

# Physiopathologie du trouble dysphorique prémenstruel

M. Hugin-Flores  
T. Steimer

**Le trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) regroupe des signes psychiatriques et souvent physiques survenant lors de la phase lutéale du cycle menstruel. Le diagnostic doit être prospectif, sur la base d'un suivi de deux cycles au moins, suivant les critères définis dans le DSM-IV. Les mécanismes physiopathologiques de ce trouble sont encore mal connus. L'étude des changements hormonaux, ainsi que l'efficacité des traitements**

**supprimant la fonction ovarienne par voie pharmacologique, suggèrent que les femmes souffrant d'un TDPM présentent une susceptibilité augmentée aux variations cycliques normales des hormones. Le traitement par des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) s'est avéré être le plus efficace à ce jour, ce qui suggère une implication du système sérotoninergique dans le TDPM.**

## Mots-clés :

- trouble dysphorique prémenstruel
- troubles de l'humeur
- hormones sexuelles
- cycle menstruel
- ISRS

## Pathophysiology of premenstrual dysphoric disorder

*Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is a distinct clinical entity, predominantly characterized by mood changes appearing repeatedly during the late luteal phase of the menstrual cycle. The diagnostic is made prospectively (2 or more consecutive cycles) following the criteria defined in the DSM-IV manual. The precise pathophysiological mechanisms are not well known. Hormonal studies and the effectiveness of treatments suppressing the ovarian function suggest that women with PMDD symptoms present an increased susceptibility to normal hormonal changes. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) is the most effective, suggesting a possible implication of the serotonergic system in PMDD.*

## Définition et diagnostic

L'existence d'un état de tension prémenstruel (phase lutéale), comprenant un ensemble de symptômes physiques et psychiques avec un degré variable de sévérité, est reconnue depuis plusieurs décennies.<sup>1</sup> Ce tableau clinique, défini de manière assez large, a tout d'abord été nommé syndrome prémenstruel (*premenstrual syndrome*, ou PMS). Dans le système de classification DSM-III-R (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1987) figure pour la première fois un trouble dysphorique qui inclut plusieurs de ces symptômes. Cette entité clinique, désignée par le terme de *late luteal phase dysphoric disorder* (LPDD), était définie de manière plus restrictive et se révélait de ce fait moins fréquente que ce que l'on désignait jusqu'alors sous le terme de syndrome prémenstruel. En 1994, lors de la publication du DSM-IV, ce trouble dysphorique a été renommé trouble dysphorique prémenstruel (TDPM), ou *premenstrual dysphoric disorder* (PMDD).<sup>2</sup> Selon la plupart des auteurs, le terme de PMS reste actuellement réservé pour les formes moins sévères, qui ne remplissent pas les critères diagnostiques pour le TDPM.<sup>3,4</sup> La Classification internationale des maladies (CIM-10) ne reconnaît pas d'entité clinique équivalente au TDPM dans la catégorie des troubles mentaux et du comportement, seul y figure le syndrome de tension prémenstruel (N94.3, classé dans les maladies de l'appareil génito-urinaire), incluant un ou plusieurs symptômes physiques ou psychiques.<sup>5</sup>

Pour répondre à un diagnostic de TDPM selon le système de classification DSM-IV,<sup>2</sup> la patiente doit avoir présenté au cours de la plupart des cycles menstruels de l'année écoulée cinq ou plus des symptômes figurant dans le tableau 1.

Les critères précisent encore qu'au moins l'un des symptômes doit être 1), 2), 3) ou 4). Les symptômes doivent être présents la plupart du temps lors de la dernière semaine de la phase lutéale, diminuer au cours des premiers jours de la phase folliculaire, et disparaître pendant la pre-

mière semaine après les règles. Les perturbations doivent interférer de manière notable avec les activités habituelles et les relations avec les autres (par exemple: évitement d'activités sociales, diminution de la productivité ou de l'efficacité au travail ou à l'école). Les symptômes ne doivent pas correspondre seulement à l'exacerbation des symptômes d'un autre trouble (par exemple: dépression majeure, troubles panique, dysthymie ou de la personnalité), bien qu'ils puissent se surajouter à chacun de ces troubles. Des évaluations quotidiennes prospectives réalisées pendant au moins deux cycles consécutifs doivent confirmer la présence de tous ces critères; sans cette confirmation, le diagnostic de TDPM est porté à titre provisoire.

