



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

PRISE EN CHARGE DES DYSMÉNORRHÉES À L'OFFICINE GRÂCE À L'AROMATHÉRAPIE

Présenté par Leslie GAUTHIER

Soutenu le 7 novembre 2023 devant le jury constitué de

Madame le Docteur Aurélie URBAIN, Président

Madame le Docteur Céline HILPIPRE, Directeur de thèse

Madame le Docteur Emilie SICK, Pharmacien

Madame le Docteur Céline LORETH-NICKLER, Pharmacien

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biophysique - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

**en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :**

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

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

**De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.**

**Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.**

Remerciements

Merci à Céline Hilpiper d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour vos commentaires et vos conseils.

Merci à Aurélie Urbain de présider ce jury. Vos enseignements m'ont donné goût aux mondes fantastiques de la phytothérapie et de la pharmacognosie. Votre bonne humeur communicative et votre humour.

Merci à Émilie Sick de participer au jury. Merci pour ton accompagnement et ton soutien pendant ces cinq années ! Tu as été une enseignante et une conseillère incroyable.

Merci à Céline Loreth-Nickler de se joindre à ce jury depuis sa campagne alsacienne. Tu as été une inspiration depuis cette journée de 3A où je t'ai interviewée pour le POP. Ta thèse a été la toute première que j'ai lue et m'a montrée la voie pour rédiger la mienne. J'espère que cette thèse pourra s'inscrire dans la continuité de la tienne.

Merci à ma famille de m'avoir soutenue depuis le début. Merci à mes grands-parents de m'avoir hébergée pendant mon cursus. Désolée des insomnies de certains soirs où vous restiez devant la télé jusqu'à ce que je rentre tard/tôt, mais bon, ça fait des souvenirs !

Merci à Anne, Sandrine, Stéphane, Yves, Adriana, Emmanuelle et Ophélyne de la Pharmacie du Colvert de m'avoir accompagnée pour mes premiers pas au comptoir. Grâce à vous, je me suis épanouie, tant sur le plan professionnel que personnel, au cours de ces deux années à vos côtés !

Merci à Muriel, Éric, Elisabeth, Marie, Luc, Xavier, Antoine, Franck, Anita, Céline, Fabienne, Jeff, Mathilde, Moreno et Valérie de l'UGECAM. Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la pharmacie hospitalière et d'avoir rendu mes stages aussi intéressants, c'était une réelle chance de pouvoir passer cette année avec vous ! Et merci (ou pas) pour les rab' de desserts à la cantine !

Merci à Mathieu, Céline, Laurence, Mélanie, Bilgehan, Florine, Manon, Marguerite, Sehide, Virginie, Pascale, Marine, Margaux, Suzanne et Véronique de la Pharmacie du

Kirchberg. À vos côtés j'ai pu apprendre énormément, gagner en autonomie et prendre confiance en moi. Merci pour les Laitues, les siestes du midi et tous les grignotages !

Merci à Mustafa, Ferdaous, Léa, Aynur, Maria, Ensar, Kimia et Maeva (même si je ne vous ai pas encore tous rencontrés au moment où j'écris ces lignes) de la Pharmacie des Coquelicots pour leur accueil.

Merci à ma famille de faluche d'être là, tout simplement ! Vous êtes beaucoup trop nombreux pour que je vous nomme tous mais c'est aussi ça qui fait notre force. Chacun d'entre vous m'a aidée et soutenue à un moment donné, à votre niveau, même si vous ne vous en êtes pas rendus compte. Un merci particulier à mon parrain, Guillaume, et à mes petites sœurs de fal' : Laura, Théau et Audrey, cœur sur vous !

Merci à l'Hazweiss, qui m'a fait aimer la Pharmacie dès la P1, et qui m'a confortée dans mon choix d'orientation. Pas merci pour le manque de sommeil accumulé pendant ces trois ans à ton service mais les résultats en valaient la peine !

Merci aux Vousl'etesNan pour tous ces moments mémorables depuis les apéros GO jusqu'à maintenant. Je n'oublierai jamais l'échappée du cours de galénique, les journées sur le canap' de la K'fet ou les aprèm' raclette !

Merci à Charles d'avoir toujours été là pour moi et, en plus de m'écouter râler, pour prendre un thé, un chocolat chaud ou pour aller se balader ou voir les animaux !

Merci à Anaëlle d'être là depuis la P1. Tu as été ma plus belle rencontre cette année-là ! Désolée qu'autant de nos sessions révisions aient fini au McDo mais ça a bien annoncé la couleur pour le reste de notre cursus !

Je tenais également à adresser un dernier merci aux docteurs Pierre-Louis Frey, Anne-Sophie Renaud et Bogdan Gionea, ainsi qu'à leurs équipes, sans qui je n'aurais pas été en mesure d'arriver jusqu'ici.

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Liste des figures.....	2
Liste des tableaux.....	3
Introduction.....	4
Partie 1 – Physiologie des menstruations	5
I. Anatomie du système reproducteur féminin	5
A. Organes	5
1) Ovaires.....	5
2) Utérus	6
B. Physiologie du cycle menstruel.....	8
1) Cycle ovarien	8
2) Cycle utérin.....	10
II. Dysménorrhées.....	10
A. Définitions	10
1) Clinique.....	11
2) Physiopathologie de la douleur.....	12
3) Physiopathologie des dysménorrhées.....	14
B. Épidémiologie	17
Partie 2 - Prise en charge symptomatique des dysménorrhées primaires.....	19
I. Traitements non-pharmacologiques	19
A. Chaleur.....	19
B. Neurostimulation.....	20
II. Traitements pharmacologiques	21
A. Phloroglucinol	21
B. Paracétamol	22
C. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	24
III. Aromathérapie.....	25
A. Rappels	25
1) Historique	25
2) Taxonomie.....	26

3) Définitions réglementaires	27
B. Bon usage.....	29
1) Précautions d'emploi	29
2) Voies et modalités d'administration.....	29
C. Revue par les spécialistes.....	31
1) Familles chimiques d'intérêt.....	32
2) Huiles essentielles et littérature spécialisée.....	33
D. Revue des études scientifiques.....	35
1) Huiles essentielles <i>versus</i> AINS.....	35
2) Huiles essentielles <i>versus</i> placebo.....	38
E. Huiles essentielles d'intérêt	42
1) Estragon	42
2) Géranium.....	45
3) Lavande officinale	48
4) Menthe poivrée	50
F. Proposition d'un protocole évolutif	52
Conclusion	55
Bibliographie.....	56

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non- Stéroïdien	IASP : <i>International Association for the Study of Pain</i>
AMPA : <i>α-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4- isoxazolePropionic Acid</i>	IFRA : <i>International FRagrance Agency</i>
CGRP : <i>Calcitonin Gene-Related Protein</i>	IL8 : InterLeukine 8
COX : Cyclo-OXygénase	ISO : <i>International Standardization Organization</i>
CYP : CYtochrome P450	LH : <i>Luteinizing Hormone</i>
DL ₅₀ : Dose Létale médiane	LOX : Lipo-OXygénase
DMS : Différence des Moyennes Standardisées	LTC4 : LeucoTriène C4
EMA : <i>European Medicines Agency</i>	LTD4 : LeucoTriène D4
EVA : Échelle Visuelle Analogique	NMDA : <i>N-Méthyl-D-aspartic Acid</i>
FSH : <i>Follicule Stimulating Hormone</i>	NPY : NeuroPeptide Y
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase	PGE2 : ProstaGlandine E2
GABA : <i>Gamma-AminoButyrique Acid</i>	PGF2α : ProstaGlandine F2α
GRAS : <i>Generally Recognized As Safe</i>	PLA2 : PhosphoLipases A2
GnRH : <i>Gonadotrophin-Releasing Hormone</i>	SERT : <i>SERotonin Transporter</i>
GRAS : <i>Generally Recognized As Safe</i>	TENS : <i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
GRP : <i>Gastrin-Releasing Peptide</i>	TNFα : <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
HE : Huile Essentielle	TRP : <i>Transient Receptor Potential</i>
HEBBD : Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie	TRPM8 : <i>Transient Receptor Potential Melastatin 8</i>
HECT : Huile Essentielle ChémoTypée	TRPV1 : <i>Transient Receptor Potential Vanilloïd 1</i>
HV : Huile Végétale	VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Liste des figures

Figure 1 – Illustration d'une coupe frontale d'un ovaire gauche	5
Figure 2 - Schéma anatomique du système reproducteur féminin.....	6
Figure 3 - Schéma histologique des tuniques endométriales	7
Figure 4 – Schéma synthétique du cycle menstruel	9
Figure 5 - Système d'évaluation des dysménorrhées	11
Figure 6 - Illustration des voies de la douleur.....	13
Figure 7 - Schéma récapitulatif de la physiopathologie des dysménorrhées.....	14
Figure 8 – Illustration des afférences du système nerveux autonome	16
Figure 9 - Images des dispositifs GYNOPATCH® et INTIMYCARE®.....	19
Figure 10 - Image du kit URGOGYN©.....	21
Figure 11 – Structures moléculaires phloroglucinol et triméthylphloroglucinol	22
Figure 12 – Structure moléculaire du paracétamol	22
Figure 13 - Schéma du mécanisme d'action du paracétamol.....	23
Figure 14 - Graphique comparant l'efficacité analgésique des AINS vs placebo ..	24
Figure 15 - Schéma anatomique de l'absorption cutanée des huiles essentielles.	30
Figure 16 – Schémas anatomiques absorption olfactive des huiles essentielles...	31
Figure 17 - Schéma des principales cibles moléculaires des molécules aromatiques antispasmodiques	32
Figure 18 - Schémas synthétisant la polarité et l'ionisation de certaines molécules aromatiques et leurs propriétés.....	33
Figure 20 - Données statistiques de chaque étude concernant l'effet du fenouil sur les dysménorrhées	37
Figure 21 – Données statistiques de chaque étude concernant l'effet de l'aromathérapie sur les dysménorrhées	39
Figure 22 - Illustration de sommités fleuries d'estragon	42
Figure 23 - Illustration de feuilles de géranium.	45
Figure 24 - Illustration de sommités fleuries de lavande	48
Figure 25 - Illustration de parties aériennes de menthe poivrée	50

Liste des tableaux

Tableau 1 - Tableau récapitulatif des propriétés des fibres nociceptives.....	13
Tableau 2 - Efficacité des différentes options pharmacologiques sur les symptômes dysménorrhéiques les plus communs.....	25
Tableau 3 – Synthèse des avis spécialisés en aromathérapie.....	34
Tableau 4 – Synthèse des résultats sur l'évolution des douleurs.....	39
Tableau 5 - Récapitulatif de différentes études scientifiques analysant les effets de l'aromathérapie sur les dysménorrhées.....	41
Tableau 6 – Profil chromatographique de l'huile essentielle d'Artemisia dracunculus française.....	43
Tableau 7 - Profil chromatographique d'huiles essentielles de Pelargonium graveolens égyptiennes et malgaches.....	45
Tableau 8 - Profil chromatographique de l'huile essentielle de Lavandula angustifolia selon la Pharmacopée Européenne.....	48
Tableau 9 - Profil chromatographique de l'huile essentielle de Mentha x piperita selon la Pharmacopée Européenne.....	50
Tableau 10 - Récapitulatif des cibles d'action des différentes huiles essentielles sélectionnées.....	52

Introduction

Les dysménorrhées sont des crampes ou douleurs abdominales ressenties au début des menstruations, pouvant être associées à des nausées, vomissements ou vertiges à cause de l'intensité desdites crampes. Jusqu'à 90% des femmes souffrent de dysménorrhée plus ou moins sévère au cours de leur vie. Ces douleurs ont un impact sur la qualité de vie des patientes ainsi qu'un retentissement psychosocial dû, entre autres, à un absentéisme scolaire ou salarial plus ou moins important [1]. Plusieurs traitements symptomatiques existent, notamment des traitements pharmacologiques qui sont conseillés en première intention par le médecin ou le pharmacien.

L'objectif de cette thèse est de présenter les dysménorrhées et les traitements pouvant être proposés à l'officine. Pour cela, nous allons d'abord rappeler la physiologie du cycle menstruel afin d'aborder la physiopathologie des dysménorrhées avant de voir les différents traitements symptomatiques disponibles à l'officine. Ensuite, nous passerons en revue les études scientifiques concernant les huiles essentielles et les protocoles utilisés dans le cadre des dysménorrhées ainsi que les avis d'experts en aromathérapie sur le sujet. Grâce à ces résultats, nous établirons une fiche comptoir évolutive à destination du pharmacien d'officine avec des synergies variant selon la plainte ou la demande de la patiente.

Le thème de l'endométriose ne sera pas abordé pour ne pas s'éloigner du sujet principal de ce manuscrit. Les symptômes dysménorrhéiques seront traités mais pas les causes de dysménorrhées secondaires.

Partie 1 – Physiologie des menstruations

I. Anatomie du système reproducteur féminin

A. Organes

Le système reproducteur féminin est composé de plusieurs organes : deux ovaires et un utérus.

1) Ovaires

Les ovaires sont deux glandes synthétisant des hormones sexuelles et libérant les ovocytes [2]. Ils sont situés de chaque côté de l'utérus dans la cavité pelvienne, au niveau ou en-dessous des crêtes iliaques et au-dessus de la symphyse pubienne. Ils sont suspendus et maintenus dans cette cavité par le ligament large. Ce ligament peut être décomposé en plusieurs parties : le ligament lombo-ovarien ou ligament suspenseur de l'ovaire dont l'extrémité est parfois appelée ligament tubo-ovarique, le ligament utéro-ovarien ou ligament propre de l'ovaire et le mésovarium qui est un doublement du feuillet péritonéal qui se fixe au hile ovarien. Les ovaires sont vascularisés au niveau du hile par les artères et les veines ovariennes qui sont situées dans le ligament lombo-ovarien et le mésovarium [3] (Figure 1).

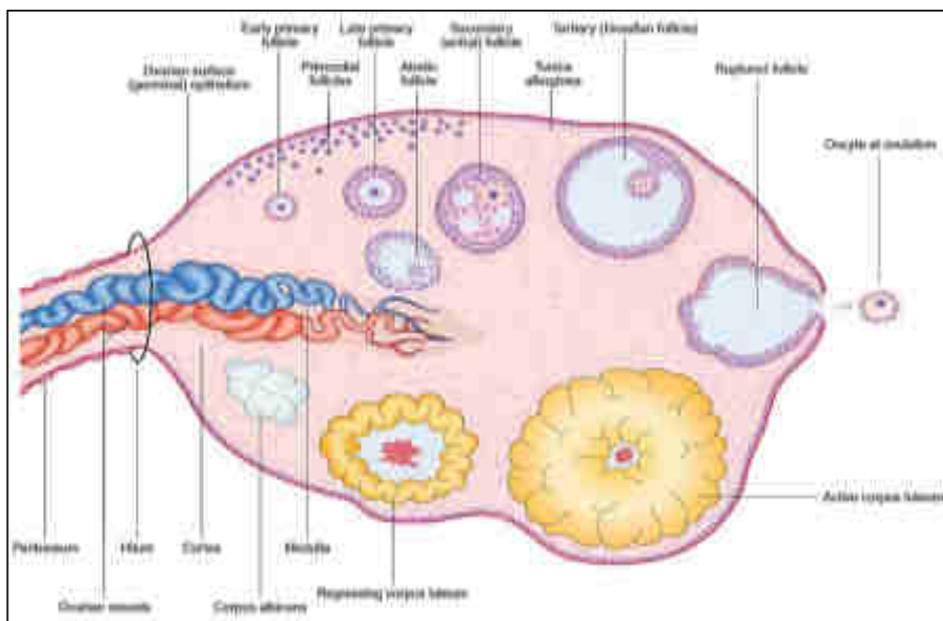


Figure 1 – Illustration d'une vue antérieure de coupe frontale d'un ovaire gauche. Tirée du Gray's Anatomy [3]

Les ovaires sont constitués d'un épithélium superficiel cuboïde qui repose sur une couche de collagène, la tunique albuginée. Ces deux éléments forment la capsule

L'utérus est fortement vascularisé par les artères et veines utérines qui suivent un chemin tortueux le long de celui-ci. Ces vaisseaux projettent des branches à travers les différentes tuniques utérines. L'artère utérine donne notamment naissance aux artères arquées qui deviendront les artères radiées, puis les artères basales et enfin les artérioles spiralées de la muqueuse utérine. L'aspect des différents vaisseaux utérins varie selon le moment du cycle menstruel [3].

L'utérus est constitué de trois tuniques tissulaires qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur (Figure 3) :

- la tunique externe séreuse ou adventice : le périmétrium [3] ;
- la tunique musculieuse : le myomètre. Cette tunique est composée de quatre couches de faisceaux musculaires qui sont les couches sous-séreuse, supra-vasculaire, vasculaire et sous-muqueuse. Le corps utérin est la partie avec la plus forte densité musculaire, à savoir 68,8% de fibres musculaires [2] ;
- la tunique muqueuse : l'endomètre. Cette tunique est constituée de tissu conjonctif (chorion) divisé en trois couches, à savoir la couche basale, la couche fonctionnelle spongieuse et la couche fonctionnelle compacte. Les deux dernières couches sont éliminées au cours des menstruations. L'épithélium de surface, à la surface du chorion, varie selon le moment du cycle menstruel. Les artères basales (*radial branches*) qui donnent naissance aux rameaux d'artérioles spiralées se trouvent au travers de l'endomètre, tout comme les glandes utérines [2].

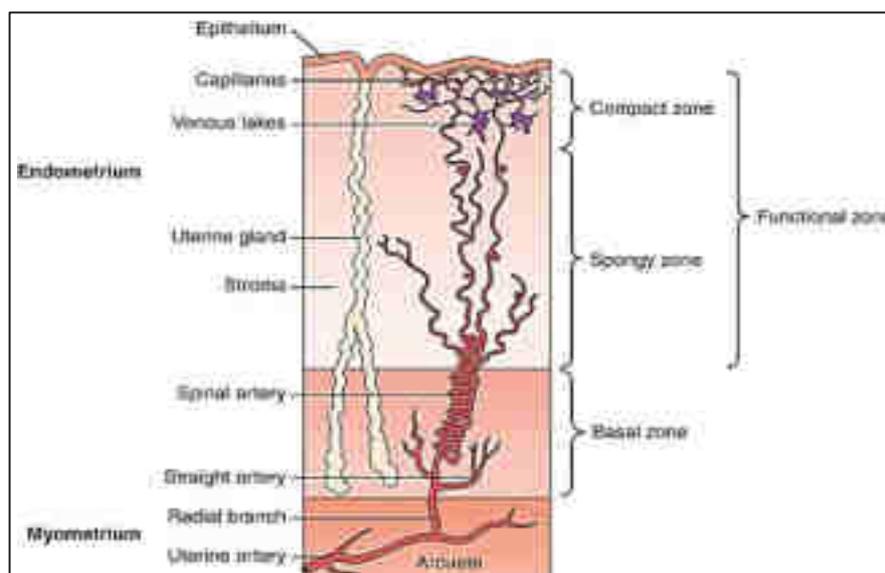


Figure 3 - Schéma histologique des tuniques endométriales. Issu de Lessey et al. [5]

Le corps, le col et les trompes utérines sont riches en neurofibres adrénérgiques sensibles aux hormones stéroïdiennes. Les œstrogènes activent ces neurofibres et donc les contractions, tandis que la progestérone les inhibe. Il existe aussi d'autres neurofibres peptidergiques médiées par différents neuropeptides qui interviennent dans la régulation des contractions de l'utérus. Parmi ces neuropeptides, il y a notamment la substance P, la *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP), le neuropeptide Y (NPY), les enképhalines ou encore la *Gastrin-Releasing Peptide* (GRP) [2].

B. Physiologie du cycle menstruel

Le cycle menstruel moyen dure environ 28 jours mais peut varier selon les femmes et certains facteurs environnementaux comme le stress. Afin de faciliter le suivi du cycle, les jours sont numérotés, traditionnellement de 1 à 28, où le jour 1 correspond au premier jour des menstruations [6].

