8.
186. An Q, Ren JN, Li X, Fan G, Qu SS, Song Y, et al. Recent updates on bioactive properties of linalool. *Food Funct*. 2021 Nov 1;12(21):10370–89.
187. Heghes SC, Vostinaru O, Rus LM, Mogosan C, Iuga CA, Filip L. Antispasmodic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. *Molecules* [Internet]. 2019 Jan [cited 2022 Jun 3];24(9):1675. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/9/1675>
188. Anti-inflammatory and antiedematogenic activity of the *Ocimum basilicum* essential oil and its main compound estragole: In vivo mouse models | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0009279716303003?token=6EE9F8108714976E9218C8AAA751473B89BA09B39C73E1B515B32466ED5F69D21826598F3AC6F2F89A079538CCACD727&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220616073609>
189. Khan HM shoaib. *Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of Sweet Basil-Ocimum basilicum L. (Lamiaceae)*. 2011.
190. P MAG. Efectos de la albahaca -*Ocimum basilicum*- sobre dolor pélvico en dismenorrea primaria -menstruación dolorosa- en mujeres en edad fértil. *Revista Colombiana de Enfermería* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 3];6:47–60. Available from: <https://revistacolombianadeenfermeria.unbosque.edu.co/index.php/RCE/article/view/1433>
191. Venâncio AM, Onofre AS, Lira AF, Alves PB, Blank AF, Antonioli AR, et al. Chemical composition, acute toxicity, and antinociceptive activity of the essential oil of a plant breeding cultivar of basil (*Ocimum basilicum L.*). *Planta Med*. 2011 May;77(8):825–9.
192. Franchomme P. *La science des huiles essentielles médicinales*. Guy Trédaniel; 2015.
193. Exposition sur les plantes médicinales au CDI - LEA Robert Doisneau [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://robert-doisneau.lycee.ac-normandie.fr/spip.php?article366#&gid=1&pid=9>
194. Estragon. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Estragon&oldid=195544675>
195. Thieme H, Nguyen-Thi-Tam null. [On a method for spectrophotometric determination of methylchavicol in estragon oils]. *Pharmazie*. 1968 Jun;23(6):339–40.
196. Maham M, Moslemzadeh H, Jalilzadeh-Amin G. Antinociceptive effect of the essential oil of tarragon (*Artemisia dracunculus*). *Pharmaceutical Biology* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Jun 3];52(2):208–12. Available from: <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.824007>
197. Heghes SC, Vostinaru O, Rus LM, Mogosan C, Iuga CA, Filip L. Antispasmodic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. *Molecules* [Internet]. 2019 Apr 29 [cited 2022 Jun 3];24(9):1675. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539827/>
198. Jalilzadeh-Amin G, Maham M, Dalir-Naghadeh B, Kheiri F. In vitro effects of *Artemisia dracunculus* essential oil on ruminal and abomasal smooth muscle in sheep. *Comp Clin Pathol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2023 Aug 20];21(5):673–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00580-010-1155-6>
199. Lavande. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lavande&oldid=206898752>
200. Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. *Lavender Products*

- Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2023 Aug 22];104(11):5393–405. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6773459/>
201. Bakhtshirin F, Abedi S, YusefiZoj P, Razmjooee D. The effect of aromatherapy massage with lavender oil on severity of primary dysmenorrhea in Arsanjan students. *Iran J Nurs Midwifery Res* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 16];20(1):156–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325408/>
202. Field T, Field T, Cullen C, Largie S, Diego M, Schanberg S, et al. Lavender bath oil reduces stress and crying and enhances sleep in very young infants. *Early Hum Dev*. 2008 Jun;84(6):399–401.
203. Saeki Y. The effect of foot-bath with or without the essential oil of lavender on the autonomic nervous system: a randomized trial. *Complement Ther Med*. 2000 Mar;8(1):2–7.
204. Nikjou R, Kazemzadeh R, Rostamnegad M, Moshfegi S, Karimollahi M, Salehi H. The Effect of Lavender Aromatherapy on the Pain Severity of Primary Dysmenorrhea: A Triple-blind Randomized Clinical Trial. *Ann Med Health Sci Res* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jan 8];6(4):211–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405632/>
205. Raisi Dehkordi Z, Hosseini Baharanchi FS, Bekhradi R. Effect of lavender inhalation on the symptoms of primary dysmenorrhea and the amount of menstrual bleeding: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2021 Jan 8];22(2):212–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229913002094>
206. Effect of lavender inhalation on the symptoms of primary dysmenorrhea and the amount of menstrual bleeding: A randomized clinical trial | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0965229913002094?token=0F2C55FF3FA34DD277765CBC54A9801D28C891E0F39ABBFD4B599F1FF67CAB399F9E974CD3315B9133FB E818313A9009&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220616075219>
207. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med*. 2007 Feb 1;356(5):479–85.
208. Menthe poivrée. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 15]. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Menthe\\_poivr%C3%A9e&oldid=202619015](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Menthe_poivr%C3%A9e&oldid=202619015)
209. Heghes SC, externe L vers un site, fenêtre celui ci s’ouvrira dans une nouvelle, Vostinaru O, Rus LM, Mogosan C, et al. Antispasmodic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. *Molecules* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 3];24(9):1675. Available from: <https://www.proquest.com/docview/2548930147/abstract/B4FD7BA1B569445EPQ/7>
210. Heshmati A, Dolatian M, Mojab F, shakeri N, Nikkhah S, Mahmoodi Z. The effect of peppermint (*Mentha piperita*) capsules on the severity of primary dysmenorrhea. *Journal of Herbal Medicine* [Internet]. 2016 Sep [cited 2022 Jun 3];6(3):137–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210803316300240>
211. Masoumi SZ, Asl HR, Poorolajal J, Panah MH, Oliaei SR. Evaluation of mint efficacy regarding dysmenorrhea in comparison with mefenamic acid: A double blinded randomized crossover study. *Iran J Nurs Midwifery Res* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jun 3];21(4):363–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979258/>
212. Malaquin-Pavan E. Aromathérapie scientifique : préconisations pour la pratique clinique, l’enseignement et la recherche. 2018;
213. Bigaradier. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bigaradier&oldid=205896771>
214. Lamine M, Rahali FZ, Hammami M, Mliki A. From differentially accumulated volatiles to the search of robust metabolic classifiers: Exploring the volatome of Citrus leaves. *Microchemical Journal* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jan 27];138:321–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026265X17311943>