## Hypothèses actuelles concernant la physiopathologie

Ce que l'on connaît de la physiopathologie du TDPM découle d'une part d'observations épidémiologiques et d'autre part de diverses études thérapeutiques avec les hormones ou les médicaments psychotropes. Ces dernières montrent que les symptômes du TDPM répondent de manière cohérente aux antidépresseurs affectant le système sérotoninergique ou à la suppression pharmacologique de la fonction ovarienne, ainsi qu'à l'ovariectomie bilatérale.<sup>3,4,6-9</sup> Aucune autre intervention, médication ou traitement de substitution n'ont montré une efficacité certaine.<sup>3,6,10</sup>

## Rôle des hormones sexuelles

Au cours du cycle menstruel, la concentration plasmatique des hormones sexuelles (œstrogènes et progestatifs) peut varier d'un facteur dix ou plus. Comme il existe des récepteurs de ces hormones au niveau du système nerveux central, et que ces récepteurs sont connus pour être impliqués dans leurs effets sur le comportement (chez l'animal comme chez l'homme),

1. Humeur dépressive marquée ou sentiment de désespoir, autodépréciation
2. Anxiété marquée, tension psychique, impression d'être nouée, tendue, nerveuse
3. Labilité émotionnelle marquée (par exemple: brusque sentiment de tristesse, envie de pleurer, hypersensibilité au rejet)
4. Colère ou irritabilité marquée et persistante ou augmentation des conflits interpersonnels
5. Diminution de l'intérêt pour les activités habituelles (par exemple: travail, école, amis, loisirs)
6. Difficultés subjectives à se concentrer
7. Léthargie, fatigabilité excessive ou perte d'énergie marquée
8. Modifications marquées de l'appétit, hyperphagie, envie impérieuse de certains aliments
9. Hypersomnie ou insomnie
10. Sentiment d'être débordé par les événements ou de perte de contrôle
11. Autres symptômes physiques tels que tension ou gonflements des seins, céphalées, douleurs articulaires ou musculaires, impression d'enfler, prise de poids

**Tableau 1. Symptômes du TDPM selon le système de classification DSM-IV.**

## Bibliographie

- 1 Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry* 1931; 26: 1053-7.
- 2 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, 4th edition, 1994.
- 3 Gold JH. Premenstrual dysphoric disorder: An update. *J Pract Psychiatry Behav Health* 1999; 5: 209-15.
- 4 Steiner M, Pearlstein T. Premenstrual dysphoria and the serotonin system: Pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 17-21.
- 5 *International Classification of Diseases (ICD-10)*, WHO, 10th Ed., 1992.
- 6 Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, et al. The expert consensus guideline series: Treatment of depression in women. *Postgrad Med special report* March 2001: 1-107.
- 7 Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, et al. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: A systematic review. *Lancet* 2000; 356: 1131-6.
- 8 *Harvard Mental Health Letter* 2001; 17: 4-6.
- 9 Johnson SR. Premenstrual syndrome therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 405-21.
- 10 Rubinow DR, Schmidt PJ. The neurobiology of menstrual cycle-related mood disorders. In: Chamay et al., ed. *Neurobiology of mental illness*. Oxford: Oxford University Press, 1999; 907-14.
- 11 Rubinow DR, Schmidt PJ. The neuroendocrinology of menstrual cycle mood disorders. *Ann NY Acad Sci* 1995; 771: 648-59.
- 12 Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, et al. Longitudinal population-based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1234-40.
- 13 Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 209-16.
- 14 Schmidt PJ, Nieman LK, Grover GN, et al. Lack of effect of induced menses on symptoms in women with

on pourrait comprendre que de tels changements aient des répercussions sur le psychisme. Toutefois, seulement environ 5% des femmes en âge de procréer remplissent les critères diagnostiques pour un TDPM.<sup>3,4,6</sup> Plusieurs travaux ont montré que les taux hormonaux (gonadotrophines, stéroïdes sexuels, prolactine) en conditions basales ne montrent aucune différence entre les femmes souffrant de TDPM et les femmes non affectées.<sup>10,11</sup> De même, des études dynamiques portant sur les axes hypothalamo-hypophysio-gonadique, -surrénalien et -thyroïdien, n'ont pas montré de dysfonctions ou de différences importantes.<sup>10,11</sup> Tout cela amène à penser que les femmes souffrant de TDPM présentent une susceptibilité augmentée aux variations cycliques des hormones. Cette susceptibilité aurait une origine surtout génétique.<sup>12</sup>