Le cycle menstruel est constitué du cycle ovarien (phase folliculaire de J1 à J14 et phase lutéale de J14 à J28) et du cycle utérin (phases menstruelle et proliférative de J1 à J14 et phase sécrétrice de J14 à J28) [7].

L'hypothalamus, en réponse aux taux sériques d'œstrogènes, de progestérone et d'inhibines, sécrète la *Gonadotrophin-Releasing Hormone* (GnRH) qui stimule la libération de *Follicule Stimulating Hormone* (FSH) et de *Luteinizing Hormone* (LH) par l'hypophyse [7].

1) Cycle ovarien

Au cours de la phase folliculaire, un certain nombre de follicules primordiaux mûrissent en follicules primaires puis secondaires qui expriment des récepteurs à la FSH. Quand la FSH se lie à ses récepteurs sur les follicules secondaires, ces derniers continuent leur maturation. L'exposition des follicules à la LH sérique, même à faible concentration, permet la sécrétion folliculaire d'androgènes et d'inhibine B. Les aromatasés (cytochrome P450 CYP2C19) transforment les androgènes en œstrogènes. Les CYP2C19 apparaissent au niveau de la thèque folliculaire externe, qui sont des cellules stromales ovariennes, en réponse aux concentrations en FSH. La hausse de concentration en œstrogène dans le micro-environnement folliculaire et la circulation sanguine, ainsi que la sécrétion ovarienne d'inhibine B exercent un

rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de FSH. Les follicules qui ne sont pas en mesure de maintenir une concentration suffisante en œstrogène dans leur micro-environnement, malgré la baisse de FSH, dégénèrent en corps atrétiques, permettant la survie d'un seul follicule, le follicule de De Graaf, qui sécrète beaucoup d'œstrogènes. La forte concentration oestrogénique entraîne, par action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, un pic sécrétoire de LH aboutissant à l'ovulation au 14^{ème} jour du cycle [7], (Figure 4).

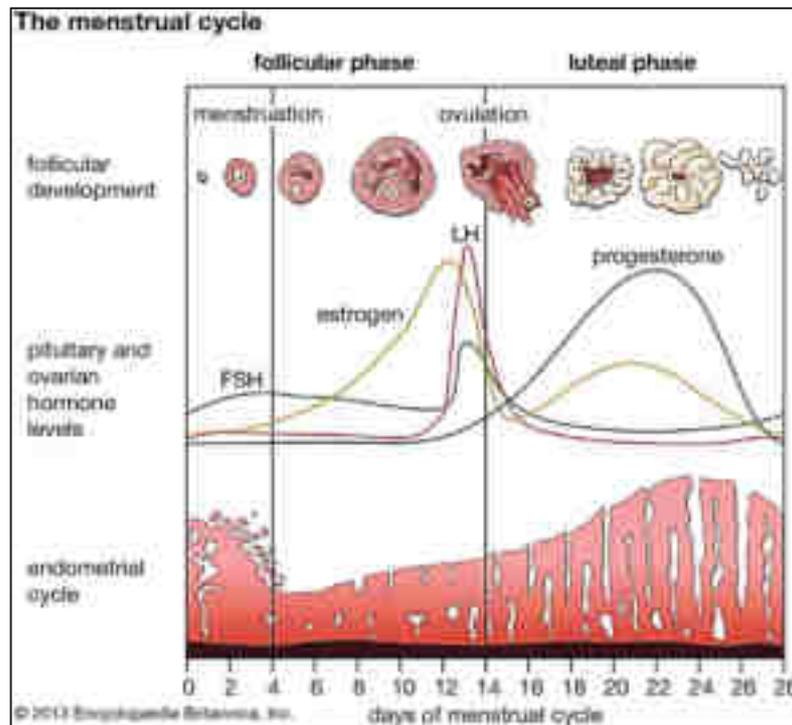


Figure 4 – Schéma synthétique du cycle menstruel. Issu de Encyclopaedia Britannica [8].

Une fois l'ovocyte expulsé du follicule, ce dernier dégénère en corps jaune sécrétant de la progestérone et de l'inhibine A. Ces deux hormones exercent un rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire qui supprime la sécrétion de FSH, d'œstrogène et donc l'éventuelle maturation d'autres follicules [9]. Sans fécondation, le corps jaune dégénère en corps blanc et stoppe sa libération de progestérone et d'inhibine B. Suite à l'arrêt de sécrétion de ces hormones, leur concentration sérique diminue, ce qui permet à nouveau la sécrétion hypophysaire de FSH par levée de l'inhibition ; un nouveau cycle commence [7].

Les inhibines A et B sont des hétérodimères sécrétés respectivement par le follicule de De Graaf et le corps jaune au cours de la phase lutéale et par les follicules primaires au cours de la phase folliculaire. Leur action est majoritairement endocrine par inhibition de la synthèse hypophysaire de FSH [10].

2) Cycle utérin

En cas d'absence de nidification, les concentrations d'hormones stéroïdes baissent, les artérioles spiralées subissent une vasoconstriction [7], des prostaglandines E2 et F2 α sont synthétisées, l'expression du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) augmente et permet la perméabilité vasculaire aux leucocytes [9]. Le processus de décidualisation et d'élimination des deux couches fonctionnelles de l'endomètre devient irréversible et indépendant des hormones stéroïdiennes car présentement médié par les métalloprotéases synthétisées par les leucocytes. Les saignements durent en moyenne 3 à 6 jours mais ils peuvent s'étendre jusqu'à 12 jours [9], (Figure 4).

À la suite de la sécrétion oestrogénique folliculaire de début de cycle, les cellules endométriales prolifèrent. Ainsi, les glandes utérines se multiplient et les artérioles spiralées s'allongent sous l'effet du VEGF, ce qui confère à l'endomètre un aspect épaissi [7].

La phase sécrétoire débute après l'ovulation sous l'effet de la progestérone libérée par le corps jaune. Pendant cette phase, les glandes utérines sécrètent du glycogène et du mucus afin de créer un micro-environnement propice à l'implantation et la nidification de l'ovule fécondé. La vascularisation endométriale et la perméabilité vasculaire sont favorisées par l'action du VEGF [7].

II. Disménorrhées

A. Définitions

Étymologiquement, le terme de dysménorrhée renvoie à des difficultés d'écoulement de flux menstruel or, aujourd'hui, ce terme fait référence à des douleurs associées aux menstruations. Cette évolution de définition ne prend pas en compte la localisation des douleurs, qui peuvent être pelviennes ou non, mais bien la temporalité d'apparition et de durée en fonction du cycle menstruel [11].

Les dysménorrhées primaires font référence à des douleurs au cours des menstruations en l'absence de pathologie sous-jacente pouvant causer lesdites douleurs [1]. Si les douleurs sont causées par une pathologie, alors les dysménorrhées sont dites « secondaires ». Il existe plusieurs étiologies aux dysménorrhées secondaires comme l'endométriose, le myome utérin ou la sténose cervicale, mais

aussi des pathologies non gynécologiques qui peuvent s'accroître avec les changements hormonaux: c'est le cas notamment pour les pathologies intestinales inflammatoires, les adhérences pelviennes ou encore les troubles de l'humeur comme les troubles bipolaires ou les syndromes dépressifs [11].

1) Clinique

Les dysménorrhées se manifestent par des symptômes apparaissant dès les premières menstruations, généralement juste avant ou à leur début, pour une durée d'environ 72 heures [1]. Ce sont essentiellement des crampes abdomino-pelviennes, décrites comme un poing qui se ferme et s'ouvre, pouvant irradier dans la région lombo-sacrée ou les cuisses. Certaines patientes souffrent également de maux associés, tels que des nausées et vomissements, une constipation ou des diarrhées, des maux de tête, des ménorragies ou encore des malaises [12]. En plus de ces symptômes somatiques, la prévalence de stress, d'anxiété et de dépression est trois fois plus élevée chez les patientes dysménorrhéiques [13], [14]. Les symptômes sont relativement identiques d'un cycle menstruel à l'autre [1]. Andersch et Milsom ont établi en 1982 un système de gradation multidimensionnelle comprenant différents symptômes, leur intensité, leur impact sur les activités quotidiennes et le travail, ainsi que le besoin en antalgiques (Figure 5) [15].

Grade	Working ability	Systemic symptoms	Analgesics
Grade 0: Menstruation is not painful and daily activity is unaffected	Unaffected	None	Not required
Grade 1: Menstruation is painful but seldom inhibits the woman's normal activity. Analgesics are seldom required. Mild pain	Rarely affected	None	Rarely required
Grade 2: Daily activity affected. Analgesics required and give relief so that absence from work or school is unusual. Moderate pain	Moderately affected	Few	Required
Grade 3: Activity clearly inhibited. Poor effect of analgesics. Vegetative symptoms, e.g., headache, tiredness, nausea, vomiting, and diarrhea. Severe pain	Clearly inhibited	Apparent	Poor effect

Figure 5 - Système verbal de gradation multidimensionnelle d'évaluation de la sévérité des dysménorrhées. Extrait de Andersch et Milsom [15]

Les patientes atteintes de dysménorrhées secondaires peuvent souffrir de sensation de pesanteur pelvienne en plus des symptômes cités précédemment. La particularité des symptômes de dysménorrhée secondaire est qu'ils sont liés à une pathologie sous-jacente dont la prise en charge permet d'atténuer voire d'éliminer complètement lesdits symptômes [12].

2) Physiopathologie de la douleur

Afin de comprendre les mécanismes douloureux des dysménorrhées et les différentes approches thérapeutiques, il est nécessaire de rappeler la physiopathologie des voies de la douleur.

La douleur est définie comme "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée ou non à une lésion tissulaire" par l'Association Internationale d'Étude de la Douleur (*International Association for the Study of Pain, IASP*) [16].

La première étape du phénomène est la transduction ou nociception. Les terminaisons nerveuses libres localisées dans les organes et différents tissus possèdent de nombreux récepteurs à la douleur, les nocicepteurs, qui transforment des signaux mécaniques ou chimiques en message nerveux. Ces récepteurs peuvent être classés en deux types : les mécanorécepteurs à haut seuil d'activation qui perçoivent les signaux mécaniques et qui innervent les fibres nerveuses myélinisées A δ ; et les nocicepteurs polymodaux TRP (*Transient Receptor Potential*) qui perçoivent les signaux thermiques, chimiques et mécaniques, et qui innervent les fibres nerveuses non-myélinisées C. Les chémorécepteurs perçoivent notamment les stimuli nociceptifs de différentes molécules tels les prostaglandines, les ions hydrogène, potassium, etc. [17].

Ensuite, le message nerveux est conduit *via* les fibres nerveuses jusqu'à la corne dorsale (associée au ganglion dorsal) de la moelle épinière où les afférences font synapses avec les neurones ascendants (Figure 6). Au sein de ces synapses, des canaux calciques voltage-dépendants se trouvent sur les membranes pré-synaptiques de fibres nerveuses et modulent la libération de neurotransmetteurs. Les fibres A δ sont des neurones glutamatergiques, tandis que les fibres C contiennent, en plus du glutamate, d'autres neuropeptides tels la substance P, le CGRP ou le neuropeptide Y. Les fibres C expriment également plusieurs récepteurs pré-synaptiques modulant la libération de neurotransmetteurs, à savoir des récepteurs AMPA et NMDA au glutamate, des récepteurs ionotropes GABA-A, ainsi que des canaux calciques voltage-dépendants [16], [18].

Suite à ces synapses, le message nerveux est transmis selon trois voies ascendantes : la voie spino-thalamique de perception de la douleur, la voie

spinoréticulaire et la voie spino-mésencéphalique impliquées dans l'inhibition descendante de la douleur [19].

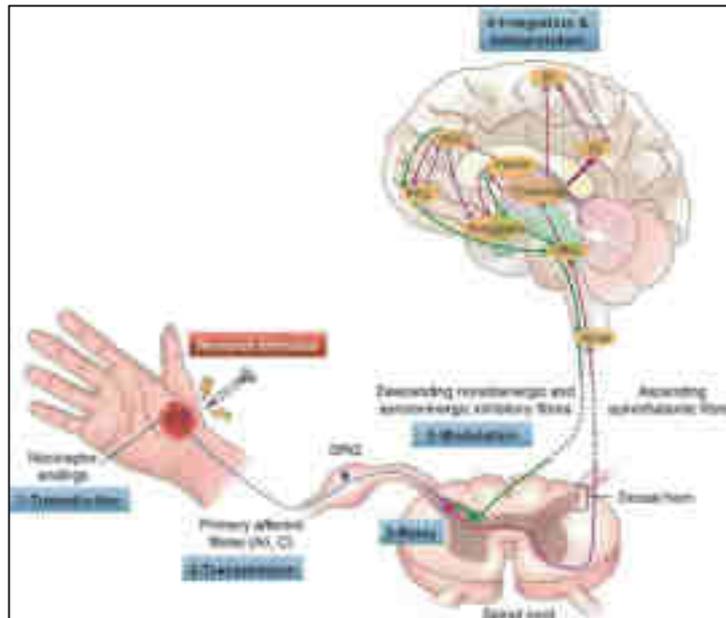


Figure 6 - Illustration des voies de la douleur. Issue de Chen et al. [20]

Heureusement, il existe des mécanismes de modulation des influx nociceptifs. Ce sont les voies descendantes de régulation de la douleur qui prennent origine dans la substance grise périaqueducale, dans le noyau raphé ou dans le *locus coeruleus* et qui font synapses à un interneurone dans la corne dorsale. Les neurotransmetteurs libérés peuvent être de la noradrénaline, de la sérotonine ou des opioïdes endogènes comme les endorphines [17].

Nocicepteur	Mécanorécepteurs	Chémorécepteurs
Transduction	Stimulus mécanique, thermique Fibre A δ myélinisée	Molécules algogènes Fibre C non-myélinisée
Conduction	Rapide	Lente
Transmission	AMPA – glutamate	AMPA, NMDA – Glutamate GABA-A – GABA CGRPR – CGRP NK1 – Substance P NPY1R, NPY2R – Neuropeptide Y Canaux Cav
Modulation	Noradrénaline, sérotonine, enképhalines	Noradrénaline, sérotonine, enképhalines
Perception	Douleur simultanée au stimulus	Douleur persistante après l'arrêt du stimulus

Tableau 1 - Tableau récapitulatif des propriétés des fibres nociceptives. Création personnelle.

3) Physiopathologie des dysménorrhées

D'après les recherches des cinquante dernières années, les contractions utérines dysménorrhéiques auraient, semble-t-il, pour origine une sécrétion utérine anormale d'eicosanoïdes *via* la voie des cyclo-oxygénases (COX) et/ou des lipo-oxygénases (LOX) [21]. À la suite de la baisse brutale du taux de progestérone sérique en l'absence de grossesse en fin de phase lutéale, les lysosomes libèrent des phospholipases A2 (PLA2) qui hydrolysent les membranes cellulaires endométriales. Le produit de cette hydrolyse est l'acide arachidonique [13] qui, selon s'il est métabolisé par une COX ou une LOX, devient respectivement une prostaglandine (PGF2 α , PGE2) ou un leucotriène (LTC4, LTD4) [1] (Figure 7). Un lien de corrélation proportionnelle a été observé entre le taux de PGF2 α et les douleurs dysménorrhéiques [22].

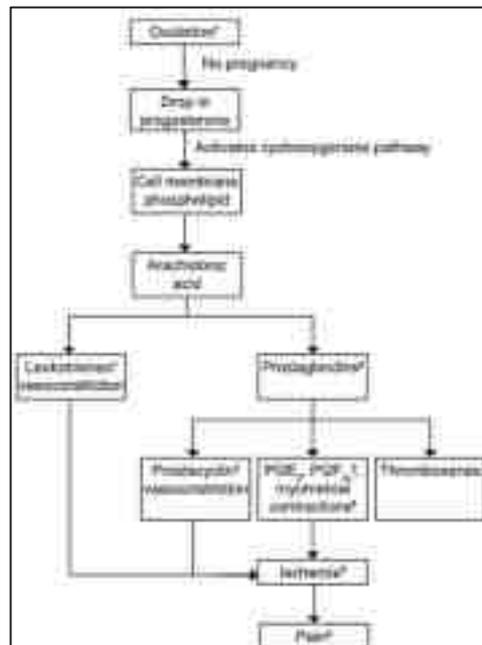


Figure 7 - Schéma récapitulatif de la physiopathologie des dysménorrhées. Extrait de Ferries-Rowe et al. [1]

Les PGF2 α et PGE2 augmentent les contractions myométriales, exercent un effet vasoconstricteur, ici sur l'artère arquée [1], et abaissent le seuil de nociception des terminaisons nerveuses. Ces actions entraînent une ischémie utérine causant la libération de métalloprotéases, de métabolites anaérobies et de radicaux libres oxydants qui stimulent les nocicepteurs des fibres nerveuses A δ et C hypersensibilisées [13]. La composition du micro-environnement cellulaire exerce une plasticité neuronale des fibres de la douleur.

En temps normal, les neuromédiateurs CGRP et substance P sont impliqués dans la décidualisation et la cicatrisation de l'endomètre grâce à la transformation des fibroblastes en myofibroblastes, des épithélia en mésenchyme et des cellules stromales en cellules musculaires lisses. Cependant, en réponse à un excès d'œstrogènes et de cytokines inflammatoires, certaines zones endométriales développeraient une plus forte densité de terminaisons nociceptives A δ et C. Les afférences synaptiques médullaires de ces fibres semblent également développer plus de récepteurs à certains neuromédiateurs [18].

Ainsi, les membranes pré-synaptiques des fibres nociceptives exprimeraient plus de récepteurs au neuropeptide Y, NPY1R et NPY2R. La liaison du NPY aux NPY1R et NPY2R serait impliquée dans les mécanismes d'allodynie, d'hyperalgésie et de neuropathie par action sur les canaux calciques et potassiques qui servent à la transmission des influx nerveux spinaux. L'isoforme NPY1R modulerait directement la concentration intra-neuronale de calcium *via* une action directe sur les canaux calciques voltage-dépendants et sur les canaux potassiques. NPY2R, quant à lui, agirait uniquement sur les canaux calciques voltage-dépendants [23], [16]. Les terminaisons nociceptives libèreraient également plus de substance P et de CGRP au niveau central, expliquant les symptômes de nausées, de vomissements [18].

Cette combinaison d'allodynie, par baisse du seuil de perception de la douleur, et d'hyperalgésie, par stimulation des nocicepteurs, permet de classer les dysménorrhées parmi les syndromes de sensibilisation périphérique et centrale [16]. L'atteinte douloureuse du tractus digestif, urinaire et de la musculature du tronc et des jambes s'explique par une composante dudit syndrome : l'hyperalgésie viscéro-viscérale. Lorsque l'influx nociceptif d'un viscère parcourt le nerf jusqu'à la corne dorsale, il s'en suit une augmentation de l'excitabilité des neurones sensitifs dont les noyaux cellulaires partagent le même ganglion spinal, ce qui favoriserait la douleur dans les domaines viscéraux innervés par ces-mêmes nerfs. Il s'agit ici des afférences sacrées et mésentériques inférieures qui innervent les organes reproducteurs, le colon et l'arbre urinaire [1] (Figure 8). Les symptômes de nausée, vomissement, diarrhée, fatigue et malaise seraient causés par la liaison des prostaglandines, du NPY ou de la substance P à leurs récepteurs encéphaliques [21], [18].