215. Heydari N, Abootalebi M. Investigation of the effect of aromatherapy with *Citrus aurantium* blossom essential oil on premenstrual syndrome in university students: A clinical trial study. *Complementary Therapies in Clinical Practice* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jun 3];32:1–5. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S174438811730484X?token=C2751E0B50FB586BA3AE431CECD800AFE08701BC30615AE90D02C8118FCC74E97CA65B98887ECA10A0B5CE53D867AE35&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220603073305>
216. Bi W, Jingxuan Zhou, Zhao L, Wang C, Wu W, Zhang L, et al. Preventive effect of different citrus essential oils on primary dysmenorrhea: in vivo and in vitro study. *Food Bioscience* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Jun 3];42:101135. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212429221002601>
217. Najafi M, Hadavi F, Vazirinasab Kermani S, Vafisani F, Ghazanfarpour M. Aromatherapy with Iranian herbal medicines for premenstrual syndrome and primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *ijp ; Int J Pediatr* [Internet]. 2019 Aug [cited 2022 Jun 3];(Online First). Available from: <https://doi.org/10.22038/ijp.2019.42455.3563>
218. Hankinson A, Lloyd B, Alweis R. Lime-induced phytophotodermatitis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014;4(4).
219. Benedek B, Kopp B. *Achillea millefolium* L. s.l. revisited: Recent findings confirm the traditional use. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2023 Aug 20];157(13):312–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10354-007-0431-9>
220. Alomair MK, Alabduladheem LS, Almajed MA, Alobaid AA, Alkhalifah EAR, Younis NS, et al. *Achillea millefolium* Essential Oil Mitigates Peptic Ulcer in Rats through Nrf2/HO-1 Pathway. *Molecules*. 2022 Nov 15;27(22):7908.
221. Ramadan M, Goeters S, Watzer B, Krause E, Lohmann K, Bauer R, et al. Chamazulene Carboxylic Acid and Matricin: A Natural Profen and Its Natural Prodrug, Identified through Similarity to Synthetic Drug Substances. *J Nat Prod* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2022 Jun 9];69(7):1041–5. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np0601556>
222. Huile essentielle Eucalyptus citronné, utilisation et bienfaits. [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://vanessences.fr/content/29-huile-essentielle-eucalyptus-citronne-utilisation-et-bienfaits>
223. Gbenou JD, Ahounou JF, Akakpo HB, Laleye A, Yayi E, Gbaguidi F, et al. Phytochemical composition of *Cymbopogon citratus* and *Eucalyptus citriodora* essential oils and their anti-inflammatory and analgesic properties on Wistar rats. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2023 Jan 27];40(2):1127–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2155-1>
224. Melo MS, Guimarães AG, Santana MF, Siqueira RS, De Lima ADCB, Dias AS, et al. Anti-inflammatory and redox-protective activities of citronellal. *Biol Res*. 2011;44(4):363–8.
225. Silva J, Abebe W, Sousa SM, Duarte VG, Machado MIL, Matos FJA. Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2003 Dec [cited 2023 Jan 27];89(2–3):277–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874103003131>
226. Gbenou JD, Ahounou JF, Akakpo HB, Laleye A, Yayi E, Gbaguidi F, et al. Phytochemical composition of *Cymbopogon citratus* and *Eucalyptus citriodora* essential oils and their anti-inflammatory and analgesic properties on Wistar rats. *Mol Biol Rep*. 2013 Feb;40(2):1127–34.
227. Lee G, Park J, Kim MS, Seol GH, Min SS. Analgesic effects of eucalyptus essential oil in mice. *Korean J Pain*. 2019 Apr 1;32(2):79–86.
228. Puressentiel [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. *Eucalyptus citronné* (*eucalyptus citriodora*). Available from: <https://fr.puressentiel.com/blogs/recettes-herbier/eucalyptus-citronne>
229. Yattoo MI, Gopalakrishnan A, Saxena A, Parray OR, Tufani NA, Chakraborty S, et al.

- Anti-Inflammatory Drugs and Herbs with Special Emphasis on Herbal Medicines for Countering Inflammatory Diseases and Disorders - A Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(1):39–58.
230. Massil HY, O'Brien PM. Approach to the management of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1987 Jun;30(2):443–52.
231. Wirth JH, Hudgins JC, Paice JA. Use of Herbal Therapies to Relieve Pain: A Review of Efficacy and Adverse Effects. *Pain Management Nursing* [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Jan 27];6(4):145–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1524904205001487>
232. Lass C, Vocanson M, Wagner S, Schempp CM, Nicolas JF, Merfort I, et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory mechanisms prevent contact hypersensitivity to *Arnica montana* L. *Exp Dermatol.* 2008 Oct;17(10):849–57.
233. Neukirch H, D'Ambrosio M, Sosa S, Altinier G, Della Loggia R, Guerriero A. Improved anti-inflammatory activity of three new terpenoids derived, by systematic chemical modifications, from the abundant triterpenes of the flowery plant *Calendula officinalis*. *Chem Biodivers.* 2005 May;2(5):657–71.
234. Nguyen VL, Truong CT, Nguyen BCQ, Vo TNV, Dao TT, Nguyen VD, et al. Anti-inflammatory and wound healing activities of calophyllolide isolated from *Calophyllum inophyllum* Linn. Brandner JM, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 Oct 11 [cited 2023 Jan 27];12(10):e0185674. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0185674>
235. Tsai SC, Liang YH, Chiang JH, Liu FC, Lin WH, Chang SJ, et al. Anti-inflammatory effects of *Calophyllum inophyllum* L. in RAW264.7 cells. *Oncol Rep.* 2012 Sep;28(3):1096–102.
236. Wölflé U, Seelinger G, Schempp CM. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Med.* 2014 Feb;80(2–3):109–20.
237. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Jan 27];3(5):337–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642442/>
238. Amin B, Hosseinzadeh H. Black Cumin (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone: An Overview on the Analgesic and Anti-inflammatory Effects. *Planta Med.* 2016 Jan;82(1–2):8–16.
239. Pharmacopée française. Mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie cutanée. In: *Pharmacopée française.* 2023.
240. Pharmacopée française. Mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale. In: *Pharmacopée française.* 2023.
241. VIDAL [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Magnésium - Complément alimentaire. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/magnesium.html>
242. Galan P, Preziosi P, Durlach V, Valeix P, Ribas L, Bouzid D, et al. Dietary magnesium intake in a French adult population. *Magnes Res.* 1997 Dec;10(4):321–8.
243. Benassi L, Barletta FP, Baroncini L, Bertani D, Filippini F, Beski L, et al. Effectiveness of magnesium pidolate in the prophylactic treatment of primary dysmenorrhea. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1992;19(3):176–9.
244. Fontana-Klaiber H, Hogg B. [Therapeutic effects of magnesium in dysmenorrhea]. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1990 Apr 17;79(16):491–4.
245. Parazzini F, Di Martino M, Pellegrino P. Magnesium in the gynecological practice: a literature review. *Magnes Res.* 2017 Feb 1;30(1):1–7.
246. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2022 Oct 6];12(8):2184. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468697/>
247. Roth J. Le magnésium, minéral incontournable?: enquête auprès des patients de