La suppression pharmacologique de la fonction ovarienne par des agonistes («superagonistes») de l'hormone gonadotrope GnRH ou par un androgène de synthèse (danazol), voire l'ovariectomie, éliminent les manifestations du TDPM. Dans une étude contrôlée contre placebo, Schmidt et coll.<sup>13</sup> ont administré du leuprolide (un agoniste du GnRH) à des femmes souffrant de symptômes prémenstruels dans le but de supprimer la fonction ovarienne. Ils ont ensuite mis en place une substitution hormonale. L'administration d'œstrogènes ou de progestérone a provoqué la réapparition des symptômes chez les femmes qui présentaient des symptômes prémenstruels antérieurement; cela n'a pas été le cas chez des patientes à qui on avait administré du placebo au lieu de stéroïdes sexuels, ce qui confirme le rôle nécessaire, mais non suffisant, de ces hormones dans le déclenchement du trouble. On sait que la suppression de l'ovulation seulement n'est pas thérapeutiquement suffisante, étant donné que, selon les auteurs, les contraceptifs oraux (qui inhibent l'ovulation) ne sont pas plus efficaces que le placebo dans le traitement du TDPM, ou n'ont qu'une efficacité

réduite.<sup>3,9</sup> D'autre part, on a montré que l'efficacité du danazol (qui inhibe la fonction gonadotrope) est indépendante de l'ovulation, puisque ce médicament conserve son efficacité même quand il est administré après l'ovulation.<sup>9,11</sup> Dans une autre étude,<sup>14</sup> la suppression de la phase lutéale (dernière semaine du cycle menstruel) par l'administration de RU-486 (mifépristone), un antagoniste de la progestérone, n'a pas supprimé les symptômes prémenstruels, indiquant la possibilité que ces symptômes soient en fait déclenchés par des événements hormonaux qui précèdent la phase lutéale tardive.

En conclusion, le fait le plus avéré au sujet de la physiopathologie du TDPM est que les variations des stéroïdes sexuels au cours du cycle jouent un rôle nécessaire, mais non suffisant, dans l'apparition de la symptomatologie du TDPM.

## Rôle de la sérotonine

La meilleure évidence d'une relation entre le TDPM et la sérotonine (5-HT) provient d'études thérapeutiques avec des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS).<sup>3,6</sup> Les ISRS représentent le traitement de choix lors de TDPM, le taux de réponse allant jusqu'à 70%, contre 30% sous placebo.<sup>6,7,9</sup> Des études contrôlées ont été faites avec le citalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline. En l'absence d'effet clinique, un changement d'ISRS s'est parfois avéré efficace.<sup>15</sup> Un antidépresseur tricyclique, la clomipramine, serait aussi utile.<sup>9</sup> En revanche, les antidépresseurs agissant surtout sur la noradrénaline ou la dopamine ne sont pas plus efficaces que le placebo.<sup>8,16</sup> Ces données suggèrent une implication du système sérotoninergique commune au TDPM et aux troubles de l'humeur.<sup>3,4</sup> Toutefois, il existe une différence importante entre le TDPM et les autres troubles de l'humeur concernant le décours temporel de l'effet thérapeutique. Dans le cas du TDPM, plusieurs études ont montré une efficacité à court terme des ISRS administrés dès le début de la phase lutéale,<sup>3,4,6</sup> tandis que lors d'autres troubles de l'humeur il est bien connu que l'efficacité thérapeutique n'est manifeste qu'après trois à quatre semaines d'administration continue. De plus, la dose efficace des ISRS dans le cas du TDPM serait plus basse que celle qui est nécessaire lors de dépression majeure.<sup>3,6,9</sup> Un autre argument en faveur d'une altération du système sérotoninergique dans le TDPM est fourni par une étude montrant une différence entre patients et contrôles dans la capacité du transporteur plaquettaire de la 5-HT durant la phase lutéale, différence qui disparaît, de même que les symptômes dépressifs du TDPM, après un traitement à la buspéridine, un agoniste du GnRH.<sup>17</sup>

## Rôle des neurostéroïdes

Il y a une quinzaine d'années, on a découvert

premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1174-9.