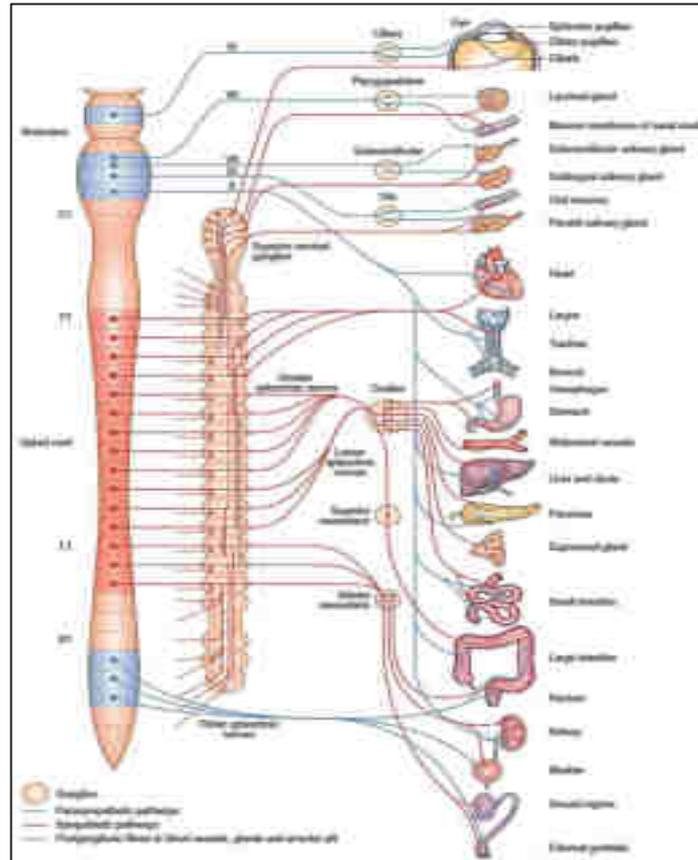


Figure 8 – Illustration des afférences du système nerveux autonome. Tirée du Gray's Anatomy [3]

Les LTC₄ et LTD₄ exercent, quant à eux, un effet utéro-tonique responsable de l'hypercontractilité du myomètre. Cette augmentation du tonus basal utérin semble être responsable de contractions plus intenses et plus nombreuses mais moins coordonnées, responsables d'une hypoperfusion utérine et d'une reperfusion insuffisante, qui seraient à l'origine des douleurs ressenties [21]. Par ailleurs, l'implication de la voie des LOX dans les dysménorrhées pourrait expliquer l'inefficacité des AINS qui ciblent les COX (ibuprofène, flurbiprofène) chez certaines patientes [1], qui peuvent tout de même représenter jusqu'à 18% des cas [13].

Pour diminuer les douleurs senties, le corps synthétise des enképhalines endogènes exerçant une courte action analgésique semblable à la morphine en temps normal. Cependant, du fait de la pluralité des mécanismes inflammatoires et nociceptifs impliqués au cours des dysménorrhées, les enképhalines seraient responsables d'un remodelage nerveux central [16]. Cette plasticité neuronale sensorielle induirait une hyperexcitabilité chronique et une "douleur mémoire" (ou "douleur fantôme") qui s'auto-entretiendrait indépendamment des stimuli douloureux [24].

Quelques études mirent en avant la participation de la vasopressine et de ses récepteurs V1a dans les contractions et vasoconstrictions utérines pathologiques. L'emploi d'un antagoniste aux récepteurs V1a de la vasopressine, l'atosiban, a montré une baisse des douleurs dysménorrhéiques mais ce résultat ne fut pas reproductible [1], [21].

En conclusion, plusieurs mécanismes biomoléculaires et physiopathologiques sont impliqués dans les dysménorrhées, notamment diverses composantes inflammatoires mais de nombreuses recherches sont encore en cours.

B. Épidémiologie

En 2022, les dysménorrhées touchaient 45% à 95% des femmes dans le monde, parmi lesquelles 2% à 29% étaient atteintes de symptômes sévères. Cet écart peut s'expliquer par les différences méthodologiques et statistiques entre les études, par les différences entre les populations et les classes d'âges étudiées ainsi que par les variations interhumaines de ressenti de la douleur [13].

Plusieurs facteurs de risques des dysménorrhées ont été identifiés :

- L'âge. La prévalence des dysménorrhées est supérieure chez les femmes jeunes : 70% à 90% chez les moins de 24 ans *versus* 45% à 95% chez les femmes dans le monde [13] ; 92,9% chez les françaises de 15 à 19 ans [25] ; 66% chez les moins de 24 ans *versus* 52% chez les françaises en général [26].
- L'âge d'apparition des premières menstruations (ménarche). Les douleurs dysménorrhéiques sont plus intenses chez les femmes dont les premières menstruations sont apparues tôt [1], [15].
- La parité. La prévalence des dysménorrhées est plus élevée chez les femmes n'ayant jamais accouché : 56% chez les nullipares *versus* 50% chez les primipares et multipares [26]. Aucune différence statistique n'a été démontrée entre les femmes ayant subi une fausse couche ou un avortement et les femmes nullipares [1], [15].
- L'absence de contraception hormonale. La prévalence des dysménorrhées est plus faible chez les femmes utilisant une contraception hormonale [13], [15], [27] : 46% avec un contraceptif oestroprogestatif *versus* 55% chez les femmes sans contraceptif hormonal [26].

- La durée et l'abondance du flux menstruel. La prévalence des dysménorrhées est plus élevée chez les femmes dont les menstruations sont abondantes et durent 5 jours ou plus [1], [25], [15].
- La sédentarité [14]. Néanmoins, 77,2% des jeunes françaises voient leur pratique d'activité physique négativement impactée par leurs douleurs menstruelles [25].
- Le tabac. Le tabagisme, même passif, est un facteur de risque modifiable positivement corrélé aux dysménorrhées [1], [15]. Cependant, cette corrélation n'est pas significative dans toutes les études [14], [28].

Ainsi, la majorité des patientes qui souffrent de dysménorrhées sévères sont les jeunes femmes pubères. L'étude transversale française de 2019 de Hadjou *et al.* [25] a montré que seule la moitié (50,4%) des adolescentes dysménorrhéiques ont consulté un médecin, majoritairement leur médecin traitant généraliste (45,4%). Un peu plus de la moitié (55,1%) de celles n'ayant pas consulté, soit quasiment un quart de toutes les participantes, ont déclaré ne pas avoir consulté de médecin car "les règles sont un problème de femmes" [25].

Malgré une évolution de la société et des mentalités ces dernières années, la croyance qu'il est normal de souffrir au cours des menstruations, que cela passera avec le temps ou avec la grossesse, est toujours présente. Cependant, il existe des solutions, pharmacologiques ou non, pour soulager ces douleurs.

Partie 2 - Prise en charge symptomatique des dysménorrhées primaires

I. Traitements non-pharmacologiques

A. Chaleur

L'application locale de chaleur pour diminuer les douleurs menstruelles est une solution connue depuis de nombreuses décennies. La chaleur exerce une action vasodilatatrice sur l'artère arquée et ses afférences, ce qui rétablit un flux sanguin normal qui diminue l'hypoxie des tissus [11]. L'effet antalgique de la chaleur est non-inférieur à l'ibuprofène, supérieur au placebo [29] et supérieur au paracétamol [30].

Cependant, il est nécessaire de prendre des précautions pour éviter les brûlures, autant avec les bouillottes qu'avec les patchs sans actifs qui sont plus nomades et plus faciles d'emploi. En effet, les patientes ayant une ou des comorbidités qui altèrent leur peau ou leur perception de la douleur (diabète, pathologie vasculaire, rhumatoïde, dermatologique) ne pourraient pas utiliser cette méthode antalgique sans éducation thérapeutique préalable [29].

Actuellement, il existe plusieurs dispositifs médicaux nomades qui libèrent de la chaleur avec comme indication marketing les "règles douloureuses" comme GYNOPATCH® du laboratoire pharmaceutique X.O, ou INTIMYCARE patchs chauffants® du laboratoire Juva Santé (Figure 9). Le patch se positionne sur les sous-vêtements, ce qui évite l'irritation cutanée causée par l'adhésif, et reste en place jusqu'à 8h. La chaleur est émise par une réaction chimique entre du carbone et de l'argile. Une boîte de trois patchs est vendue entre 7€ et 11€ sur des sites marchands ou à prix libre dans les officines. Le prix est relativement correct même si tout le monde ne peut pas se payer une boîte chaque mois, et que, pour certaines patientes, les douleurs ne se manifestent pas uniquement trois jours par cycle [31], [32].



Figure 9 - Images des dispositifs GYNOPATCH® (gauche) - issue du fournisseur gynopatch.fr [31] ; et INTIMYCARE patchs chauffants® (droite) - issue du fournisseur intimycare.com [32]

Afin de diminuer le prix de revient de ce type de dispositif pour les patientes, il peut être tentant de conseiller des patchs chauffants avec l'indication marketing "douleurs musculaires" qui se collent directement sur la peau, mais ce conseil "hors notice" engage alors l'entière responsabilité du pharmacien. Sur internet se trouvent d'autres références de patchs chauffants de divers fabricants, mais ils ne sont pas inclus dans le circuit pharmaceutique. Par conséquent, il n'est pas possible de garantir la qualité de production, de transport et de conservation de ces produits.

B. Neurostimulation

La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) est une option non-invasive et non-pharmacologique pour la prise en charge des douleurs dysménorrhéiques. L'appareil portatif envoie des impulsions électriques aux zones douloureuses grâce aux électrodes adhésives appliquées sur la peau [33]. Les impulsions délivrées peuvent être de faible fréquence (de 1Hz à 4Hz) ou de haute fréquence (de 50Hz à 120Hz) pendant une durée moyenne de 30 minutes. La revue de littérature publiée par Proctor *et al.* dans la revue *Cochrane* démontre qu'une séance de TENS à haute fréquence exercerait un effet antalgique supérieur au placebo [34] et une efficacité non-inférieure à l'ibuprofène. L'amélioration des dysménorrhées par la neurostimulation serait le résultat de la hausse du seuil nocicepteur des fibres sensibles, qui avait été précédemment baissé par les prostaglandines ; de la libération périphérique d'endorphines B ; et d'une vasodilatation locale, ici sus-pubienne, qui réduit l'hypoxie myométriale [35], [36]. Les utilisations de TENS à faible fréquence n'ont pas montré d'efficacité contre un placebo [33], [34].

Malgré leur absence de principe actif et leur simplicité, les dispositifs médicaux TENS ne sont pas dépourvus d'effets secondaires. En effet, outre le désagrément des vibrations et des bourdonnements émis par l'appareil, il peut être relativement fréquent de ressentir des raideurs musculaires ou des paresthésies pendant les sessions ; ainsi que des érythèmes et des démangeaisons cutanées aux interfaces avec les électrodes, ou des céphalées. L'utilisation d'un système de TENS est déconseillée sans avis médical approprié aux patientes épileptiques ou atteintes d'une pathologie neurologique, cardio-vasculaire ou possédant du métal dans leur corps (broche, plaque, dispositif intra-utérin en cuivre) [11].

À ce jour, URGOGYN©, anciennement URGOMOON® (Figure 10), est le seul appareil d'un laboratoire pharmaceutique à posséder une indication contre les dysménorrhées. Le kit de démarrage avec l'appareil et deux paires de gel d'application d'électrodes, permettant théoriquement 60 applications des électrodes, est à 79,90€ sur le site marchand du fabricant. La recharge de 3 paires de gel d'application d'électrodes, soit 90 applications, est à 23,90€. Pour une application journalière d'électrodes pendant cinq jours par mois, le kit permettrait 12 mois d'utilisation, et la recharge en permettrait 18 mois [37]. Là encore, ces prix d'achats ne sont pas à la portée de toutes les bourses.



Figure 10 - Image du kit URGOGYN©. Issue du site marchand urgogyn.com [37]

Il existe, là aussi, d'autres appareils de neurostimulation disponibles sur des sites marchands ou dans des magasins d'électroménager qui n'appartiennent pas au circuit pharmaceutique. Il est donc impossible de se prononcer sur ces appareils.

II. Traitements pharmacologiques

L'un des traitements de référence des dysménorrhées est l'utilisation d'une contraception oestroprogestative ou progestative [1], [11], [27]. Les précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications sont nombreux [38]. Cependant, cette option thérapeutique ne sera pas développée dans cette thèse. Nous étudierons les traitements symptomatiques.

A. Phloroglucinol

Le phloroglucinol est l'antispasmodique de référence et de première intention contre les crampes intestinales et utérines. Il s'agit d'un antispasmodique musculotrope qui agit au niveau des fibres musculaires lisses par une liaison antagoniste aux canaux

calciques [39]. Puisqu'il n'exerce pas d'action anticholinergique, il ne présente aucune contre-indication à son emploi, hormis chez les patientes allergiques à la substance active [40].

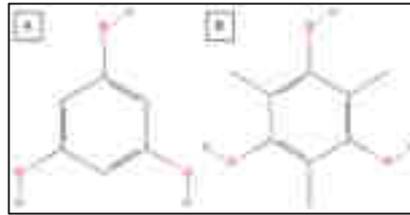


Figure 11 – Structures moléculaires du phloroglucinol (A) et du triméthylphloroglucinol (B). Tirées de Pubchem [41], [42].

Cette molécule, le 1,3,5-trihydroxybenzene, est associée à son éther, le triméthylphloroglucinol, dans la spécialité SPASFON[®] comprimés (Figure 11). La posologie du phloroglucinol est de 80mg à 160mg par prise selon l'âge, à renouveler si besoin, sans dépasser 480mg de principe actif par jour [43], [38]. Ainsi, le phloroglucinol peut se révéler utile pour les crampes légères. Cependant, il ne serait pas très efficace sur les symptômes dysménorrhéiques, qui sont à dominante inflammatoire, puisque ce principe actif n'exerce pas d'action anti-inflammatoire.

B. Paracétamol

Le paracétamol est la molécule antalgique de palier 1 de première intention pour les prescripteurs mais également en demande spontanée par les patientes (Figure 12).

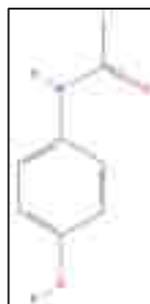


Figure 12 – Structure moléculaire du paracétamol. Tirée de Pubchem [44].

Le mécanisme d'action précis du paracétamol n'est pas encore connu, mais sa pharmacodynamie générale l'est. Il exercerait une action faiblement inhibitrice envers les COX centrales, indifféremment de leur isotype [45]. Au sein des synapses des fibres nociceptives dans la corne dorsale, la concentration en endocannabinoïdes augmenterait par baisse de leur dégradation et de leur recapture. Le paracétamol, *via* le métabolite AM404, activerait des canaux calciques voltage-dépendants situés sur

les membranes pré-synaptiques des fibres descendantes de régulation de la douleur (Figure 13), [46].

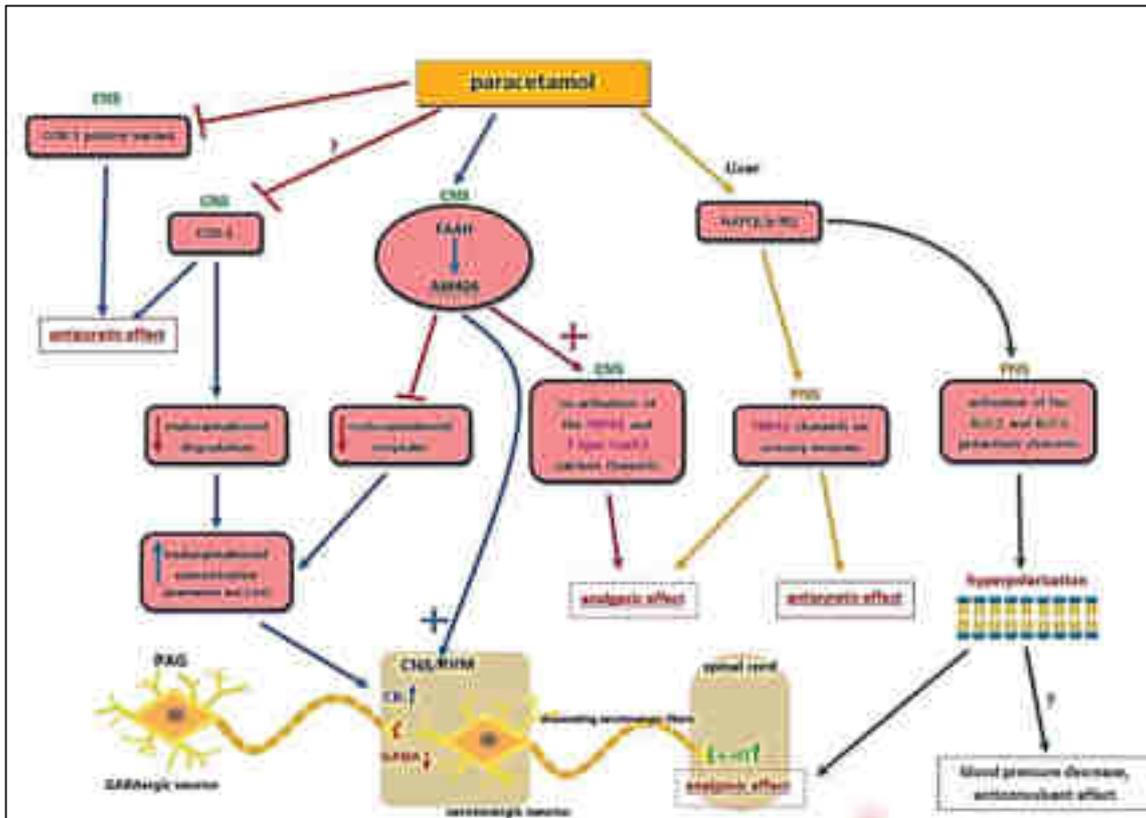


Figure 13 - Schéma du mécanisme d'action du paracétamol. Tiré de Przybyla et al. [46]. CNS = Système Nerveux Central ; PNS = Système Nerveux Périphérique ; CB1 = Récepteur cannabinoïde 1

Ainsi, le paracétamol présente une action analgésique en plus d'une potentielle action anti-inflammatoire indirecte. Cependant, contrairement aux anti-inflammatoires classiques, le paracétamol n'entraîne pas d'effets secondaires, n'est pas responsable d'interactions médicamenteuses et ses seules contre-indications sont l'insuffisance hépatique et l'allergie à la substance [11].

Par conséquent, cette molécule est adaptée aux patientes souffrant de dysménorrhées légères [38], à raison de 500mg ou 1g toutes les six à huit heures, sans dépasser une dose de 60mg par kilo de poids corporel par jour [47]. Néanmoins, son effet analgésique peut se révéler insuffisant chez les patientes avec des douleurs plus intenses.

C. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires sont, avec le phloroglucinol et le paracétamol, le traitement de première intention contre les dysménorrhées [38]. En tant qu'inhibiteurs sélectifs ou non des COX, les AINS empêchent la cascade métabolique aboutissant à la soupe inflammatoire algogène [1], [11], et sont plus efficaces qu'un placebo (Figure 14), [48].

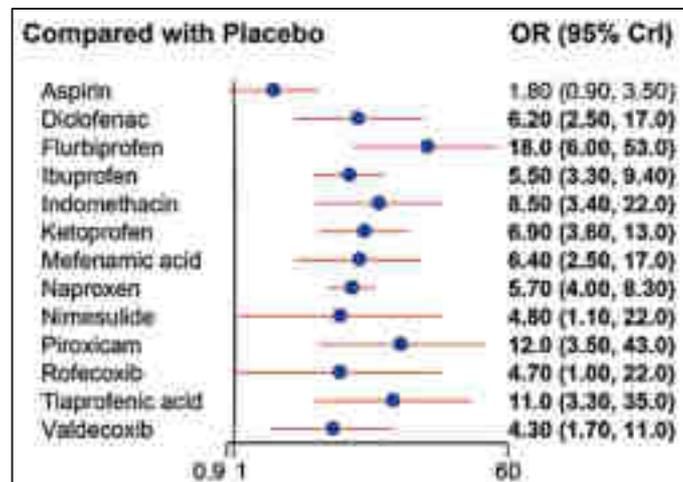


Figure 14 - Graphique en forêt comparant l'efficacité analgésique de différents AINS versus placebo. Tiré de Feng et al. [48]. OR = Odds ratios ou rapport des cotes ; CrIs = Intervalle de confiance.