l'officine. :120.

248. Ebrahimi E, Khayati Motlagh S, Nemati S, Tavakoli Z. Effects of Magnesium and Vitamin B6 on the Severity of Premenstrual Syndrome Symptoms. *J Caring Sci [Internet]*. 2012 Nov 22 [cited 2022 Oct 6];1(4):183–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161081/>
249. Gök S, Gök B. Investigation of Laboratory and Clinical Features of Primary Dysmenorrhea: Comparison of Magnesium and Oral Contraceptives in Treatment. *Cureus [Internet]*. [cited 2023 Aug 22];14(11):e32028. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9800031/>
250. Seifert B, Wagler P, Dartsch S, Schmidt U, Nieder J. [Magnesium--a new therapeutic alternative in primary dysmenorrhea]. *Zentralbl Gynakol*. 1989;111(11):755–60.
251. Vasson MP. Compléments alimentaires : les clés pour les conseiller à l'officine. Les Editions Le Moniteur des pharmacies; 2015.
252. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkarnhang US, Barnes J, Seyfoddin V, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2016 [cited 2021 Sep 13];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002124.pub2/full/fr>
253. VIDAL [Internet]. [cited 2022 Oct 6]. Calcium - Complément alimentaire. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/calcium.html>
254. Rahnemaei FA, Gholamrezaei A, Afrakhteh M, Zayeri F, Vafa MR, Rashidi A, et al. Vitamin D supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol Sci [Internet]*. 2021 Jul [cited 2022 Oct 6];64(4):353–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8290151/>
255. Calcium With and Without Magnesium for Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized PlaceboControlled Trial [Internet]. [cited 2022 Oct 6]. Available from: [https://www.ijwhr.net/pdf/pdf\\_IJWHR\\_195.pdf](https://www.ijwhr.net/pdf/pdf_IJWHR_195.pdf)
256. Penland JG, Johnson PE. Dietary calcium and manganese effects on menstrual cycle symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 May;168(5):1417–23.
257. Abdi F, Amjadi MA, Zaheri F, Rahnemaei FA. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review. *Obstet Gynecol Sci [Internet]*. 2021 Jan [cited 2022 Oct 6];64(1):13–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834752/>
258. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 14]. Le calcium. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>
259. Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br J Pharmacol [Internet]*. 2017 Jun [cited 2022 Oct 25];174(11):1349–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429331/>
260. Authier N, Coudore F, Eschalier A. Cannabinoïdes et douleur - Cannabinoids and pain. 2003;17:5.
261. Varrassi G. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain Phys [Internet]*. 2016 Feb 14 [cited 2022 Apr 21];19(2;2):11–24. Available from: <https://painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MjUxMw%3D%3D&journal=94>
262. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2021 May 18 [cited 2022 Oct 25];22(10):5305. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8157570/>
263. Tartaglia E, Armentano M, Giugliano B, Sena T, Giuliano P, Loffredo C, et al. Effectiveness of the Association N-Palmitoylethanolamine and Transpolydatin in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Dec;28(6):447–50.