- 15 Freeman EW, Jabara S, Sondheimer SJ, et al. A pilot study of the effectiveness of citalopram in patients with premenstrual syndrome with prior selective serotonin reuptake inhibitor treatment failure. *Obstet Gynecol* 2001; 4 (Suppl. 1): S18.
- 16 Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995; 274: 51-7.
- 17 Bixo M, Allard P, Bäckström T, et al. Binding of [<sup>3</sup>H]paroxetine to serotonin uptake sites and of [<sup>3</sup>H]lysergic acid diethylamide to 5-HT<sub>2A</sub> receptors in platelets from women with premenstrual dysphoric disorder during gonadotropin releasing hormone treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 551-64.
- 18 Romeo E, Ströhle A, Spalletta G, et al. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 910-3.
- 19 Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *PNAS* 1998; 95: 3239-44.
- 20 Guidotti A, Costa E. Can the anti-dysphoric and anxiolytic profiles of selective serotonin reuptake inhibitors be related to their ability to increase brain 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -tetrahydroprogesterone (allopregnanolone) availability? *Biol Psychiatry* 1998; 44: 465-73.
- 21 Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *PNAS* 1999; 96: 13512-7.
- 22 Girdler SS, Straneva PA, Light KC, et al. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 49: 788-97.
- 23 Sundstrom I, Nyberg S, Backstrom T. Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared with control subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 370-81.
- 24 Wang M, Seippel L, Purdy RH, et al. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: Study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 $\alpha$ -pregnane-3,20-dione and 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnane-20-one. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1076-82.
- 25 Smith SS, Gong Q, Li X, et al. GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha$ 4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature* 1998; 392: 926-30.

## Adresse des auteurs :

Drs Mirza Hugin-Flores  
 et Thierry Steimer  
 Unité de psychopharmacologie clinique  
 Division de pharmacologie et toxicologie cliniques  
 Institutions universitaires de psychiatrie  
 2, chemin du Petit-Bel-Air  
 1225 Chêne-Bourg  
 mirza.hugin@hcuge.ch

que le cerveau avait la capacité de synthétiser certains dérivés stéroïdiens, appelés neurostéroïdes, dont plusieurs avaient des actions modulatrices sur le système GABAergique par interaction directe avec le récepteur GABA<sub>A</sub>. Certains de ces neurostéroïdes, comme l'allopregnanolone, ont montré par la suite avoir des propriétés anxiolytiques et sédatives. On a avancé l'hypothèse que ces substances pourraient être impliquées dans le contrôle de la réponse au stress et de l'anxiété, comme anxiolytiques naturels endogènes, et qu'un déficit des voies métaboliques conduisant à la formation de ces neurostéroïdes pourrait jouer un rôle dans les troubles anxieux et la dépression. Des taux réduits d'allopregnanolone ont été trouvés dans le plasma<sup>18</sup> et le liquide céphalo-rachidien<sup>19</sup> de patients dépressifs. Ces taux se sont normalisés après traitement par les ISRS.<sup>18-20</sup> Les ISRS pourraient avoir une action directe sur l'activité d'enzymes-clés pour la production des neurostéroïdes, notamment de la 3 $\alpha$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\alpha$ -HSD), action rapide qui serait indépendante de l'inhibition de la recapture de la sérotonine.<sup>20,21</sup> Une étude récente<sup>22</sup> a montré que les femmes souffrant d'un TDPM avaient paradoxalement des taux d'allopregnanolone plus élevés que des sujets contrôles en phase lutéale, mais que l'augmentation d'allopregnanolone normalement induite par un stress léger était diminuée, suggérant l'existence d'une dysrégulation du métabolisme des neurostéroïdes. Cette dysrégulation pourrait secondairement affecter le système GABAergique, car il a également été montré que des taux élevés d'allopregnanolone diminuent la sensibilité du récepteur GABA<sub>A</sub> à l'allopregnanolone et aux benzodiazépines.<sup>23</sup> Par ailleurs, cette étude et une autre étude portant sur des femmes avec un diagnostic de LLPDD<sup>24</sup> ont montré qu'il existait une relation inverse entre les taux plasmatiques d'allopregnanolone et la sévérité des symptômes. L'étude d'anomalies possibles dans la régulation du métabolisme et dans l'action des neurostéroïdes au cours du TDPM constitue une piste intéressante.