Les AINS sont efficaces sur les dysménorrhées modérées voire sévères par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Cependant, ces molécules peuvent se montrer inefficaces chez près de 18% des femmes atteintes puisque d'autres mécanismes inflammatoires seraient impliqués [13]. En outre, la classe des AINS présente de nombreux effets secondaires, à savoir des effets digestifs : ulcère gastro-duodéal, reflux gastro-œsophagien ; des effets neurologiques : céphalée, vertige [49] ; des effets dermatologiques : photosensibilité, xérose ; des effets cardio-vasculaires : hypertension artérielle, trouble de l'hémostase, insuffisance rénale ; ainsi qu'une bronchoconstriction et un risque plus élevé d'infection. Par conséquent, il est nécessaire d'interroger les patientes avant d'effectuer une délivrance afin de vérifier qu'elles ne présentent ni de facteurs de risque comme une pathologie ou un traitement influant sur leur fonction rénale, cardiaque, respiratoire ou hépatique, ni une infection en cours non-traitée, ni une allergie à la molécule [50]. Heureusement, il est possible de prévenir l'apparition de certains de ces effets secondaires ou de leur complication en apportant des conseils associés comme la prise des comprimés avec le repas,

l'application d'une protection solaire, le respect de l'intervalle de 6h à 8h entre chaque prise et de ne pas prendre plusieurs AINS en concomitance [51].

En résumé, l'arsenal thérapeutique comprend différentes molécules qui sont plus ou moins efficaces selon les symptômes. Néanmoins, aucune d'entre elles, utilisées seules, ne permet de soulager tous ces maux ou de soulager les symptômes les plus sévères sans effets indésirables (Tableau 2).

	Crampes abdominales	Douleurs	Céphalées	Nausées, diarrhées	Effets indésirables
Phloroglucinol	X à +	X à +	X	X à +	X
Paracétamol	X à +	+ à ++	+ à ++	X	X
AINS	+ à +++	+ à +++	- à +++	-	+++

Tableau 2 - Tableau récapitulatif de l'efficacité des différentes options pharmacologiques sur les symptômes dysménorrhéiques les plus communs. X = aucune ; + = légère ; ++ = modérée ; +++ = importante ; - = aggrave. Création personnelle.

Voyons à présent comment l'aromathérapie peut compléter cet arsenal.

III. Aromathérapie

Après un rappel concernant l'aromathérapie, un passage en revue de la littérature spécialisée puis de la littérature scientifique sera réalisé afin d'identifier les huiles essentielles et les modalités d'administration les plus pertinentes pour gérer les dysménorrhées.

A. Rappels

1) Historique

À travers les âges et les régions, les Hommes ont utilisé les plantes et leurs extraits pour se soigner. Les Papyrus d'Ebers, datés d'environ -2800 AV-JC, seraient les écrits égyptiens les plus anciens rapportant, entre autres, l'usage d'huiles odorantes à des fins thérapeutiques. L'emploi et l'extraction des huiles aromatiques sont également retrouvés dans les Pharmacopées indienne et chinoise, puis parmi les écrits grecs de Théophraste, de Dioscoride, d'Hippocrate au I^{er} siècle, ainsi qu'au Moyen-Orient à la suite des travaux d'Avicenne au XI^{ème} siècle. Au début du XX^{ème} siècle, après une brûlure en laboratoire, le chimiste et parfumeur français René-Maurice Gattefossé appliqua de l'huile essentielle de lavande vraie sur sa blessure et constata ses propriétés cicatrisantes, apaisantes et antibactériennes. Il a ensuite consacré ses travaux aux huiles essentielles et leurs vertus, domaine scientifique qu'il baptisa "aromathérapie", qui signifie "soin par les odeurs". Ensuite, la France devint une

référence dans l'aromathérapie clinique moderne, avec son École, grâce aux recherches de Jean Valnet, Franchomme et Pénélo qui mirent en lumière les relations structures-activités des huiles essentielles. L'École française se concentre donc sur leur aspect moléculaire et mécanistique, tandis que l'École anglaise dans la lignée de Marguerite Maury ou Shirley Price se concentre davantage sur la prise en charge des patients dans leur globalité grâce aux huiles essentielles [52].

2) Taxonomie

Les huiles essentielles sont nommées d'après la plante dont elles sont extraites. La taxonomie botanique comprend le nom de genre et d'espèce voire la variété botanique de la plante. Certaines parties de plantes produisent ou ne produisent pas certains composés chimiques ou en quantités différentes, c'est pourquoi il est important de préciser l'organe ayant servi à l'extraction de l'huile essentielle, puisque les propriétés de cette dernière ne seront pas les mêmes. Pour exemple, l'huile essentielle de Néroli, aux propriétés anxiolytiques et antiseptiques à large spectre, est issue des pétales de la fleur d'orange amère (*Citrus aurantium var. amara*), tandis que l'huile essentielle de bigaradier, aux vertus toniques digestives, est issue des zestes de la même plante [53].

Puisque l'environnement de culture des plantes influe sur la synthèse de certains métabolites secondaires, la composition chimique et les propriétés des huiles essentielles en sont modifiées. Ainsi, la même plante du même genre et de la même espèce produit, selon son lieu et ses conditions de culture, des molécules chimiques différentes. Cette notion de variabilité de phénotype chimique intraspécifique est le chémotype [53], [54]. Ainsi, le romarin (*Rosmarinus officinalis L.*) peut présenter trois huiles essentielles chémotypées : le romarin à camphre, un anti-inflammatoire et décontractant ; le romarin à cinéole, un expectorant et antiseptique respiratoire ; et le romarin à verbénone, un cicatrisant et bactéricide [55].

Le dernier paramètre qualité important est le sigle HEBBD, HECT ou équivalent : ce sont certes des labels auto-proclamés par les fournisseurs d'huiles essentielles, mais ils sont normalement un gage de qualité puisqu'ils permettent théoriquement de garantir une Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie (HEBBD) ou une Huile essentielle Chémotypée (HECT). Selon les fournisseurs, les plantes utilisées sont en effet spécifiquement sélectionnées et cultivées, l'extraction est maîtrisée et l'identification de l'huile essentielle est garantie par spectrométrie de masse et par

chromatographie. Ces labels permettent ainsi de définir une huile essentielle comme 100% naturelle, pure, de profil chimique connu (chémotype) et sans modification de ses composants par dé-terpénation, rectification ou reconstitution [56].

3) Définitions règlementaires

En France, il n'y a pas de réglementation propre aux huiles essentielles ou à l'aromathérapie. C'est l'usage dont les huiles essentielles ou leurs produits dérivés vont faire l'objet qui déterminera la réglementation à suivre.

Ainsi, dans le cas d'un usage thérapeutique, les huiles essentielles pourront être considérées comme ayant un statut de médicament ; dans le cas d'un usage cosmétique, l'huile essentielle sera alors considérée comme un ingrédient cosmétique. Parmi les autres usages, les huiles essentielles pourraient aussi être utilisées dans un produit alimentaire, ou dans des dispositifs médicaux ou encore des produits biocides.

Le statut de médicament est défini comme suit : "On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [...]" d'après l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique [57].

Pour ce type d'usage, les huiles essentielles répondent à la définition de l'article R5121-1 du Code de la Santé Publique qui qualifie les préparations à base de plantes comme des "préparations obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation ; elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités" [58]. La Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition définit clairement les huiles essentielles comme des "produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage, le plus

souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition" [59].

Le statut de produit cosmétique est défini comme : "toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles" d'après l'article L5131-1 du Code de la Santé Publique [60].

Afin de savoir quelle législation le produit doit suivre, l'alinéa 3 de l'article L5111-1 dispose que "lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament [...] et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit européen ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament" [57]. Or, l'alinéa 6 de l'article L4211-1 du Code de la Santé Publique, prévoit que "sont réservées aux pharmaciens [...] la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires" [61]. Ainsi, seules certaines plantes et leurs préparations appartiennent au monopole pharmaceutique. Ces seize plantes sont la grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.) et petite absinthe (*Artemisia pontica* L.) ; l'armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.), blanche (*Artemisia herba alba* Asso) et arborescente (*Artemisia arborescens* L.) ; le Cèdre blanc (*Thuja occidentalis* L.), de Corée (*Thuja Koraenensis* Nakai) et le thuya (*Thuja plicata* Donn ex D. Don.) ; l'hysope (*Hyssopus officinalis* L.) ; la sauge officinale (*Salvia officinalis* L.) ; la tanaïsie (*Tanacetum vulgare* L.) ; le sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees) ; la sabine (*Juniperus sabina* L.) ; la rue (*Ruta graveolens* L.) ; le chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum* L.) ; et la moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson) [62]. Par conséquent, les autres huiles essentielles sont disponibles hors monopole tant qu'aucune indication ou propriété d'usage thérapeutique ne leur est attribuée. Ceci explique que l'on trouve des huiles essentielles en vente libre au sein de commerces variés, par contre rien ne garantit leur qualité ou leur concentration [53].

B. Bon usage

1) Précautions d'emploi

Les huiles essentielles sont des produits naturels qui ne sont pas dénués de dangers. Les nombreux composés organiques volatiles qui les composent sont très concentrés, ce qui peut exposer les utilisateurs à une intoxication sans les conseils d'usage d'une personne formée correctement. Les cas d'intoxications restent rares mais néanmoins dramatiques. Les intoxications peuvent être cutanéomuqueuses, allant de la dermatite de contact à la brûlure chimique ; ou orales, par l'ingestion de composés hépatotoxiques, néphrotoxiques ou neurotoxiques. Certains composés peuvent influencer sur l'agrégation plaquettaire, l'épilepsie, l'action des cytochromes P450, un asthme existant ou encore sur des récepteurs impliqués dans les cancers hormono-dépendants. C'est pourquoi il est nécessaire de questionner, de conseiller et d'accompagner les patientes qui souhaitent utiliser l'aromathérapie [63].

Paracelse disait que "tout est poison et rien n'est poison ; c'est la dose seule qui fait le poison" [64]. Ainsi, il est recommandé de diluer les huiles essentielles dans un corps gras à un degré de dilution variant selon l'indication d'emploi, et cela, pendant la durée la plus courte possible [52].

2) Voies et modalités d'administration

Les voies d'administration d'intérêt dans le cadre des dysménorrhées sont la voie cutanée, la voie olfactive et la voie orale.

La voie cutanée est la plus plébiscitée et la plus facile à utiliser. Elle permet une action rapide par absorption cutanée, par olfaction des composés volatiles et procure l'effet relaxant du massage [65]. Puisque les huiles essentielles sont liposolubles, leurs molécules traversent facilement la couche cornée à travers le derme jusqu'aux capillaires alimentant la circulation générale (Figure 15).

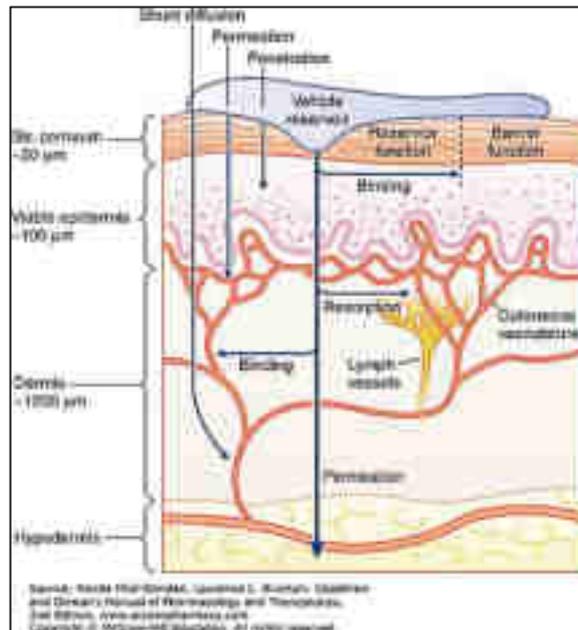


Figure 15 - Schéma anatomique de l'absorption cutanée des huiles essentielles. Tiré de Hilal et al. [66].

Le passage transcutané est facilité par plusieurs facteurs tels que le massage de la zone, l'utilisation d'un gel ou d'une émulsion comme véhicule ou l'occlusion de la zone à la fin du massage [67]. D'un point de vue physiologique, le massage est un allié contre les douleurs grâce à l'effet portillon. Le massage peut être décomposé en deux composantes : l'effleurage et la pression. Les effleurages sont perçus par les mécanorécepteurs cutanés et sont rapidement conduits au travers des fibres myélinisées A δ jusqu'aux synapses médullaires. Les informations sur la pression exercée arrivent ensuite et bloquent les synapses des fibres C non-myélinisées médullaires qui conduisent les messages nociceptifs [68].

La voie respiratoire est historique puisque ce fut une des premières évoquées dans les écrits à travers les âges lors des inhalations d'huiles aromatiques ou des fumigations. En fonction du dispositif d'administration, les composés volatiles inhalés peuvent atteindre rapidement l'aire de Kiesselbach, les alvéoles, et donc la circulation sanguine pour une action générale. Par ailleurs, les composés aromatiques se lient également aux récepteurs olfactifs nasaux, situés sous la lame criblée de l'éthmoïde (Figure 16), et le message nerveux créé est conduit vers différentes aires cérébrales. Certains composants semblent moduler l'action et la plasticité synaptique de certains neurotransmetteurs comme la sérotonine ou la dopamine [67].

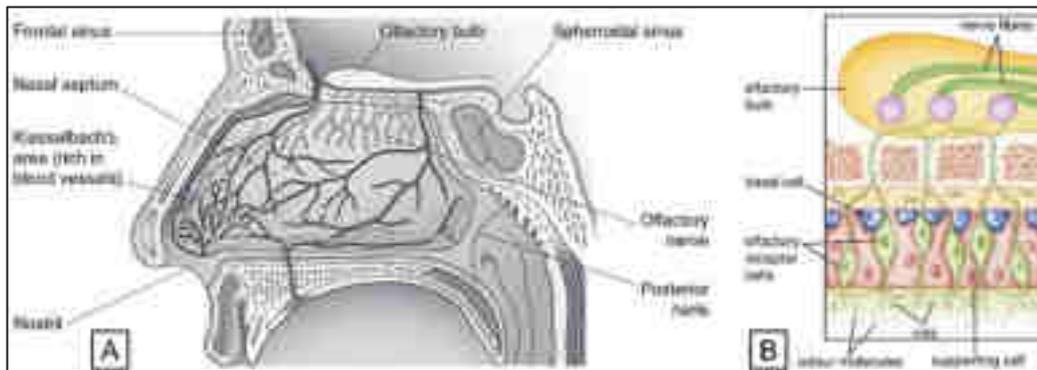


Figure 16 – Schémas anatomiques de l'absorption olfactive des huiles essentielles. Tirés de Buckle 2015 (A) [67] et de Encyclopaedia Britannica (B) [69].

Les signaux cérébraux issus de l'inhalation d'huiles essentielles pourraient également libérer des endorphines et enképhalines neuronales. Les effets obtenus peuvent donc, selon les huiles utilisées et les modulations des neurotransmetteurs, être relaxants, analgésiques, antiémétiques ou stimulants [70].

La voie orale est redoutée par les non-initiés car toutes les huiles essentielles ne sont pas utilisables *per os* : il faut d'une part connaître leur pharmacologie, évaluer leur balance bénéfique-risque et d'autre part tenir compte de leur potentiel irritant. Les huiles peuvent être déposées sur du miel, sur un comprimé neutre ou encapsulées dans de la gélatine après dilution dans un corps gras. Selon le véhicule, l'action peut se faire sentir entre 10 et 30 minutes [67]. Contrairement aux traitements anti-infectieux où il est nécessaire de maintenir une concentration plasmatique efficace sur une certaine durée, ce n'est pas le cas dans la prise en charge des dysménorrhées. Ainsi, une prise orale ponctuelle est suffisante, quitte à la renouveler si besoin [65].

C.Revue par les spécialistes

L'aromathérapie étant une médecine complémentaire, il peut être envisagé de l'employer en synergie avec la médecine allopathique, tant que cela ne détourne pas les patientes d'une consultation médicale lorsque nécessaire et qu'il n'y ait pas de risque d'interaction entre les deux formes de thérapie. L'objectif de cette thèse est d'aboutir à une fiche comptoir sur laquelle les équipes officinales pourront s'appuyer pour conseiller et répondre aux interrogations des patientes. Pour ce faire, nous évaluerons les données présentes dans la littérature et parmi les protocoles ayant montré une efficacité clinique ou empirique.

1) Familles chimiques d'intérêt

Les éthers et les esters sont les familles chimiques exerçant une action spasmolytique selon plusieurs scientifiques et experts [71–75]. Cette action peut être directe entre les récepteurs *in situ* et la molécule dont la conformation est similaire à des ligands endogènes, ou être indirecte en agissant auprès d'un mécanisme biologique, d'un organe ou d'un système entier [71]. Au niveau des cellules contractiles, par exemple, les huiles essentielles semblent exercer une synergie de trois actions : l'inhibition des canaux calciques ; l'activation des canaux potassiques ; et la stimulation de l'activité de l'adénosine monophosphate cyclique (Figure 17) [75].

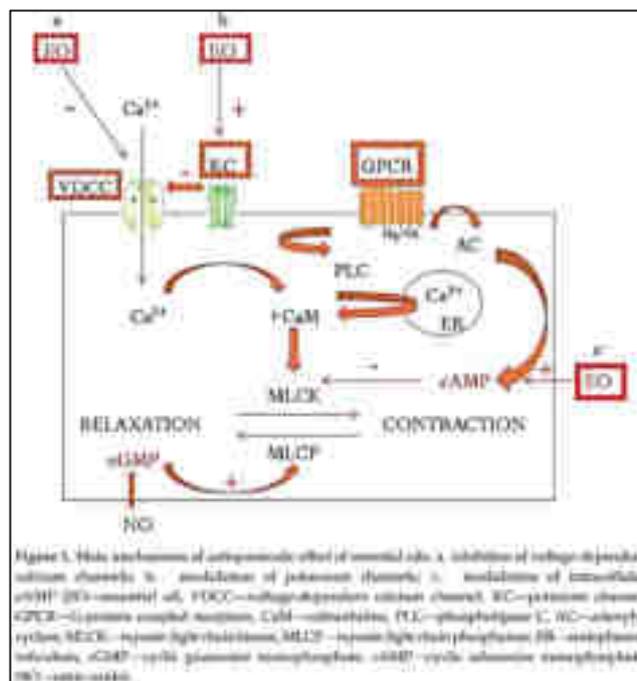


Figure 17 - Schéma illustrant les principales cibles moléculaires des molécules aromatiques antispasmodiques. Tiré de Heghes et al. [75].

Les huiles essentielles sont des mélanges complexes de plusieurs molécules organiques aromatiques issues de familles chimiques différentes. Ces molécules sont toutes composées d'au moins un squelette hydrocarboné, fréquemment oxydé. Il existe des molécules aux propriétés négatives : d'ionisation négative ou réductrices par apport d'électrons ; des molécules positives : d'ionisation positive ou oxydatives par captation d'électrons ; et des molécules acidifiantes par apport de protons H⁺. Ces propriétés s'expliquent par l'environnement électrique des atomes composant les molécules. De ce fait, plus une molécule est oxydée, plus elle est négative et, inversement, moins une molécule est oxydée, plus elle est positive. Cependant, l'ionisation des molécules ne peut se faire qu'à l'état particulaire, c'est-à-dire non pas

puis en officine [78] ; Pierre Franchomme, chercheur pharmacologue et aromatalogue ; et Daniel Penoël, Docteur en Médecine, aromatalogue, conférencier et formateur [71]. À l'étranger, nous pouvons retrouver Jane Buckle, infirmière diplômée d'État en soins intensifs, détentrice d'un master en aromathérapie clinique et d'un doctorat en gestion de services de santé [70,74] ; ou encore, Pam Conrad, infirmière diplômée d'État et aromathérapeute clinique certifiée [73]. Ces professionnels experts en aromathérapie utilisent régulièrement les huiles essentielles dans leur pratique quotidienne, relatent leurs découvertes dans leurs livres et mènent des essais cliniques afin de satisfaire les exigences de l'*evidence-based medicine*. Ainsi, un aperçu non-exhaustif de leurs observations scientifiques, empiriques ou cliniques sont présentés dans le Tableau 3.