264. Indraccolo U, Indraccolo SR, Mignini F. Micronized palmitoylethanolamide/trans-polydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita*. 2017;53(2):125–34.
265. Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 May;150(1):76–9.
266. S. V, S. V. Vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 May 26 [cited 2022 Nov 3];7(6):2257. Available from: <http://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/4724>
267. Kashanian M, Lakeh MM, Ghasemi A, Noori S. Evaluation of the effect of vitamin E on pelvic pain reduction in women suffering from primary dysmenorrhea. *J Reprod Med*. 2013 Feb;58(1–2):34–8.
268. Comparison of the effect of vitamin E, vitamin D and ginger on the severity of primary dysmenorrhea: a single-blind clinical trial [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Available from: <https://www.ogscience.org/journal/view.php?number=614>
269. Kharaghani R, Rahbari M, Keramat A, Mirmohammadhani M, Yallanghach M. The effect of vitamin E on ameliorating primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *J Basic Clin Reprod Sci* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 4];3(2):79. Available from: <http://www.jbcrs.org/text.asp?2014/3/2/79/140037>
270. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2005 [cited 2022 Nov 4];112(4):466–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.2004.00495.x>
271. Ziaei S, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, Lamyian M, Emamgholy T. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG*. 2001 Nov;108(11):1181–3.
272. VIDAL [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Vitamine E - Complément alimentaire. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols.html>
273. Saei Ghare Naz M, Kiani Z, Rashidi Fakari F, Ghasemi V, Abed M, Ozgoli G. The Effect of Micronutrients on Pain Management of Primary Dysmenorrhea: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Caring Sci* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Nov 4];9(1):47–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146731/>
274. Farrah AM, Halim B, Kaban Y. Effectiveness of Zinc Supplementation in Treating Dysmenorrhea. *Bali Med J* [Internet]. 2017 Jan 4 [cited 2022 Nov 4];6(1):34. Available from: <http://www.balimedicaljournal.org/index.php/bmj/article/view/380>
275. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients* [Internet]. 2020 Aug [cited 2022 Nov 4];12(8):2464. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2464>
276. Sangestani G, Khatiban M, Marci R, Piva I. The Positive Effects of Zinc Supplements on the Improvement of Primary Dysmenorrhea and Premenstrual Symptoms: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. *Journal of Midwifery and Reproductive Health* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Nov 4];3(3):378–84. Available from: [https://jmrh.mums.ac.ir/article\\_4463.html](https://jmrh.mums.ac.ir/article_4463.html)
277. Eby GA. Zinc treatment prevents dysmenorrhea. *Medical Hypotheses* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2022 Nov 4];69(2):297–301. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987706009066>
278. Teimoori B, Ghasemi M, Hoseini ZSA, Razavi M. The Efficacy of Zinc Administration in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *Oman Med J* [Internet]. 2016 Mar [cited 2022 Nov 4];31(2):107–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861396/>
279. Kashefi F, Khajehei M, Tabatabaeichehr M, Alavinia M, Asili J. Comparison of the