## Rôle d'autres systèmes biologiques

Etant donné que l'anxiété est l'un des symptômes importants du TDPM, des agents anxiolytiques ont été administrés pendant la phase lutéale du cycle. Une étude multicentrique en double-aveugle a montré une faible efficacité de l'alprazolam contre un placebo.<sup>16</sup> Une autre étude rapporte que le récepteur GABA<sub>A</sub> chez des patientes souffrant d'un TDPM aurait une sensibilité fonctionnelle réduite tout au long du cycle menstruel.<sup>23</sup> Dans une série d'expériences sur un modèle animal (rat) on a pu montrer que la progestérone et les neurostéroïdes comme l'allopregnanolone modulent l'expression des sous-unités du récepteur GABA<sub>A</sub>. L'interruption d'une substitution par des taux physiologiques

de progestérone a provoqué une augmentation de la transcription de la sous-unité  $\alpha$ 4 du récepteur GABA<sub>A</sub>, qui le rend insensible à l'action des benzodiazépines et de l'allopregnanolone, tout en augmentant l'anxiété comportementale.<sup>25</sup> Ce mécanisme pourrait être impliqué dans le TDPM et expliquerait également la faible efficacité des anxiolytiques dans son traitement.

Il existe de nombreuses études portant sur les récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques, la noradrénaline plasmatique, la sécrétion nocturne de mélatonine, etc. Les résultats de ces études ne permettent pas pour l'instant de conclusions définitives, et n'ont pas apporté à ce jour des moyens thérapeutiques nouveaux, raison pour laquelle nous ne les mentionnerons pas plus en détail.

## Discussion et conclusions

Nos connaissances sur la physiopathologie du TDPM vont certainement progresser rapidement dans les années à venir, en particulier grâce à l'utilisation de critères cliniques plus précis pour définir le trouble. De nombreuses pistes doivent encore être explorées. Ainsi, si l'on tient compte du fait que le TDPM apparaît en moyenne une dizaine d'années après la ménarche, pourrait-on faire l'hypothèse que la base biologique du trouble est une sensibilisation pharmacologique progressive aux stéroïdes sexuels? Une hypothèse qui a également été proposée est que la symptomatologie du TDPM résulte d'un effet de sevrage aux stéroïdes sexuels, ces hormones ayant des effets psychostimulants (œstrogènes) ou sédatifs/hypnotiques (progestérone). Le fait que la réponse au traitement peut varier au cours du temps chez certaines patientes suggère que la physiopathologie du TDPM pourrait évoluer avec l'âge et la durée de la pathologie. Enfin, bien que les symptômes répondent au traitement par les ISRS chez la plupart des patientes, il y a environ 30% de cas de non-réponse au traitement: cela pourrait indiquer une étiologie variée du TDPM, avec l'existence d'un sous-groupe ne présentant pas de dysfonction sérotoninergique. Alternativement, cette dysfonction sérotoninergique pourrait ne pas être présente à toutes les étapes d'évolution de la maladie. Enfin, l'efficacité des ISRS dans le TDPM pourrait n'être qu'indirectement reliée à leur effets sur le système sérotoninergique, ces agents pharmacologiques ayant des effets pléiotropiques (action sur les récepteurs aux glucocorticoïdes, l'expression de facteurs neurotrophiques comme le BDNF, les enzymes de la biosynthèse des neurostéroïdes, etc). Toutes ces questions montrent que de nombreuses voies de recherche restent ouvertes dans le domaine de la physiopathologie et du traitement du TDPM. ■

## Mise au point

### Physiopathologie du trouble dysphorique prémenstruel

M. Hugin-Flores et T. Steimer

*Med Hyg 2002 ; 60 : 733-6*

Le trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) regroupe des signes psychiatriques et souvent physiques survenant lors de la phase lutéale du cycle menstruel. Le diagnostic doit être prospectif, sur la base d'un suivi de deux cycles au moins, suivant les critères définis dans le DSM-IV. Les mécanismes physiopathologiques de ce trouble sont encore mal connus. L'étude des changements hormonaux, ainsi que l'efficacité des traitements supprimant la fonction ovarienne par voie pharmacologique, suggèrent que les femmes souffrant d'un TDPM présentent une susceptibilité augmentée aux variations cycliques normales des hormones. Le traitement par des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) s'est avéré être le plus efficace à ce jour, ce qui suggère une implication du système sérotoninergique dans le TDPM.