Auteur		HE	Voie	Protocole
Buckle (70), (74)	Action anti-spasmodique	<i>Chamaemelum nobile</i> <i>Citrus aurantium</i> , feuilles <i>Lavandula angustifolia</i> <i>Mentha x piperita</i> <i>Rosmarinus officinalis</i> <i>Salvia sclarea</i>	Massage cutané	5-20% d'HE dans une HV (1 à 3 HE)
	Action hormonale	<i>Foeniculum vulgare</i> <i>Pelargonium graveolens</i> <i>Rosa damascena</i> <i>Salvia officinalis</i> <i>Salvia sclarea</i> <i>Vitex agnus-castus</i>		
	Action anti-inflammatoire	<i>Cymbopogon citratus</i> <i>Lavandula angustifolia</i> <i>Mentha x piperita</i> <i>Origanum majorana</i> <i>Zingiber officinale</i>		
Franchomme Penoël (71)		<i>Artemisia dracunculus</i>	Massage cutané	5g HE dans 50g de gel 1 application 2x/j 2 à 3j avant les règles + pendant les douleurs
Conrad (73)		<i>Citrus junos</i> <i>Lavandula angustifolia</i> <i>Cinnamomum verum</i> <i>Lavandula angustifolia</i> <i>Origanum majorana</i> <i>Salvia sclarea</i> <i>Syzygium aromaticum</i> , clou	Massage cutané	1 à 3 HE dans une HV
Couic-Marinier (72), (76)		<i>Salvia sclarea</i> 4mL <i>Citrus reticulata</i> 6mL <i>Artemisia dracunculus</i> 4mL <i>Cananga odorata</i> 2mL QSP 30mL HV	Massage cutané	5 gouttes Maximum 4x/j
		<i>Origanum majorana</i> 10 gttes <i>Artemisia dracunculus</i> 10 gttes <i>Cananga odorata</i> 10 gttes QSP 50mL	Massage cutané	Quelques gouttes 3x/j
Faucon (78)		<i>Lavandula angustifolia</i>	Sublinguale	2 gouttes 2 à 3x/j

Tableau 3 – Tableau de synthèse des avis spécialisés en aromathérapie contre les dysménorrhées. HE = Huile Essentielle ; HV = Huile Végétale

Le protocole à base d'huile essentielle d'*Artemisia dracunculus* de Franchomme et Penoël a montré un effet symptomatique contre les dysménorrhées lors de l'application au cours d'un cycle, mais également un effet préventif sur les symptômes

des cycles suivants. Cette huile essentielle fera partie de la fiche comptoir pour cette raison [71].

Parmi les huiles essentielles citées dans le tableau précédent, certaines huiles essentielles ne seront d'ores et déjà pas retenues dans la suite de ce mémoire. Avant toute chose, il est à noter que toutes les huiles ne peuvent pas être utilisées librement, ou par tout le monde. En effet, l'huile essentielle de *Salvia officinalis* est interdite en vente libre [62], et le prix élevé de l'huile essentielle de *Rosa damascena*, entre 25€ et 45€ le millilitre [79], restreint son accessibilité au plus grand nombre. Les huiles essentielles issues de *Rosmarinus officinalis* peuvent se révéler efficaces contre les dysménorrhées mais les chémotypes à verbénone, 1,8-cinéole et camphre sont contre-indiqués chez les personnes épileptiques en raison de leur teneur en cétones. Les huiles essentielles de *Cinammomum verum* et *Syzygium aromaticum* étant fortement rubéifiantes et dermo-irritantes, elles ne figureront pas dans la proposition de protocole par mesure de précaution, tout comme celles de *Salvia sclarea* et d'*Origanum majorana*, pour lesquelles aucune étude individuelle pertinente n'est disponible sur les bases PubMed, Google Scholar ou Hindawi.

D.Revue des études scientifiques

Voyons à présent si, dans la littérature scientifique, l'aromathérapie présente une efficacité basée sur des preuves pour lutter contre les dysménorrhées. Des recherches ont été faites sur les bases de données scientifiques PubMed, Google Scholar et Hindawi avec les mots-clés et termes MeSH suivants : "Aromatherapy", "Oils, volatile", "NSAID", "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal", "Dysmenorrhea", "Controlled Clinical Trials" et "Randomized Controlled Trials".

1) Huiles essentielles *versus* AINS

Peu d'essais comparant l'effet des huiles essentielles par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont disponibles sur Internet. En effet, beaucoup d'essais étudient les effets des plantes, et non de leurs huiles essentielles, par rapport aux AINS.

L'étude rédigée par Salmalian et al. en 2014 compare les effets de l'ibuprofène et de l'huile essentielle de thym *Thymus vulgaris* sur les symptômes de dysménorrhées. Cette étude randomisée a été menée en triple aveugle *versus* placebo sur une période

de deux cycles menstruels consécutifs. 84 femmes atteintes de dysménorrhée primaire ont participé et furent réparties en 3 groupes de 28 participantes aux caractéristiques équivalentes. Les symptômes et l'intensité des dysménorrhées étaient évalués par le système verbal de gradation multidimensionnelle décrit par Andersch et Milsom en 1982 (Figure 5) [80].

Grade	Working ability	Systemic symptoms	Analgesia
Grade 0: Menstruation is not painful and daily activity is unaffected.	Unaffected	None	Not required
Grade 1: Menstruation is painful but seldom inhibits the woman's normal activity. Analgesics are seldom required. Mild pain.	Rarely affected	None	Rarely required
Grade 2: Daily activity affected. Analgesics required and give relief so that absence from work or school is unusual. Moderate pain.	Moderately affected	Few	Required
Grade 3: Activity clearly inhibited. Poor effect of analgesics. Vegetative symptoms, e.g., headache, dizziness, nausea, vomiting, and diarrhea. Severe pain.	Clearly inhibited	Apparent	Poor effect

Figure 5 – Système verbal de gradation multidimensionnelle d'évaluation de la sévérité des dysménorrhées. Extrait de Andersch et Milsom [15]

Le premier jour des menstruations, chaque participante notait la douleur ressentie grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) de 1 à 10, où 1 est faible et 10 est sévère, puis chacune prenait une dose du traitement attribué. Les 3 groupes utilisaient deux formes pharmaceutiques, à savoir des gouttes et une gélule, afin de ne pas interférer avec le test en aveugle. Le groupe *Thymus vulgaris* utilisait 25 gouttes d'huile essentielle à 2% et une gélule de placebo ; le groupe ibuprofène utilisait 25 gouttes d'huile placebo et une gélule de 200 mg d'ibuprofène ; et le groupe placebo utilisait 25 gouttes d'huile essentielle placebo et une gélule de placebo [80].

Les résultats démontrent une diminution des douleurs dans les trois groupes dès la première heure de prise médicamenteuse jusqu'à 48h de traitement après le début des règles. L'efficacité antalgique de chaque groupe à principe actif par rapport au placebo est statistiquement significative ($p < 0,001$). Cependant, la différence d'effet entre le groupe *Thymus vulgaris* et le groupe ibuprofène n'est pas statistiquement significative. Ainsi, l'ibuprofène et le *Thymus vulgaris* ont tous les deux un effet antalgique comparable, meilleur que le placebo [80].

L'article manque parfois de rigueur dans sa rédaction ou sa mise en page des données. De plus, il manque la composition du médicament d'huile essentielle, notamment concernant le chémotype de *Thymus vulgaris*, l'huile végétale dans laquelle se trouve cet extrait et aucune mention n'est faite sur la voie d'administration employée. Ce manque d'information est un frein à la reproductibilité de l'étude qui, de plus, en perturbe son interprétation mais qui n'influence pas les résultats cliniques. Le

choix de l'huile étudiée, *Thymus vulgaris*, est aussi discutable, car elle n'est en effet préconisée par aucun expert cités précédemment [73,74,76,78].

En outre, la revue systématique et méta-analyse publiée en 2020 par Lee *et al.* regroupe 12 études randomisées et contrôlées *versus* placebo ou AINS concernant l'utilisation du fenouil *Foeniculum vulgare* en huile essentielle ou extrait sec contre les dysménorrhées auprès de 970 participantes de 15 à 49 ans. Les études du groupe AINS sont homogènes ($I^2 = 0\%$) tandis que celles du groupe placebo sont fortement hétérogènes ($I^2 = 98\%$). Les variations de protocoles comme la forme galénique, l'échelle de résultats employée ou les multiples posologies pourraient expliquer cette hétérogénéité [81].

La différence des moyennes standardisées (DMS) des symptômes dysménorrhéiques entre l'utilisation de fenouil ou d'AINS est DMS= 0,07 [IC 95% : -0,08 ; 0,21] ($p=0,37$). La DMS des dysménorrhées entre l'utilisation de fenouil ou de placebo est DMS= -3,27 [IC 95% : -5,28 ; -1,26] ($p<0,001$). Ainsi, il semblerait que le fenouil soit d'efficacité supérieure à un placebo mais égale à un AINS (Figure 19) [81].

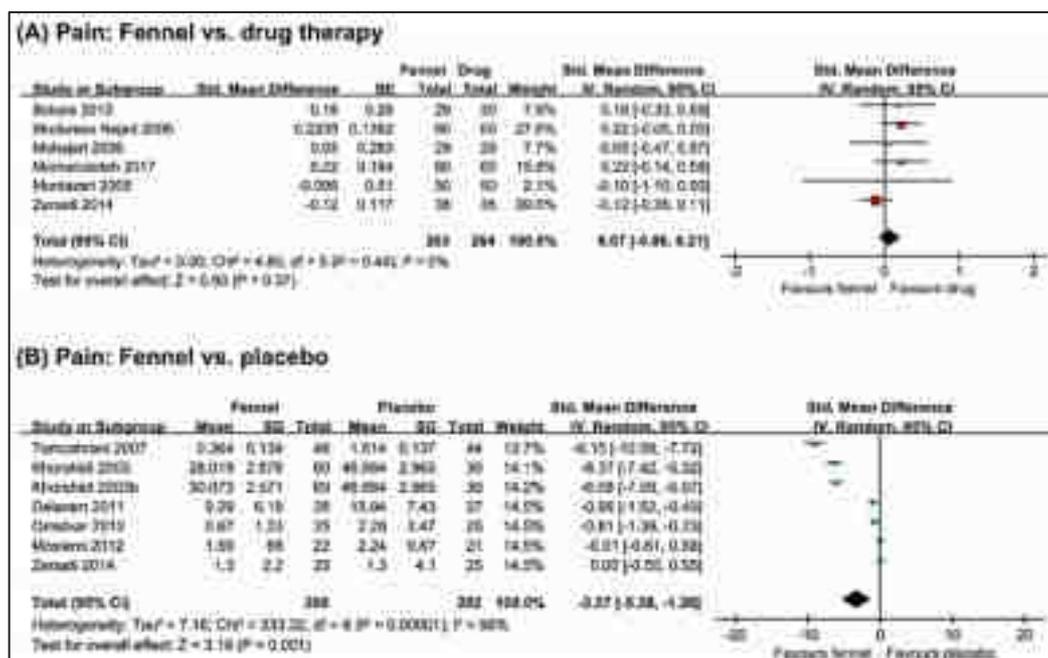


Figure 19 - Données statistiques de chaque étude concernant l'effet du fenouil sur les dysménorrhées. Issu de Lee *et al.* [81].

La concentration de l'huile essentielle utilisée dans les différentes études variait entre 1% et 2%, lorsqu'elle était renseignée. La posologie employée, lorsque détaillée, était de 20 à 30 gouttes toutes les 4h à 8h par voie orale de quelques jours avant les menstruations à trois jours après leur début. Lorsque rapporté à la quantité d'huile

essentielle pure, ces valeurs sont comprises entre 0,6 goutte et 3,6 gouttes par jour. Les experts de l'École Française recommandent un maximum de 6 gouttes par jour d'huiles essentielles pures par voie orale pour un adulte [82] et 0,07 goutte par kilo par jour pour un enfant de plus de 7 ans [76]. Néanmoins, selon les pipettes compte-gouttes, une goutte peut peser entre 20 mg et 50 mg [82]. Ainsi les doses journalières administrées varieraient entre 12 mg et 180 mg, ce qui reviendrait à un intervalle de 0,2 mg/kg corporel/j à 3 mg/kg corporel/j pour un humain de 60 kg. Or, d'après l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency, EMA*), la posologie maximale journalière pour l'huile essentielle de fenouil selon la tradition d'usage est de 0,2 mL dans le traitement des refroidissements [83] et, sachant qu'un millilitre d'huile essentielle comporte 20 à 40 gouttes selon sa densité et le compte-goutte utilisé [65], cela correspondrait à un intervalle de 4 gouttes à 8 gouttes journalières [83]. Ainsi, les posologies de la méta-analyse sont cohérentes, voire sous-dosées. L'absence de détails concernant les administrations *per os* est fâcheuse. En effet, il n'est pas mentionné dans la revue si les gouttes sont administrées telles quelles, dans une capsule ou sur un support particulier.

L'huile essentielle de fenouil est certes riche en molécules antispasmodiques, dont les effets anti-dysménorrhéiques semblent justifiés [75], mais le choix de cette huile reste discutable de par sa forte teneur en trans-anéthole, à savoir 50% à 78% [84]. En effet, cette molécule exercerait une activité œstrogène-mimétique faible [85], or, comme vu précédemment, les œstrogènes peuvent augmenter les crampes et les douleurs utérines [18].

Pour finir, il est regrettable que seules trois études de la revue incluent les effets indésirables rapportés par les participantes, comme les nausées et vomissements, car cela aurait permis d'aiguiller le conseil professionnel [81].

2) Huiles essentielles *versus* placebo

En 2021, une revue systématique couplée à une méta-analyse composée de 15 essais cliniques contrôlés et randomisés comparant les effets des huiles essentielles sur les dysménorrhées *versus* placebo est publiée par Najafi *et al.* [68]. Les résultats de 1477 participantes âgées de 17 à 35 ans y furent analysés (Figure 20). L'ensemble est faiblement hétérogène, avec $I^2=19\%$ ($p=0,236$), car chaque étude diffère par les huiles essentielles employées et le contrôle utilisé.

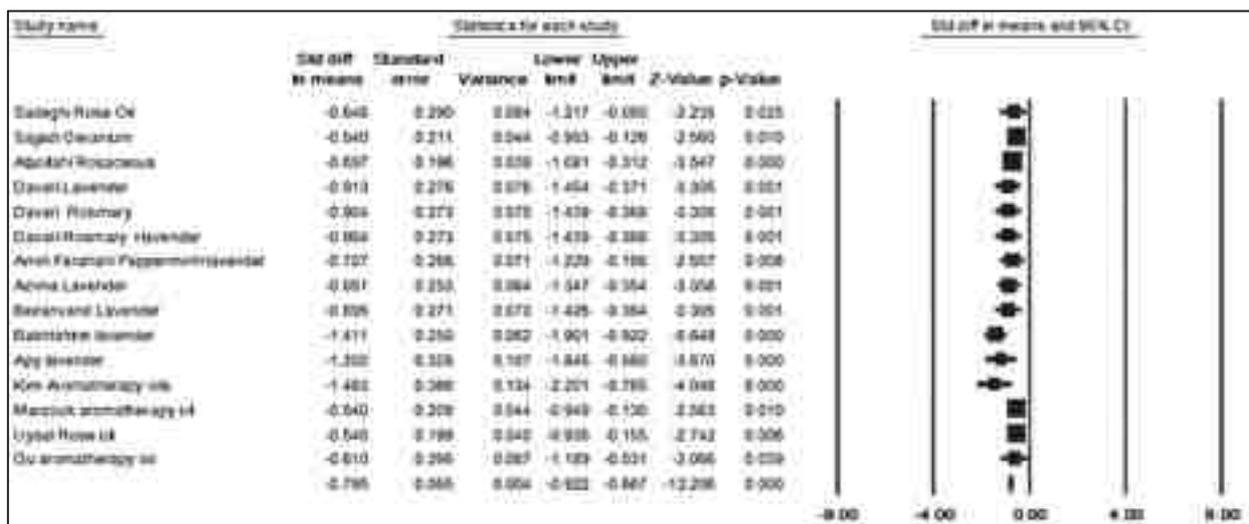


Figure 20 – Données statistiques de chaque étude concernant l'effet de l'aromathérapie sur les dysménorrhées. Issu de Najafi et al. [68].

La DMS de l'évolution des symptômes dysménorrhéiques selon l'emploi d'aromathérapie ou d'un placebo est DMS = -0,795 [IC 95% : -0,922 ; -0,667] (p<0,001). Ce résultat montre par un effet d'ampleur statistique significativement modéré (-0,8 < DMS < -0,2) que l'intervention, ici l'aromathérapie, favorise la diminution des troubles par rapport au placebo. Dans le tableau ci-dessous, son efficacité a été comparée selon la composition et la voie d'administration des solutions d'huiles essentielles (Tableau 4) [68].

Variable	Number of RCTs	Sample size (treatment/control)	Test of heterogeneity		P-value	Fixed-effect model SMD (95% CI)
			P	I ² (%)		
Types of treatment						
Massage + aromatherapy	9	540	0.7	0%	< 0.001	-0.915 (-1.00 to -0.73)
Aromatherapy alone	9	729	0.13	34%	< 0.001	-0.741 (-0.88 to -0.58)
Test for subgroup difference						
p < 0.001						
Types of treatment						
A mixture of aroma oils	7	452	0.410	3%	< 0.001	-0.863 (-1.01 to -0.715)
Single oil	11	817	0.275	20%	< 0.001	-0.75 (-0.97 to -0.53)
Test for subgroup difference						
p = 0.34						

Tableau 4 – Tableau de synthèse des résultats par sous-groupe de traitement sur l'évolution des douleurs. Tiré de Najafi et al. [68]. Aromatherapy alone = inhalations

Les massages combinés aux inhalations de mélange aromatique semblent soulager davantage les participantes de leurs maux (DMS = -0,915) que celles qui inhalent uniquement un mélange (DMS = -0,741, p<0,001). La composition du mélange ne semble pas faire de différence, puisque la différence d'effet antalgique entre une seule huile essentielle et un mélange n'est pas statistiquement significative (p=0,34). Parmi les huiles en mélanges, nous retrouvons, la sauge sclérée *Salvia sclarea*, le géranium *Pelargonium graveolens* et la menthe poivrée *Mentha x piperita* [68].

Une solution de lavande *Lavandula angustifolia* seule semblerait avoir un meilleur effet antalgique sur les douleurs légères à modérées que lorsque cette même lavande est mélangée à d'autres huiles essentielles [86], [87]. Néanmoins, ce résultat n'est pas retrouvé dans d'autres études. Les informations comparatives de plusieurs études concernant des mélanges, ou non, d'huiles essentielles et leurs différentes voies d'administration sont reprises dans le tableau ci-dessous (Tableau 5) [87–96].

Les effets indésirables constatés, ou leur absence, sont rarement mentionnés dans les discussions, ce qui est regrettable pour l'établissement d'un protocole, que ce soit pour le choix des huiles essentielles ou pour les conseils et mises en garde.

Cependant, il existe des publications détaillant leur composition chimique et leurs effets [75], [97].