- effect of ginger and zinc sulfate on primary dysmenorrhea: a placebo-controlled randomized trial. *Pain Manag Nurs*. 2014 Dec;15(4):826–33.
280. VIDAL [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Zinc - Complément alimentaire. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>
281. Naturactive [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Règles douloureuses. Available from: <https://www.naturactive.fr/produits/complements-nutritionnels/regles-douloureuses/regles-douloureuses-bio>
282. Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacogn Rev* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 29];5(9):103–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210009/>
283. Recinella L, Chiavaroli A, di Giacomo V, Antolini MD, Acquaviva A, Leone S, et al. Anti-Inflammatory and Neuromodulatory Effects Induced by *Tanacetum parthenium* Water Extract: Results from In Silico, In Vitro and Ex Vivo Studies. *Molecules* [Internet]. 2020 Dec 23 [cited 2023 Jan 29];26(1):22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7793142/>
284. Pilèje [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Feminabiane Endo'Calme. Available from: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/feminabiane-endocalm>
285. Itoh H, Uchida M, Sashihara T, Ji ZS, Li J, Tang Q, et al. *Lactobacillus gasseri* OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cytotechnology* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Jan 29];63(2):153–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3080472/>
286. Pilèje [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Feminabiane SPM. Available from: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/feminabiane-spm>
287. Pranarom [Internet]. [cited 2022 Oct 4]. Cycle menstruel. Available from: <https://www.pranarom.fr/fr/oleocaps/5734-5-cycle-menstruel-5420008527975.html>
288. Laboratoires NHCO Nutrition [Internet]. [cited 2023 Aug 2]. Cycladys: complément alimentaire syndrome prémenstruel | NHCO. Available from: <https://nhco-nutrition.com/produit/cycladys/>
289. North RA. P2X3 receptors and peripheral pain mechanisms. *J Physiol* [Internet]. 2004 Jan 15 [cited 2022 Nov 6];554(Pt 2):301–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664762/>
290. ScienceDaily [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Heat Halts Pain Inside The Body. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2006/07/060705090603.htm>
291. Kannan P, Claydon LS. Some physiotherapy treatments may relieve menstrual pain in women with primary dysmenorrhea: a systematic review. *Journal of Physiotherapy* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2021 Sep 13];60(1):13–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1836955314000046>
292. TENS and heat therapy for pain relief and quality of life improvement in individuals with primary dysmenorrhea: A systematic review | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1744388116300329?token=5286FF29B291FFAFA80C4AADF53EB86028F740F9F285B7945BCDDAA1AAD9E4A5A03469D97817ED1B62F40C77440F7FD2&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221106155141>
293. Jo J, Lee SH. Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life. *Sci Rep*. 2018 Nov 2;8(1):16252.
294. Proctor M, Farquhar C, Stones W, He L, Zhu X, Brown J. Transcutaneous electrical nerve stimulation for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2002 Jan 21 [cited 2022 Nov 15];2002(1):CD002123. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078521/>
295. Elboim-Gabyzon M, Kalichman L. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for Primary Dysmenorrhea: An Overview. *IJWH* [Internet]. 2020 Jan [cited 2023 Jan

- 6];Volume 12:1–10. Available from: <https://www.dovepress.com/transcutaneous-electrical-nerve-stimulation-tens-for-primary-dysmenorr-peer-reviewed-article-IJWH>
296. Mira TAA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Jan 6];194:1–6. Available from: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(15\)00246-8/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(15)00246-8/fulltext)
297. Mira TAA, Yela DA, Podgaec S, Baracat EC, Benetti-Pinto CL. Hormonal treatment isolated versus hormonal treatment associated with electrotherapy for pelvic pain control in deep endometriosis: Randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jan 6];255:134–41. Available from: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(20\)30648-5/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(20)30648-5/fulltext)
298. *clinical-book\_FR.pdf*.
299. Livia [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Livia : le bouton stop pour vos règles douloureuses. Available from: <https://mylivia.fr/>
300. Le patch URGOGYN - soulage les règles douloureuses [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://urgogyn.com/patch-urgogyn/>
301. URGO patch d'électrothérapie règles douloureuses rechargeable (TENS) [Internet]. URGO. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://urgo.fr/urgo-patch-d-electrotherapie-regles-douloureuses-rechargeable-tens/>
302. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Jan 29];14(12):1539–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046588/>
303. Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, Ahrens KA, Perkins NJ, Sjaarda LA, et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology* [Internet]. 2015 Mar [cited 2023 Feb 14];26(2):177–84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315337/>
304. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Phys Ther* [Internet]. 2014 Dec [cited 2023 Feb 14];94(12):1816–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4263906/>
305. Linthorst ACE, Reul JM. Stress and the brain: Solving the puzzle using microdialysis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Feb 16];90(2):163–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091305707003115>
306. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology*. 1994 Jul;5(4):469–72.
307. Ju H, Jones M, Mishra GD. Smoking and trajectories of dysmenorrhoea among young Australian women. *Tob Control*. 2016 Mar;25(2):195–202.
308. van de Loo AJAE, Mackus M, Kwon O, Krishnakumar IM, Garssen J, Kraneveld AD, et al. The Inflammatory Response to Alcohol Consumption and Its Role in the Pathology of Alcohol Hangover. *J Clin Med*. 2020 Jul 2;9(7):2081.
309. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 May 21;15(5):1033.
310. Windham GC, Elkin EP, Swan SH, Waller KO, Fenster L. Cigarette smoking and effects on menstrual function. *Obstet Gynecol*. 1999 Jan;93(1):59–65.
311. Chen C, Cho SI, Damokosh AI, Chen D, Li G, Wang X, et al. Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhea. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2000 Nov [cited 2023 Aug 16];108(11):1019–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240156/>