Étude (réf)	Population (n)	Intervention			Contrôle	Conclusion	Remarque
		HE	Dilution	Voie			
Han 2006 (93)	Étudiantes (67)	<i>Lavandula angustifolia</i> <i>Salvia sclarea</i> <i>Rosa centifolia</i> 2:1:1	3% HE HV amande douce	Massage 15min/j De J-7 à J1 des règles	Placebo : Massage à l'HV amande douce Contrôle négatif : Aucune intervention	Massage aux HE diminue la sévérité des dysménorrhées (DMS= -1,81)	
Ou 2012 (90)	Patientes majeures (48)	<i>Lavandula angustifolia</i> <i>Salvia sclarea</i> <i>Origanum majorana</i> 2:1:1	3% HE Crème de jojoba	Massage 2g de crème, 1x/j De J1 à J28 du cycle	Placebo : Massage à la crème de jojoba seule	Massage aux HE diminue la durée des douleurs (SMD= -0,38)	
Rizk 2013 (89)	Étudiantes (120)	2 groupes expérimentaux : A - HE menthe poivrée, B - HE gingembre	1,5% HE HV amande douce	Massage 3 à 4 gouttes du mélange HE+HV 15min/j De J-5 à J1 des règles	Placebo : Massage à l'HV amande douce	Massage à l'HE de menthe poivrée diminue : - durée des douleurs (89,5% du groupe A n'a plus de douleurs 18h après le début des règles, versus 56,5% du groupe B, versus 45% du groupe contrôle; p<0,05) - troubles humeur (40% du groupe A n'a plus ce symptôme, versus 32,5% du groupe B, versus 12,5% du groupe contrôle; p<0,05) - troubles transit (60% du groupe A n'a plus ce symptôme, versus 32,5% du groupe B, versus 35% du groupe contrôle; p<0,05) Massage à l'HE de gingembre diminue : - nausées, vomissements (32% du groupe A n'a plus ce symptôme, versus 60% du groupe B, versus 22,5% du groupe contrôle; p<0,05) - migraines (32,5% du groupe A n'a plus ce symptôme, versus 57,5% du groupe B, versus 25% du groupe contrôle; p<0,05) - vertiges et fatigue (22,5% du groupe A n'a plus ce symptôme, versus 45% du groupe B, versus 7,5% du groupe contrôle; p<0,05)	Absence des noms botaniques
Pujiati 2018 (84)	Étudiantes (84)	Lavande Sauge sclarée Gingembre Géranium 1:1:1:1	4% HE HV amande douce	Massage 25min/j	Contrôle positif : HE Lavande 1% HV amande douce	Les deux protocoles diminuent les douleurs : - Mélange : échelle de douleur de 1 à 3/10 (p<0,05) - Contrôle : échelle de douleur de 2 à 4/10 (p<0,05) Le mélange d'HE est plus antalgique que la lavande seule (p<0,05)	Pas d'information sur la période de massage Absence des noms botaniques
Hur 2011 (88)	Lycéennes (47)	Sauge sclarée Marjolaine Cannelle Gingembre Géranium 1:1:0,5:1,5:1,5	5% HE HV amande douce	Massage 10min/j	Contrôle positif : Paracétamol per os	Massage aux HE diminue les douleurs : -3,07, p<0,001	Absence des noms botaniques
Nikjou 2016 (87)	Étudiantes (200)	Lavande	10mL	Inhalation 3 gouttes de solution sur un coton 30min/j De J1 à J3 des règles	Placebo : Lait dilué	Inhalation HE plus antalgique que le placebo, baisse sur l'échelle de douleur de 1,57 (p<0,01)	Pas de précision sur la dilution de la lavande Pas de précision sur la dilution du lait Absence du nom botanique
Shirooye 2016 (85)	Étudiantes (70)	<i>Zingiber officinale</i>	20% HE HV sésame	Topique 5 gouttes SANS massage 1x/6h De J-2 à J3 des règles	Contrôle positif : Extrait sec de rhizome 250mg/gélule 1 gélule/6h De J-2 à J3 des règles	Différence d'effet antalgique entre l'HE et les gélules (p<0,01) est non-significative en terme de réduction de la durée des douleurs ou de leur intensité (p=0,6) Baisse de la consommation d'AINS dans les deux groupes (p<0,01), sans différence entre les deux voies (p=0,8) Effets secondaires dans le groupe gélules (54,2%) ; aucun rapporté dans le groupe HE	
Saud 2022 (91)	Lycéennes (36)	A) Lavande B) Cannelle	5 gouttes HE dans 30mL eau	Diffusion à 30cm 20min 1x à J1 et 2x à J2 des règles	Contrôle négatif : Aucune intervention	Evolution de la concentration sérique en PGE2 de -65% dans le groupe HE lavande; -69% dans le groupe HE cannelle (p<0,05) ; pas d'évolution dans le groupe contrôle (p=1,0)	Absence des noms botaniques
Sajjadi 2017 (86)	Étudiantes (90)	Géranium	5% HE HV amande douce	Massage 15min/j J1 des règles	Placebo : HV amande douce Contrôle négatif : Aucune intervention	Effet antalgique supérieur du massage à l'HE de géranium par rapport au massage à l'HV seule (p<0,001)	Article rédigé en arabe Absence du nom botanique
Davari 2014 (92)	Étudiantes (150)	A) <i>Rosmarinus officinalis</i> B) <i>Lavandula angustifolia</i> C) Romarin + lavande	Dilution non précisée HV amande douce	Inhalation 2x/j De J1 à J3 des règles	Contrôle positif : Acide méfénamique Placebo : HV amande douce	Baisse des scores et de la durée des douleurs pour les groupes HE A, B, C et AINS versus placebo (p<0,01)	Article rédigé en perse Indisponibilité de certains détails

Tableau 5 - Tableau récapitulatif de différentes études scientifiques analysant les effets de l'aromathérapie sur les dysménorrhées. HE=Huile essentielle ; HV=Huile végétale

Bien que la qualité des études scientifiques soit soumise à discussion, il ressort de la littérature scientifique l'existence d'une efficacité de l'aromathérapie similaire aux AINS et supérieure au placebo. Les huiles essentielles privilégiées sont celles de *Lavandula angustifolia*, *Pelargonium graveolens*, *Zingiber officinale*, *Salvia sclarea*, *Mentha x piperita*, ou encore *Origanum majorana*. En tenant compte des données scientifiques, cliniques et empiriques des chercheurs et experts, quatre huiles essentielles uniquement seront retenues pour la proposition de fiche comptoir, à savoir : l'huile essentielle d'estragon *Artemisia dracunculus*, l'huile essentielle de lavande officinale *Lavandula angustifolia*, l'huile essentielle de menthe poivrée *Mentha x piperita* et l'huile essentielle de géranium rosat *Pelargonium graveolens*.

E. Huiles essentielles d'intérêt

1) Estragon

L'estragon, ou *Artemisia dracunculus*, est une plante de la famille des Astéracées dont l'huile essentielle est issue de ses sommités fleuries (Figure 21). Les normes ISO de concentrations en molécules actives de l'huile essentielle d'estragon figurent dans le tableau ci-dessous (Tableau 6) [98]. Cette huile n'est pas inscrite à la Pharmacopée Européenne [59]. Cependant, les concentrations en molécules actives peuvent varier selon l'environnement de culture de la plante (saison, qualité du sol, altitude, etc. [75]).



Figure 21 - Illustration de sommités fleuries d'estragon. Issue de Tela Botanica© [99].

Constituant	Minimum	Maximum
	%	%
α -Pinène	0,5	2,0
Limonène	2,0	7,0
(γ)- β -Ocimène	5,0	18,0
(δ)- β -Ocimène	6,0	12,0
Estragole	60,0	84,0
Méthyleugénol	n.d.*	± 1,0

NOTE : Le profil chromatographique est normatif et il est à différencier des chromatogrammes types donnés à titre d'information en [Annexe A](#).

* Non détectable.

Tableau 6 – Profil chromatographique de l'huile essentielle d'*Artemisia dracunculus* française selon la norme ISO 10115:2013 [98].

L'huile essentielle d'estragon est un puissant analgésique central et périphérique similaire à la morphine lorsqu'injecté en intra-péritonéale aux rongeurs [100]. D'une part, ses actifs exercent une modulation positive du GABA-A et un antagonisme des canaux sodiques, ce qui permet un ralentissement de la transduction des influx nociceptifs au niveau central [101]. L'estragole et le méthyl-eugénol seraient les molécules responsables de cette inhibition de l'excitabilité nerveuse [100]. L'antagonisme des CGRPR [102], des NK1 [103] et de la sérotonine serait cependant moindre. Ces différents mécanismes contribueraient à la hausse du seuil de douleur, ce qui lutterait contre l'allodynie présente dans les dysménorrhées [100]. Une étude a mis en évidence l'implication des récepteurs opioïdes dans l'analgésie issue de l'huile essentielle d'estragon [103], mais d'autres études ont démontré le contraire [100]. Les conditions et l'environnement de culture des plantes entraînent des différences quantitatives et qualitatives en molécules actives qui pourraient expliquer ces différences de résultats.

Au niveau périphérique, l'huile d'estragon démontre une activité antalgique anti-inflammatoire par inhibition des COX, des LOX et donc de la synthèse des IL8, TNF α [103], PGF2 α et PGE2. L'estragole induirait également une relaxation des muscles lisses par inhibition des contractions médiées par l'acétylcholine [104]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider les cibles moléculaires des molécules actives de cette huile essentielle.

En revanche, l'estragole a fait l'objet de nombreuses études de toxicologie en raison d'un effet mutagène et carcinogène chez le rongeur. Selon l'EMA, c'est à partir de 37 mg/kg/j d'estragole par voie orale qu'un risque d'insuffisance hépatique et d'hépatocarcinogénèse apparaît chez le rat, ce qui, rapporté à l'Homme après application des facteurs de sécurité, revient à une dose journalière de 0,052 mg d'estragole [105]. En

admettant qu'un millilitre d'huile essentielle pèse 0,9 g et équivaut à 20 gouttes, une goutte d'huile essentielle pèse 45 mg. Si l'huile essentielle pure a une teneur de 68% en estragole, alors 1 goutte d'huile essentielle pure contient 30,6 mg d'estragole. Cette unique goutte journalière par voie orale se révélerait potentiellement dangereuse chez les humains pesant moins de 588 kg, c'est-à-dire, tout le monde. C'est pourquoi des experts, dont Céline Hilpiper, déconseillent l'utilisation par voie orale de cette huile essentielle et préconisent son usage exclusif par voie cutanée et pour une durée maximale de 14 jours consécutifs [82].

En ce qui concerne la voie cutanée, il n'y a pas de données actuellement sur le taux d'absorption. Selon Tisserand et Young, 10% ou moins des principes actifs appliqués seraient absorbés par la peau [65]. L'EMA recommande pour la voie cutanée de ne pas dépasser les recommandations de dosages définis pour la voie orale [105]. Ainsi en considérant une huile d'estragon contenant environ 68% d'estragole et un taux d'absorption de 10%, il ne faudrait pas appliquer plus de seize gouttes (0,8 mL) d'un mélange d'huile essentielle d'estragon diluée à 1% dans de l'huile végétale.

En somme, en tenant compte de la littérature scientifique, du retour d'expérience des spécialistes, et des recommandations de l'Agence Européenne du médicament, l'huile essentielle d'estragon à faible dilution pourrait être envisagée contre les dysménorrhées du fait de ses puissantes propriétés antispasmodiques, anti-inflammatoires et antalgiques.

2) Géranium

Le géranium rosat, géranium odorant, ou *Pelargonium graveolens* L'Hér., est une plante de la famille des Géraniacées dont l'huile essentielle est issue de ses feuilles (Figure 22). Les normes ISO de concentrations en molécules actives de l'huile essentielle de géranium figurent dans le tableau ci-dessous (Tableau 7) [106]. Cette huile n'est pas inscrite à la Pharmacopée Européenne [59].



Figure 22 - Illustration de sommités fleuries de géranium. Issue de Tela Botanica© [107].

Constituant	Maghreb		Bourbon	
	Min %	Max %	Min %	Max %
(Z)-Oxyde de rose	0,7	1,5	0,3	1,1
(E)-Oxyde de rose	0,3	0,6	0,1	0,5
Menthone	non détectable	2,1	non détectable	2,0
Isomenthone	4,0	8,0	5,0	10,0
Linalol	4,0	8,5	8,0	11,0
Guaïa-6,9-diène	non détectable	0,5	5,0	8,5
Formiate de citronellyle	4,0	8,0	6,5	11,0
α -terpinéol	0,3	0,6	0,3	1,2
Formiate de géranyle	2,0	7,0	4,0	8,0
Citronellol	25,0	36,0	18,0	26,0
Géraniol	10,0	18,0	12,0	20,0
Butyrate de géranyle	0,7	2,0	0,7	2,0
10-épi- γ -Eudesmol	3,0	6,2	non détectable	non détectable
Tiglate de géranyle	0,9	2,0	0,7	2,0
Tiglate de β -phényléthyle	0,5	1,2	0,4	1,0

Tableau 7 - Profil chromatographique d'huiles essentielles de *Pelargonium graveolens* égyptiennes et malgaches selon la norme ISO 4731:2012 [106].

L'huile essentielle de géranium est réputée pour ses propriétés antibactériennes mais surtout pour ses actions soulageant les femmes. En effet, cette huile apaiserait les symptômes associés aux dysménorrhées mais aussi à l'endométriose et à la ménopause grâce à ses effets sédatifs, antalgiques, moralement réconfortants [108] ainsi qu'à ses propriétés anxiolytiques et antidépressives [109,110]. Lotfipour *et al.* ont montré qu'un massage à 2% d'huile essentielle de géranium dans de l'huile d'amande

douce atténue les symptômes physiques (moyenne = -1,14) mais aussi mentaux (moyenne = -6,66) par rapport à un massage à l'huile végétale seule (respectivement, moyenne = -0,54 et moyenne = -2,62) en cas de syndrome prémenstruel. Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p < 0,001$) et prouvent un effet d'ampleur modérée quant à l'utilité de l'huile essentielle de géranium pour le soulagement du psyché des patientes [111]. L'étude menée par Sajjadi *et al.* quant à elle a démontré une diminution statistiquement significative ($p < 0,001$) des douleurs dysménorrhéiques grâce au massage d'un mélange d'huile essentielle à 5% dans de l'huile d'amande douce par rapport à un massage à l'huile végétale seule [89].

L'huile essentielle de géranium possède également des propriétés antispasmodiques et anti-inflammatoires. Elle exerce une action antispasmodique par inhibition des canaux calciques des cellules musculaires lisses, ce qui diminue l'influx calcique cytosolique et la contractilité desdits muscles [75]. De plus, l'inhibition des LOX et de la synthèse des différents leucotriènes pourrait expliquer, du moins en partie, son action anti-inflammatoire [112]. Cette hypothèse justifierait de l'importance de l'huile essentielle de géranium contre les dysménorrhées résistantes aux AINS puisque, comme vu précédemment, ces-derniers ciblent majoritairement les COX.

Le tiglate de géranyle ferait partie, selon Franchomme et Penoël, des esters les plus antispasmodiques mais son mécanisme précis n'est pas encore élucidé [71]. Le citronnellole, quant à lui, inhiberait la synthèse de plusieurs médiateurs inflammatoires périphériques [113]. Au niveau central, cette molécule inhiberait l'hyperalgésie médiée par la dopamine. Le formiate de citronellyle, ou acétate de citronellyle, exercerait son action antalgique en modulant les récepteurs au glutamate, les TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloïd 1*) et les TRPM8 (*Transient Receptor Potential Melastatin 8*) [114].

Chez le lapin, la DL_{50} orale serait supérieure à 5 g d'huile/kg corporel et la DL_{50} cutanée d'au moins 2,5 g d'huile/kg. La toxicité aigüe de l'huile essentielle de géranium est relativement faible. Tisserand et Young recommandent une concentration maximale de 17,5% en application cutanée. Cette huile essentielle et ses composants majoritaires sont largement utilisés dans l'industrie cosmétique et en parfumerie. Cette huile essentielle dispose du statut réglementaire GRAS (*Generally Recognized As Safe*, généralement reconnu comme sûr, par la *Food and Drug Agency*) et est

reconnue par l'*IFRA* (*International Fragrance Agency*, Agence Internationale du Parfum). Cependant, de rares cas de sensibilisation cutanée ont été rapportés donc, par principe de précaution, cette huile ne sera pas utilisée auprès des patientes aux peaux atopiques ou allergiques aux cosmétiques [65].

Plusieurs études ont donc mis en évidence les pistes concernant les mécanismes d'actions de cette huile essentielle, mais des recherches approfondies concernant ses propriétés antinociceptives sont nécessaires. Par ailleurs, le géraniol serait un agoniste partiel des récepteurs ER α et ER β de l'estradiol : le géraniol et l'huile essentielle de géranium exercerait donc globalement une faible activité oestrogénique mais elles pourraient se comporter comme un antagoniste compétitif en présence d'un ligand agoniste complet [115]. D'après la littérature scientifique, les récepteurs hypothalamiques aux œstrogènes ER α et ER β , en réponse à la liaison des composants de l'huile essentielle de géranium, libèreraient de la GnRH, aboutissant à une régulation hormonale [116]. Par ailleurs, cette régulation aurait lieu aussi bien chez des femmes menstruées que ménopausées [117,118]. Toutes ces observations permettraient de conforter le statut de "régulatrice hormonale" ou "d'huile essentielle de la femme" que confèrent certains spécialistes à l'huile essentielle de géranium rosat [73,74,119].

Ainsi, l'utilisation de l'huile essentielle de géranium à des fins antalgiques semble pertinente mais son utilisation sera davantage intéressante pour la régulation hormonale du cycle ainsi que pour l'apaisement de l'esprit et du moral des patientes.

3) Lavande officinale

La lavande officinale, lavande vraie, lavande fine, ou *Lavandula angustifolia* Miller, est une plante de la famille des Lamiacées dont l'huile essentielle est issue de ses sommités fleuries (Figure 23). Les principales molécules actives de l'huile essentielle de lavande officinale figurent dans le tableau ci-dessous (Tableau 8) [59,120].



Figure 23 - Illustration de sommités fleuries de lavande. Issue de Tela Botanica© [121].

Constituant	Min %	Max %
Limonène	non détectable	1,0
1,8-cinéole	non détectable	2,5
3-octanone	3,1	5,0
camphre	4,0	1,2
Linalol	20,0	45,0
Acétate de linalyle	25,0	47,0
Terpinèn-4-ol	0,1	8,0
Acétate de lavandulyle	0,2	
Lavandulol	0,1	
α -terpinéol	non détectable	2,0

Tableau 8 - Profil chromatographique de l'huile essentielle de *Lavandula angustifolia* selon la Pharmacopée Européenne, respectant la norme ISO3515:2002 [120,122]

L'huile essentielle de lavande officinale est réputée pour ses propriétés sympatholytiques et parasymphomimétiques. L'augmentation d'AMPc cytoplasmique par l'acétate de linalyle et le linalol induit une relaxation des cellules musculaires lisses et donc un effet spasmolytique. Il semblerait que cette molécule module les récepteurs AMPA et NMDA glutamatergiques [75].

Le linalol est anti-inflammatoire par inhibition des COX2 et de la synthèse de médiateurs inflammatoires algogènes [123], ce qui pourrait diminuer l'hyperalgésie dysménorrhéique. Il est également antinociceptif par inhibition des potentiels d'actions nociceptifs pré- et post-synaptiques grâce à la baisse d'excitabilité neuronale centrale et périphérique par diminution des influx sodiques neuro-cellulaires et par modulation de certains récepteurs opioïdiques [124]. Ce mono-terpénol inhiberait également la substance P et ses récepteurs, les SERT et modulerait les récepteurs GABAergiques, AMPA et NMDA du glutamate [123]. À noter que ces propriétés antalgiques sont aussi observées après inhalation de l'huile essentielle de lavande. Le terpinéole, même en faible proportion, améliorerait les performances cognitives par augmentation de l'activité cérébrale grâce à une modulation glutamatergique, semble-t-il. Ces actions seraient ainsi utiles pour soulager les patientes aussi bien physiquement que moralement par effet anti-dépresseur, de résilience et relaxant [114]. De nombreuses études cliniques ont montré une efficacité de cette huile essentielle contre les dysménorrhées [90,94,95,125].

L'huile essentielle de lavande dans son entièreté présente des seuils toxiques très élevés : DL₅₀ orale > 6,5 g d'huile/kg corporel chez la souris et DL₅₀ cutanée > 5 g d'huile/kg corporel chez le lapin, ce qui, rapporté à un humain de 70 kg donnerait une DL₅₀ orale > 455 g d'huile (soit 505 mL) et une DL₅₀ cutanée > 350 g d'huile (soit 388 mL). D'après les études toxicologiques menées par Pereira *et al.*, le linalol se montre toxique à partir de la forte dose de 1 g de composé/kg corporel/j en application cutanée chez l'Homme ce qui est une valeur 10 à 100 fois plus élevée que les doses thérapeutiques maximales usuelles (1 à 10 mg de composé/kg corporel/j) [123]. Cette huile a, de plus, le statut de GRAS et est reconnue par l'IFRA [65]. Depuis 2003, sa présence doit figurer sur l'étiquetage en raison de sa potentielle allergénicité chez les personnes sensibles [126]. Une sensibilité à l'huile essentielle de lavande peut, comme pour toute autre huile essentielle, causer une réaction allergique au cours de son usage, la plus fréquente étant la dermatite de contact [124].

En conclusion, l'huile essentielle de lavande, en plus de ses propriétés antalgiques et antispasmodiques, serait aussi une huile intéressante pour soulager les patientes anxieuses ou à tendance dépressive.

4) Menthe poivrée

La menthe poivrée, ou *Mentha x piperita* L., est une plante de la famille des Lamiacées dont l'huile essentielle est issue de ses parties aériennes (Figure 24). Les principales molécules actives de l'huile essentielle de menthe poivrée figurent dans le tableau ci-dessous (Tableau 9) [127].



Figure 24 - Illustration de parties aériennes de menthe poivrée. Issue de Tela Botanica© [128].

Constituant	Min %	Max %
Linonène	1,0	3,5
1,8-cinéole	3,5	8,0
Menthone	14	32,0
Menthofurane	1,0	32,0
Isomenthone	1,5	10,0
Acétate de menthyle	2,8	10,0
Isopulegone	non détectable	0,2
Menthol	30,0	55,0
Pulegone	non détectable	3,0
Caryophyllène	non détectable	1,0

Tableau 9 - Profil chromatographique de l'huile essentielle de *Mentha x piperita* selon la Pharmacopée Européenne, respectant la norme ISO856:2006 [129,130].

Plusieurs études mettent en évidence l'intérêt de l'huile essentielle de menthe poivrée dans les dysménorrhées, que ce soit contre les douleurs ou contre les symptômes associés comme les céphalées ou la fatigue [92,131,132]. Le menthol est un vasodilatateur qui permet d'augmenter le flux sanguin et la température au niveau de la zone massée, malgré une sensation de froid produite par la stimulation des

thermorécepteurs cutanés TRPM8. Cet afflux sanguin permet de diminuer l'ischémie en rétablissant l'oxygénation du pelvis lorsqu'il y est appliqué en massage. De plus, la vasodilatation induite permet une meilleure absorption cutanée d'autres principes actifs. La sensation de froid, quant à elle, procure une anesthésie locale et une action anti-inflammatoire. Il semblerait également que le menthol élève le seuil de perception de la douleur, ce qui antagonise la composante allodynique des dysménorrhées [133].

À l'échelle moléculaire, le menthol entraîne un blocage de certains canaux calciques synaptiques centraux, ce qui altère, entre autres, la transmission des influx algiques. Cet antagonisme calcique serait également responsable au moins en partie de son action antispasmodique. En effet, les muscles lisses ne se contractent pas puisque l'influx calcique est bloqué [133]. Au niveau central, le menthol inhiberait les récepteurs 5HT3 à la sérotonine, exerçant ainsi une action antiémétique [75], et modulerait les récepteurs GABA-A, conférant à l'huile un effet psychotonique [134]. Le 1,8-cinéole serait, quant à lui, un puissant inhibiteur des contractions musculaires médiées par l'acétylcholine [124]. En outre, les actions anti-COX, anti-IL6 [112] et anti-NFκB du pinène, ainsi que les actions anti-PGE2 [134], anti-TNFα, et anti-LT du menthol exerceraient l'effet anti-inflammatoire de l'huile essentielle de menthe poivrée [112].

Néanmoins, cette huile essentielle contient des cétones et surtout du menthol connu pour sa neurotoxicité chez les jeunes enfants. Il convient ainsi de contre-indiquer cette huile aux épileptiques et, par mesure de précaution, aux femmes allaitantes [133,135,136]. Le menthol et le 1,8-cinéole *per os* sont suspectés de provoquer des atteintes hépato-biliaires chez le rongeur lors d'expositions prolongées et répétées (800 mg de menthol/kg corporel et 1000 mg de 1,8-cinéole/kg corporel pendant 28 jours). Ainsi, par mesure de précaution, cette huile est contre-indiquée par voie orale chez les patientes en insuffisance hépatique, atteintes de pathologies biliaires ou prenant des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par les cytochromes P450 [135]. L'EMA recommande un mélange d'une concentration de 5% à 15% d'huile menthe poivrée en application cutanée pour les adolescents et, pour les adultes, un mélange de 5% à 20% [137]. Tisserand et Young, quant à eux, recommandent de ne pas dépasser les 5,4% en application cutanée et de ne pas ingérer plus de 152 mg (soit 168 mL) d'huile essentielle pure par jour pour un adulte.

De plus, les personnes déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) doivent éviter son emploi [65].

Ainsi, l'huile essentielle de menthe poivrée se montrerait efficace contre les dysménorrhées grâce à ses propriétés anti-ischémique, antalgique, anti-inflammatoire et antispasmodique.

Le récapitulatif des cibles moléculaires de la douleur sur lesquelles les huiles essentielles agissent est disponible dans le Tableau 10.

	Estragon	Géranium	Lavande	Menthe poivrée
Chémorécepteurs		✓		✓
Molécules algogènes	✓	✓	✓	✓
AMPA, NMDA – Glutamate			✓	
GABA-A – GABA	✓		✓	✓
CGRPR – CGRP	✓			
NK1 – Substance P	✓		✓	
NPY1R, NPY2R – Neuropeptide Y				
Canaux Cav	✓	✓		✓
Noradrénaline, sérotonine, enképhalines	✓		✓	✓

Tableau 10 - Tableau récapitulatif des cibles d'action des différentes huiles essentielles sélectionnées. Création personnelle.

F. Proposition d'un protocole évolutif

L'usage de l'aromathérapie permet une approche holistique et donc une prise en charge globale et davantage individualisée de la patiente : on ne traite pas uniquement un symptôme mais un être humain avec des sensations et des sentiments qui peuvent être perturbés par ledit symptôme. L'interrogatoire de la patiente est d'une importance primordiale afin de proposer une solution adaptée à sa ou ses plaintes et de prévenir l'apparition d'effets indésirables. Il est nécessaire de se renseigner sur ses allergies ou sensibilités ; sur d'éventuelles pathologies, comme l'épilepsie, pouvant contre-indiquer l'utilisation d'huiles essentielles à potentiel neurotoxique ; et sur la prise de médicaments dont les effets secondaires pourraient être majorés par des huiles essentielles.

Selon le type de pipette compte-goutte, 1mL d'huile essentielle équivaut entre 20 et 50 gouttes selon la viscosité propre à chaque huile [82]. Cependant, pour la suite de ce manuscrit nous admettrons que 1 mL d'huile essentielle correspond à 20 gouttes afin de limiter les surdosages et le risque d'inversion des effets thérapeutiques. En cas

de doute chez des patientes atopiques, un test de tolérance cutanée via le dépôt d'une petite quantité du mélange dans le creux du coude peut être proposé au préalable à la patiente pour mettre en évidence une éventuelle réaction allergique cutanée. Par ailleurs, les patientes employant un mélange à base d'huile de menthe poivrée devront faire attention à ce qu'aucun enfant de moins de 7 ans n'y aient accès. En effet, cette huile essentielle peut provoquer un bronchospasme laryngé et des convulsions auprès de cette population.

Concernant les dilutions, il ressort des tableaux récapitulatifs précédents que des mélanges d'huiles essentielles entre 5% et 50% sont employés. D'après la formation d'aromathérapie clinique avancée niveau 2 de l'Université de Strasbourg, il est recommandé d'utiliser des dilutions allant de 5% à 10% par voie cutanée afin de garantir la sécurité des patientes qui feront elles-mêmes leurs mélanges. Pour des douleurs aiguës, une dilution de 10% d'huiles essentielles peut être utilisée (20 gouttes), quitte à doubler la posologie (40 gouttes) en cas de symptômes sévères, voire handicapants. Concernant les autres symptômes physiques ou ayant trait au psychisme, une dilution de 5% (20 gouttes) peut initialement être utilisée et, selon son efficacité, il est possible d'augmenter la posologie à 40 gouttes puis, si nécessaire, passer à 20 gouttes d'un mélange à 10%, voire à 40 gouttes de ce même mélange si la patiente n'est toujours pas apaisée [119]. Si les patientes préfèrent faire leur mélange en extemporané, elles peuvent prendre une paume de main d'huile végétale (environ 5 mL) et y ajouter 2 à 4 gouttes d'huile essentielle pure selon le même schéma évolutif en fonction de la sévérité des symptômes.

Concernant les huiles végétales pouvant être employées, il y aurait par exemple les huiles de calendula ou d'arnica pour un effet apaisant, ou bien les huiles végétales d'amande douce ou d'argan pour gagner en sensorialité.

FICHE COMPTOIR DYSMÉNORRHEES

Symptômes : Douleurs, crampes, troubles digestifs, troubles de l'humeur, céphalées, fatigue; pendant les menstruations ± 3j

Limites : ne traite pas l'origine des troubles en cas de dysménorrhées secondaires;

Précautions d'emploi : allergies, peaux atopiques ;



→ Enfants <12 ans ou <40kg : **diviser les doses de moitié**

- HE estragon : max. 10j ; **déconseillé par voie orale, contre-indiqué enfant <12 ans**
- HE menthe poivrée : **contre-indiqué avec épilepsie, à proximité enfant <7 ans (risque spasme laryngé)**

Lavande fine = *Lavandula angustifolia*
 Géranium rosat = *Pelargonium graveolens*
 Estragon = *Artemisia dracunculifolia*
 Menthe poivrée = *Mentha x piperita*

HV utilisables : HV calendula, HV arrica, HV argan, HV amande douce.

HE = Huile essentielle ; HV = Huile végétale

Symptomatologie	Légère à modérée	Moderée	Sévère / Handicapante
Modalités d'administration	 - 2 gouttes HE pure sur mouchoir OU 10 gouttes HE sur un aromastick	 - 2 à 4 gouttes HE pure + HV dans le creux de la main (5mL) OU - 20 à 40 gouttes d'un mélange d'HE à 5% ou 10%	 - 3 gouttes HE lavande vraie + 1 goutte HE estragon + HV dans la main OU - HE lavande vraie + HE estragon + HV Ratio 4:1
Crampes Douleurs	HE lavande vraie	HE lavande vraie	 - 3 gouttes HE lavande vraie + 1 goutte HE estragon + HV dans la main OU - HE lavande vraie + HE estragon + HV Ratio 4:1
Céphalées		 - 1 goutte HE menthe poivrée ± 1 goutte HE lavande vraie + HV dans la main OU - 4 gouttes d'un mélange HE menthe poivrée + HE lavande vraie + HV Ratio 2:3	
Troubles digestifs Nausées, vomissements Fatigue physique	HE menthe poivrée	HE lavande vraie + HE menthe poivrée Ratio 1:1	HE lavande vraie + HE menthe poivrée + HE estragon Ratio 3:1:1
Troubles de l'humeur Déprime, anxiété Fatigue morale	HE géranium ± HE lavande vraie	HE géranium + HE lavande vraie Ratio 1:1	 - 1 goutte HE géranium + 2 gouttes HE lavande vraie + 1 goutte HE estragon + HV dans la main OU - HE géranium + HE lavande vraie + HE estragon + HV Ratio 2:2:1

Conclusion

Au cours de ce manuscrit, les différents traitements symptomatiques des dysménorrhées ont été évalués. Les AINS sont efficaces mais exposent à plusieurs effets indésirables de classes tandis que le phloroglucinol et le paracétamol présentent une innocuité aux doses thérapeutiques mais une efficacité limitée. Nous avons pu constater l'intérêt des huiles essentielles au travers d'études scientifiques et d'avis d'experts en aromathérapie. Finalement, seules quatre huiles essentielles ont été retenues et détaillées, à savoir les huiles d'estragon, de géranium, de lavande officinale et de menthe poivrée, mais d'autres pourraient être employées.

Une fiche comptoir reprenant ces huiles a alors été proposée ; elle permettra à l'équipe officinale d'ajuster facilement son conseil, en fonction de la maturité hormonale, des symptômes associés ou de l'état psychologique de la patiente. En se basant sur les résultats d'études et les retours positifs des spécialistes, la patiente devrait être rapidement soulagée.

Cependant, des douleurs persistantes devraient mener à une consultation médicale, surtout si lesdites douleurs sont associées à des vertiges, des nausées ou des vomissements. En effet, ces symptômes dysménorrhéiques peuvent s'avérer secondaire à une endométriose. Cette pathologie toucherait entre 35% et 70% des femmes dans le monde, tous âges confondus [138]. Néanmoins la prévalence de l'endométriose est très probablement sous-estimée dans certains pays en raison de l'errance diagnostique, qui peut atteindre 10 ans et qui correspond au pic de diagnostic vers les 25 ans [139]. Le meilleur moyen diagnostique étant la laparoscopie, un geste invasif, certaines patientes refusent cet acte, ce qui contribue également à une prévalence sous-estimée [140].

Heureusement, la recherche avance, les mentalités évoluent, les professionnels de santé sont de mieux en mieux formés aux douleurs dysménorrhéiques et à l'endométriose, ce qui, finalement, améliore progressivement la prise en charge des femmes souffrant de douleurs menstruelles. L'aromathérapie a toute sa place dans l'arsenal thérapeutique dont dispose les professionnels de santé pour cette prise en charge.

Bibliographie

1. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstetrics & Gynecology*. nov 2020;136(5):1047-58.
2. Kamina P. Anatomie clinique. 2e éd. Paris: Maloine; 2008. 383 p.
3. Susan Standring, éditeur. Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41^e éd. Elsevier; 2016. 2251 p.
4. Encyclopædia Britannica. Uterus | Definition, Function, & Anatomy | Britannica [Internet]. Encyclopædia Britannica. 2023 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/uterus#/media/1/620603/138859>
5. Lessey BA, Young SL. Chapter 9 - Structure, Function, and Evaluation of the Female Reproductive Tract. In: Strauss JF, Barbieri RL, éditeurs. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2019 [cité 5 avr 2023]. p. 206-247.e13. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323479127000093>
6. Sanlaville C, Charmot-Bensimon D. *Physiologie médicale*. 3e éd. Bruxelles [Paris]: De Boeck; 2012.
7. Hawkins SM, Matzuk MM. *The Menstrual Cycle*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. juin 2008;1135(1):10-8.
8. Menstrual cycle | Description, Phases, Hormonal Control, Ovulation, & Menstruation | Britannica [Internet]. 2023 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/menstrual-cycle>
9. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Animal Reproduction Science*. avr 2011;124(3-4):229-36.
10. Goney MP, Wilce MCJ, Wilce JA, Stocker WA, Goodchild GM, Chan KL, et al. Engineering the Ovarian Hormones Inhibin A and Inhibin B to Enhance Synthesis and Activity. *Endocrinology*. 1 août 2020;161(8):bqaa099.
11. Burnett M, Lemyre M. N° 345-Directive clinique de consensus sur la dysménorrhée primaire. *J Obstet Gynaecol Can*. juill 2017;39(7):596-608.
12. *Netter's Obstetrics and Gynecology_3rd edition.pdf* [Internet]. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: https://ia803201.us.archive.org/8/items/netters-obstetrics-and-gynecology-3rd-edition/Netter%E2%80%99s_Obstetrics_and_Gynecology_3rd%20edition.pdf
13. Itani R, Soubra L, Karout S, Rahme D, Karout L, Khojah HMJ. Primary Dysmenorrhea: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Updates. *Korean J Fam Med*. 20 mars 2022;43(2):101-8.

14. Karout S, Soubra L, Rahme D, Karout L, Khojah HMJ, Itani R. Prevalence, risk factors, and management practices of primary dysmenorrhea among young females. *BMC Women's Health*. déc 2021;21(1):392.
15. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. nov 1982;144(6):655-60.
16. Schug SA. Pathophysiology of Pain. In: Fitridge R, éditeur. *Mechanisms of Vascular Disease: A Textbook for Vascular Specialists* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 1 juill 2023]. p. 469-87. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-43683-4_21
17. Burkey AR. Neuroanatomy and Neurophysiology of Pain. In: Deer TR, Leong MS, Buvanendran A, Kim PS, Panchal SJ, éditeurs. *Treatment of Chronic Pain by Interventional Approaches: the AMERICAN ACADEMY of PAIN MEDICINE Textbook on Patient Management* [Internet]. New York, NY: Springer; 2015 [cité 1 juill 2023]. p. 3-11. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1824-9_1
18. Yan D, Liu X, Guo SW. Neuropeptides Substance P and Calcitonin Gene Related Peptide Accelerate the Development and Fibrogenesis of Endometriosis. *Sci Rep*. 25 févr 2019;9(1):2698.
19. Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg*. 1 août 2004;389(4):237-43.
20. Chen Y, Abdi S. Basic Science: Pain Mechanisms and Pathways. In: Banik RK, éditeur. *Anesthesiology In-Training Exam Review: Regional Anesthesia and Chronic Pain* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cité 2 juill 2023]. p. 185-9. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-87266-3_36
21. Dawood MY. Primary Dysmenorrhea: Advances in Pathogenesis and Management. *Obstetrics & Gynecology*. août 2006;108(2):428-41.
22. Fajrin I, Alam G, Usman AN. Prostaglandin level of primary dysmenorrhea pain sufferers. *Enfermería Clínica*. 1 mars 2020;30:5-9.
23. Diaz-delCastillo M, Woldbye DPD, Heegaard AM. Neuropeptide Y and its Involvement in Chronic Pain. *Neuroscience*. 1 sept 2018;387:162-9.
24. Pedersen KV, Drewes AM, Frimodt-Møller PC, Osther PJS. Visceral pain originating from the upper urinary tract. *Urol Res*. 1 oct 2010;38(5):345-55.
25. Hadjou OK, Jouannin A, Lavoue V, Leveque J, Esvan M, Bidet M. Prevalence of dysmenorrhea in adolescents in France: Results of a large cross-sectional study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 1 mars 2022;51(3):102302.
26. Fernandez H, Barea A, Chanavaz-Lacheray I. Prevalence, intensity, impact on quality of life and insights of dysmenorrhea among French women: A cross-sectional

- web survey. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 1 déc 2020;49(10):101889.
- 27.Kho KA, Shields JK. Diagnosis and Management of Primary Dysmenorrhea. *JAMA*. 21 janv 2020;323(3):268.
- 28.Arafa AE, Senosy SA, Helmy HK, Mohamed AA. Prevalence and patterns of dysmenorrhea and premenstrual syndrome among Egyptian girls (12–25 years). *Middle East Fertility Society Journal*. 1 déc 2018;23(4):486-90.
- 29.Akin MD, Weingand KW, Hengehold DA, Goodale MB, Hinkle RT, Smith RP. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstetrics & Gynecology*. 1 mars 2001;97(3):343-9.
- 30.Akin M, Price W, Rodriguez G, Erasala G, Hurley G, Smith RP. Continuous, low-level, topical heat wrap therapy as compared to acetaminophen for primary dysmenorrhea. *J Reprod Med*. sept 2004;49(9):739-45.
- 31.Gynopatch – Règles douloureuses [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gynopatch.fr/>
- 32.INTIMYCARE Patchs chauffants [Internet]. Intimy Care. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.intimycare.com/protection-hygiéniques/patchs-chauffants-intimy-care/>
- 33.Igwea SE, Tabansi-Ochuogu CS, Abaraogu UO. TENS and heat therapy for pain relief and quality of life improvement in individuals with primary dysmenorrhea: A systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. août 2016;24:86-91.
- 34.Proctor M, Farquhar C, Stones W, He L, Zhu X, Brown J. Transcutaneous electrical nerve stimulation for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 janv 2002;2002(1):CD002123.
- 35.Parsa P, Bashirian S. Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on primary dysmenorrhea in adolescent girls. *Journal of Postgraduate Medical Institute*. 1 janv 2013;27(3):326-30.
- 36.Guy M, Foucher C, Juhel C, Rigaudier F, Mayeux G, Levesque A. Transcutaneous electrical neurostimulation relieves primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical study versus placebo. *Progrès en Urologie*. juill 2022;32(7):487-97.
- 37.Patch Électrothérapie Règles Douloureuses - UrgoGyn [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://urgogyn.com/>
- 38.VIDAL. Recommandations Dysménorrhées [Internet]. VIDAL. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dysmenorrhées-1713.html>

- 39.Rohwer AC, Khondowe O, Young T. Antispasmodics for labour. Cochrane Database Syst Rev. 5 juin 2013;2013(6):CD009243.
- 40.Yang W, Guo H, Niu J, Liu J, Su R, Bai Y, et al. Phloroglucinol inhibits oxytocin-induced contraction in rat gastric circular muscle and uterine smooth muscle. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 31 déc 2023;43(1):2130208.
- 41.PubChem. Phloroglucinol [Internet]. [cité 8 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/359>
- 42.PubChem. Trimethylphloroglucinol [Internet]. [cité 8 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/193390>
- 43.VIDAL. SPASFON cp enr [Internet]. [cité 8 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/spasfon-cp-enr-15374.html>
- 44.PubChem. Acetaminophen [Internet]. [cité 8 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983>
- 45.Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. Pediatric Anesthesia. 2008;18(10):915-21.
- 46.Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2021;48(1):3-19.
- 47.Bannwarth B, Péhourcq F. Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol: aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Drugs. 2003;63 Spec No 2:5-13.
- 48.Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. Mol Pain. 1 janv 2018;14:1744806918770320.
- 49.Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 30 juill 2015 [cité 25 sept 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001751.pub3>
- 50.Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. Pharmacological Reports. 2007;
- 51.Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1 févr 2010;39(4):294-312.
- 52.Farrar AJ, Farrar FC. Clinical Aromatherapy. Nurs Clin North Am. déc 2020;55(4):489-504.