312. Schliep KC, Zarek SM, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, Trevisan M, Sjaarda LA, et al. Alcohol intake, reproductive hormones, and menstrual cycle function: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015 Oct;102(4):933–42.
313. Becker U. The influence of ethanol and liver disease on sex hormones and hepatic oestrogen receptors in women. *Dan Med Bull.* 1993 Sep;40(4):447–59.
314. Becker U, Tønnesen H, Kaas-Claesson N, Gluud C. Menstrual disturbances and fertility in chronic alcoholic women. *Drug Alcohol Depend.* 1989 Aug;24(1):75–82.
315. Schliep KC, Zarek SM, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, Trevisan M, Sjaarda LA, et al. Alcohol intake, reproductive hormones, and menstrual cycle function: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015 Oct;102(4):933–42.
316. Bajalan Z, Alimoradi Z, Moafi F. Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 16];84(3):209–24. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/495408>
317. Mohammadi MM, Mirjalili R, Faraji A. The impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Feb 16];78(5):721–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03263-1>
318. Zarei S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Effati-Daryani F. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Pain Med.* 2017 Jan 1;18(1):3–13.
319. Fontana-Klaiber H, Hogg B. [Therapeutic effects of magnesium in dysmenorrhea]. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1990 Apr 17;79(16):491–4.
320. Nagata C, Hirokawa K, Shimizu N, Shimizu H. Associations of menstrual pain with intakes of soy, fat and dietary fiber in Japanese women. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Jan;59(1):88–92.
321. Matthewman G, Lee A, Kaur JG, Daley AJ. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 May 19];219(3):255.e1-255.e20. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)30278-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30278-3/fulltext)
322. Kannan P, Cheung KK, Lau BWM. Does aerobic exercise induced-analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine-mediated mechanisms in primary dysmenorrhea? *Medical Hypotheses* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Dec 2];123:50–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987718308909>
323. Smith CA, Armour M, Zhu X, Li X, Lu ZY, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 Apr 18 [cited 2022 Sep 27];2016(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007854.pub3>

---

Nom – Prénom : Chéné Marine

Titre de la thèse : Douleurs pelviennes liées au cycle menstruel et conseils à l'officine.

---

Résumé de la thèse :

La dysménorrhée, ou douleur durant les règles, est le plus commun des maux gynécologiques des femmes de tout âge. Nous nous intéressons dans cette thèse aux douleurs pelviennes survenant lors de dysménorrhées primaires ne nécessitant pas de consultation médicale. Elles sont en effet un motif fréquent de passage à l'officine. Cette thèse a pour but de faire état des connaissances actuelles concernant les traitements à proposer en conseil uniquement, avec leur niveau de preuve associé, afin que le pharmacien d'officine puisse proposer et conseiller différentes solutions. Tout cela en prenant en compte la patiente, ses antécédents, ses traitements, ses préférences quant à l'origine naturelle ou non du traitement ainsi que sa simplicité d'utilisation.

---

MOTS CLES *(6 maximum en majuscules, tous les mots clés doivent être présents dans le résumé)*

DYSMÉNORRHÉE, OFFICINE, PHYTOTHÉRAPIE, AROMATHÉRAPIE, COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

---

**JURY -**

**Présidente :** Dr Catherine Rabu,  
MCU-HDR de Pharmacologie et Pharmacocinétique,  
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Asseseurs :** Dr Catherine Roullier,  
MCU-HDR de Pharmacognosie et Phytothérapie,  
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Dr Perrine Mazetier,  
Pharmacienne d'officine,  
Saint-Herblain

---