53. Buckle J. Basic Plant Taxonomy, Basic Essential Oil Chemistry, Extraction, Biosynthesis, and Analysis. In: Clinical Aromatherapy [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 3 janv 2023]. p. 37-72. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702054402000036>
54. Keefover-Ring K, Thompson JD, Linhart YB. Beyond six scents: defining a seventh *Thymus vulgaris* chemotype new to southern France by ethanol extraction. Flavour Fragr J. mai 2009;24(3):117-22.
55. Deschepper R. Variabilité de la composition des huiles essentielles et intérêt de la notion de chémotype en aromathérapie. MArseille; 2017.
56. La garantie HEBBD | Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/le-mag/histoire-de-la-pharmacie/la-garantie-hebbd>
57. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5111-1 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
58. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5121-1 [Internet]. Code de la Santé Publique mai 8, 2008. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018776547
59. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: Council Of Europe : European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare; 2023.
60. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5131-1 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655292
61. Légifrance. Code de la santé publique - Article L4211-1 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047293602
62. Légifrance. Code de la santé publique - Article D4211-13 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190583/#LEGISCTA000006190583
63. Buckle J. Essential Oil Toxicity and Contraindications. In: Clinical Aromatherapy [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 3 janv 2023]. p. 73-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702054402000048>
64. Tout est poison et rien n'est sans poison; la dose seule fait [...] - Paracelse [Internet]. dicocitations.com. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.dicocitations.com/citations/citation-98117.php>
65. Tisserand R, Young R. Essential oil safety: a guide for health care professionals. Second edition. Edinburgh: Elsevier Ltd; 2013.
66. Hilal-Dandan R, Brunton LL. Dermatological Pharmacology. In: Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2e [Internet]. New York, NY:

- McGraw-Hill Education; 2016 [cité 14 août 2023]. Disponible sur: accessbiomedicalscience.mhmedical.com/content.aspx?aid=1127555391
67. Buckle J. How Essential Oils Work. In: *Clinical Aromatherapy* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 3 janv 2023]. p. 15-36. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702054402000024>
68. Najafi MN, Najafi NN, Fakari FR, Moeindarbary S, Abdi F, Hoseini ZS, et al. The Effect of Aromatherapy Alone or in Combination with Massage on Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* déc 2021;43(12):968-79.
69. Encyclopaedia Britannica. Odour anatomy [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/odor>
70. Buckle J. Pain and Inflammation. In: *Clinical Aromatherapy* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 3 janv 2023]. p. 195-222. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702054402000103>
71. Franchomme P, Jollois R, Pénoël D, Mars J. *L'Aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle.* Limoges: R. Jollois; 1990.
72. Couic-Marinier F, Frély R. *Les huiles essentielles pour les adultes.* Paris: Solar éditions; 2021.
73. Conrad P. *Women's health aromatherapy: a clinically evidence-based guide for nurses, midwives, doulas, and therapists.* London ; Philadelphia: Singing Dragon; 2019. 156 p.
74. Buckle J. Women's Health. In: *Clinical Aromatherapy* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 3 janv 2023]. p. 373-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702054402000206>
75. Heghes SC, Vostinaru O, Rus LM, Mogosan C, Iuga CA, Filip L. Antispasmodic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. *Molecules.* janv 2019;24(9):1675.
76. Couic-Marinier, Françoise. *Huiles Essentielles: l'essentiel.* imprimerie moderngraphic; 2013. 179 p.
77. Couic-Marinier F, Frély R. *Les huiles essentielles pour les enfants et les adolescents: le guide complet pour traiter tous les maux du quotidien.* Paris: Solar éditions; 2021.
78. Faucon M. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: fondements & aide à la prescription monographies, huiles essentielles, huiles végétales, hydrolats aromatiques.* Paris [S.l.]: Sang de la terre Médial; 2012.
79. Rose de Damas [Internet]. Pranarôm France. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://pranarom.fr/en/products/rose-de-damas>

- 80.Salmalian H, Saghebi R, Moghadamnia AA, Bijani A, Faramarzi M, Nasiri Amiri F, et al. Comparative effect of thymus vulgaris and ibuprofen on primary dysmenorrhea: A triple-blind clinical study. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(2):82-8.
- 81.Lee HW, Ang L, Lee MS, Alimoradi Z, Kim E. Fennel for Reducing Pain in Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. nov 2020;12(11):3438.
- 82.Lobstein, Annelise, Hilpipre, Céline. *Aromathérapie scientifique : préconisations pour la pratique clinique, l'enseignement et la recherche*. Malaquin-Pavan, Evelyne, éditeur. 2018.
- 83.Committee on Herbal Medicinal Products. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON FOENICULUM VULGARE MILLER SUBSP. VULGARE VAR. VULGARE, AETHEROLEUM [Internet]. London: European Medicines Agency; 2006 oct [cité 26 sept 2023] p. 6. Report No.: EMEA/HMPC/263292/2006. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-community-herbal-monograph-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-vulgare-aetheroleum_en.pdf
- 84.ISO. ISO 17412:2007 [Internet]. 2007 [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <https://cdn.standards.iteh.ai/samples/38351/b51b4ef7ec6b4ab383a0037303904ec5/ISO-17412-2007.pdf>
- 85.Marinov V, Valcheva-Kuzmanova S. Review on the pharmacological activities of anethole. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 24 nov 2015;2(2):14.
- 86.Sut N, Kahyaoglu-Sut H. Effect of aromatherapy massage on pain in primary dysmenorrhea: A meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. mai 2017;27:5-10.
- 87.Pujiati W, Siagian Y, Hardivianty C. Application of Essential Oils: Lavender, Clary Sage, Ginger and Geranium as Aromatherapy through Effleurage Massage for Menstrual Pain. 2018;8(10).
- 88.Shirooye P, Hashem-Dabaghian F, Hamzeloo-Moghadam M, Afrakhteh M, Bioos S. A clinical comparative study of oral and topical ginger on severity and duration of primary dysmenorrhea.
- 89.Sajjadi M, Bahri N, Abavisani M. Aromatherapy Massage with Geranium Essence for Pain Reduction of Primary Dysmenorrhea: A Double Blind Clinical Trial. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 20 févr 2018;20(12):50-7.
- 90.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*. 2016;6(4):211-5.
- 91.Hur MH, Lee MS, Seong KY, Lee MK. Aromatherapy Massage on the Abdomen for Alleviating Menstrual Pain in High School Girls: A Preliminary Controlled Clinical Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 22 sept 2011;2012:e187163.

- 92.Rizk SA. Effect of aromatherapy abdominal massage using peppermint versus ginger oils on primary dysmenorrhea among adolescent girls. *J Am Sci.* 2013;9(11):497-505.
- 93.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. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2012;38(5):817-22.
- 94.Saud NH, Arsyad A, Usman AN, Rafiah S, Ahmad M, Tamar M. effectiveness of aromatherapies with lavender and cinnamon essential oils on prostaglandin E2 levels in adolescent girls with primary dysmenorrhea. *ijhs.* 3 juin 2022;12636-44.
- 95.Davari M, Reihani M, khoshrang N. The Aromatherapy Effect of Rosemary and Lavander on Primary Dysmenorrhea: A Clinical Controlled Trial. *Journal of Isfahan Medical School.* 20 juill 2014;32:929-37.
- 96.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 [Internet]. <https://home.liebertpub.com/acm>. Mary Ann Liebert, Inc. 2 Madison Avenue Larchmont, NY 10538 USA; 2006 [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2006.12.535>
- 97.Liang J, Zhang Y, Chi P, Liu H, Jing Z, Cao H, et al. Essential oils: Chemical constituents, potential neuropharmacological effects and aromatherapy - A review. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine.* 1 mars 2023;6:100210.
- 98.ISO. ISO 10115:2013 [Internet]. ISO; 2013 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://cdn.standards.iteh.ai/samples/56159/ba49ac1f8c7048d49c9ea6a240214945/ISO-10115-2013.pdf>
- 99.eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
- 100.Maham M, Moslemzadeh H, Jalilzadeh-Amin G. Antinociceptive effect of the essential oil of tarragon (*Artemisia dracunculus*). *Pharmaceutical Biology.* févr 2014;52(2):208-12.
- 101.Wang ZJ, Heinbockel T. Essential Oils and Their Constituents Targeting the GABAergic System and Sodium Channels as Treatment of Neurological Diseases. *Molecules.* mai 2018;23(5):1061.
- 102.Obolskiy D, Pischel I, Feistel B, Glotov N, Heinrich M. *Artemisia dracunculus* L. (Tarragon): A Critical Review of Its Traditional Use, Chemical Composition, Pharmacology, and Safety. *J Agric Food Chem.* 9 nov 2011;59(21):11367-84.
- 103.Eidi A, Oryan S, Zaringhalam J, Rad M. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the aerial parts of *Artemisia dracunculus* in mice. *Pharmaceutical Biology.* 3 mars 2016;54(3):549-54.

- 104.Lima CC, de Holanda-Angelin-Alves CM, Pereira-Gonçalves Á, Kennedy-Feitosa E, Evangelista-Costa E, Bezerra MAC, et al. Antispasmodic effects of the essential oil of *Croton zehnteneri*, anethole, and estragole, on tracheal smooth muscle. *Heliyon*. 16 nov 2020;6(11):e05445.
- 105.Committee on Herbal Medicinal Products. Public statement use herbal medicinal products containing estragole.pdf [Internet]. European Medicines Agency; 2023 mai [cité 30 août 2023]. Report No.: EMA/HMPC/137212/2005 Rev 1 Corr 1. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-estragole-revision-1_en.pdf
- 106.ISO. ISO 4731:2012 [Internet]. ISO; 2012 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://cdn.standards.iteh.ai/samples/52144/78678a4be07449358146e185f27f40b2/ISO-4731-2012.pdf>
- 107.eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
- 108.Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 1 août 2015;5(8):601-11.
- 109.Lotfipur Rafsanjani SM, Vaziri Nejad R, Ismailzadeh S, Ansari Jaber A, Bekhradi R, Ravari A, et al. Comparison of the Efficacy of Massage and Aromatherapy Massage with Geranium on Depression in Postmenopausal Women: A Clinical Trial. *Zahedan J Res Med Sci* [Internet]. 22 avr 2015 [cité 30 sept 2023];17(4). Disponible sur: <https://brieflands.com/articles/zjrms-970.html>
- 110.Fakari FR, Tabatabaeichehr M, Kamali H, Fakari FR, Naseri M. Effect of Inhalation of Aroma of Geranium Essence on Anxiety and Physiological Parameters during First Stage of Labor in Nulliparous Women: a Randomized Clinical Trial. *J Caring Sci*. 4(2):135-41.
- 111.Lotfipur-Rafsanjani SM, Ravari A, Ghorashi Z, Haji-Maghsoudi S, Akbarinasab J, Bekhradi R. Effects of Geranium Aromatherapy Massage on Premenstrual Syndrome: A Clinical Trial. *Int J Prev Med*. 5 nov 2018;9:98.
- 112.AI-Mijalli SH, Mrabti HN, Assaggaf H, Attar AA, Hamed M, Baaboua AE, et al. Chemical Profiling and Biological Activities of *Pelargonium graveolens* Essential Oils at Three Different Phenological Stages. *Plants*. janv 2022;11(17):2226.
- 113.Boukhatem MN, Kameli A, Ferhat MA, Saidi F, Mekarnia M. Rose geranium essential oil as a source of new and safe anti-inflammatory drugs. *Libyan Journal of Medicine* [Internet]. 2013 [cité 28 août 2023];8(1). Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/ljm/article/view/100172>
- 114.De Cássia Da Silveira E Sá R, Lima T, Da Nóbrega F, De Brito A, De Sousa D. Analgesic-Like Activity of Essential Oil Constituents: An Update. *IJMS*. 9 déc 2017;18(12):2392.

115. Howes MJR, Houghton PJ, Barlow DJ, Pocock VJ, Milligan SR. Assessment of estrogenic activity in some common essential oil constituents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1 nov 2002;54(11):1521-8.
116. Mizuno D, Kawahara M, Konoha-Mizuno K, Yamazaki K. Enhancing Cytotoxicity of Tamoxifen Using *Geranium* Oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 16 mars 2022;2022:e8091339.
117. Shinohara K, Doi H, Kumagai C, Sawano E, Tarumi W. Effects of essential oil exposure on salivary estrogen concentration in perimenopausal women. *Neuro Endocrinol Lett*. janv 2017;37(8):567-72.
118. Hur MH, Yang YS, Lee MS. Aromatherapy Massage Affects Menopausal Symptoms in Korean Climacteric Women: A Pilot-Controlled Clinical Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. NaN/NaN/NaN;5:325-8.
119. Céline HILPIPRE. Formation en aromathérapie clinique avancée niveau 2. Cours magistral présenté à; 2021 nov; Faculté de Pharmacie - Université de Strasbourg.
120. ISO. ISO 3515:2002 [Internet]. ISO; 2002 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://cdn.standards.iteh.ai/samples/36253/be8a03b22c8b447ca1829ece8944d16e/ISO-3515-2002.pdf>
121. eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
122. Council Of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, éditeur. LAVANDE (HUILE ESSENTIELLE DE). In: Pharmacopée Européenne. 11^e éd. Strasbourg; 2023. (Drogues végétales; vol. 1F).
123. Pereira I, Severino P, Santos AC, Silva AM, Souto EB. Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. nov 2018;171:566-78.
124. Batiha GES, Teibo JO, Wasef L, Shaheen HM, Akomolafe AP, Teibo TKA, et al. A review of the bioactive components and pharmacological properties of *Lavandula* species. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1 mai 2023;396(5):877-900.
125. Zayeri F, Dehkordi ZR, Hosseini-Baharanchi FS. The clinical efficacy of lavender oil inhalation on intensity of menstrual pain from primary dysmenorrhea. *J Herbmed Pharmacol*. 9 mai 2019;8(3):218-23.
126. PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL. DIRECTIVE 2003/15/CE [Internet]. Directive Européenne relative aux produits cosmétiques. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:066:0026:0035:fr:PDF>
127. Pierre Franchomme Lab. Certificat d'analyse HE Menthe poivrée [Internet]. Pierre Franchomme Lab; [cité 29 août 2023]. Report No.: HE22130. Disponible sur: <https://www.pierrefranchommelab.com/huiles-essentielles/159-224-huiles-essentielles-menthe-poivree-bio-000325.html>

- 128.eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
- 129.Council Of Europe : European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, éditeur. MENTHE POIVRÉE (HUILE ESSENTIELLE DE). In: Pharmacopée Européenne. 11^e éd. Strasbourg; 2023. (Drogues végétales; vol. 1F).
- 130.ISO. ISO 856:2006 [Internet]. ISO; 2006 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://cdn.standards.iteh.ai/samples/32041/794bf8282eda4ca09ed5a19c7826ce9f/ISO-856-2006.pdf>
- 131.Gutman G, Nunez AT, Fisher M. Dysmenorrhea in adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 1 mai 2022;52(5):101186.
- 132.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*. 2016;21(4):363-7.
- 133.Balakrishnan A. Therapeutic Uses of Peppermint –A Review. *J Pharm Sci*. 2015;7.
- 134.Zhao H, Ren S, Yang H, Tang S, Guo C, Liu M, et al. Peppermint essential oil: its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 oct 2022;154:113559.
- 135.Malekmohammad K, Rafieian-Kopaei M, Sardari S, Sewell RDE. Toxicological effects of *Mentha x piperita* (peppermint): a review. *Toxin Reviews*. 2 oct 2021;40(4):445-59.
- 136.Kehili S, Boukhatem MN, Belkadi A, Ferhat MA, Setzer WN. Peppermint (*Mentha piperita* L.) essential oil as a potent anti-inflammatory, wound healing and anti-nociceptive drug. *European Journal of Biological Research*. 16 mai 2020;10(2):132-49.
- 137.European Union herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum.
- 138.Ragab A, Shams M, Badawy A, Alsammani MA. Prevalence of endometriosis among adolescent school girls with severe dysmenorrhea: A cross sectional prospective study. *Int J Health Sci (Qassim)*. juill 2015;9(3):273-81.
- 139.Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2014;10(5):261-75.
- 140.Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocrine Reviews*. 1 août 2019;40(4):1048-79.

FICHE SIGNALÉTIQUE

GAUTHIER Leslie

Née le 12 avril 1999 à Strasbourg (67)

PRISE EN CHARGE DES DYSMÉNORRHÉES À L'OFFICINE GRÂCE À L'AROMATHÉRAPIE

Date de la soutenance : 7 novembre 2023

Lieu de la soutenance : Faculté de Pharmacie, Illkirch-Graffenstaden (67400)

N° d'ordre : _____

RÉSUMÉ

Il est d'usage d'entendre que souffrir pendant les menstruations est chose normale et qu'il n'y a pas de traitement efficace en-dehors des antalgiques ou de la contraception hormonale. Cependant, plusieurs alternatives non-médicamenteuses existent telles que l'application topique de chaleur, la neurostimulation ou encore l'aromathérapie, dont les modes d'action et l'efficacité sont détaillés dans ce mémoire. Concernant l'aromathérapie, la revue de littérature scientifique et spécialisée réalisée a révélé que plusieurs huiles essentielles ont une efficacité clinique similaire à celle d'un anti-inflammatoire allopathique mais sans ses effets indésirables. Dans le présent document seront détaillées les huiles essentielles d'estragon, de géranium rosat, de lavande officinale et de menthe poivrée.

Les symptômes des dysménorrhées étant de nature et d'intensité différentes selon les femmes et leurs cycles, l'intérêt de l'aromathérapie réside dans sa polyvalence, autant en termes de champs d'actions qu'en termes de choix d'huiles essentielles et d'odeurs. Ainsi, chaque patiente peut trouver une combinaison aromatique qui la soulagera et, pour ce faire, une fiche comptoir évolutive à destination de l'équipe officinale a été créée. Néanmoins, les principes actifs naturels ne sont pas sans dangers, raison pour laquelle leur toxicologie est détaillée dans ce mémoire.

Fort de ses connaissances physio-pathologiques et pharmaco-toxicologiques, le pharmacien est le professionnel le plus qualifié, en plus d'être le plus accessible, pour écouter et conseiller les patientes au mieux de ses compétences, ou pour les orienter vers une consultation médicale lorsqu'il le juge nécessaire.

MOTS-CLÉS

Dysménorrhées – Règles douloureuses – Troubles menstruels – Aromathérapie – Huiles essentielles – Officine

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Céline HILPIPRE