

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

**DIRECTION NATIONALE DES ENSEIGNEMENTS SUPERIEURS
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DU MALI**

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

**EXPLORATION CYTOHORMONALE DU CYCLE MENSTRUEL
A PROPOS DE 70 CAS**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le

Devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

Par

M. Ibrahima MARIKO

**pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)**

EXAMINATEURS :

PRESIDENT : PROFESSEUR BOUBACAR CISSE

JURY : — DOCTEUR AMADOU DOLO

— DOCTEUR M^{me} SY AIDA SOW

— PROFESSEUR MAMADOU LAMINE TRAORE

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1987-1988

Professeur Allou BA	Directeur Général
Professeur Bocar SALL	Directeur Général Adjoint
Professeur Philippe RANQUE	Conseiller Technique
Demba DOUCOURE	Secrétaire Général
Philippe SAYE	Economiste

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1- PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine TRAORE	Chef de D.E.R. Chirurgie Générale - Médecine Légale
Professeur Allou BA	Ophthalmologie
Professeur Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie Secourisme
Professeur Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale

2- ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Kalilou OUTTARA	Urologie
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie générale Soins Infirmiers
Docteur Salif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Massaoulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS	Ophthalmologie
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Docteur Alhousseïni Ag MOHAMED	O.R.L.
Docteur Madani TOURE	Chirurgie Infantile
Docteur Tahirou BA	Chirurgie générale
Docteur Mamadou DOLO	Chirurgie générale
Docteur Mady MAKALOU	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Mme Fanta KONIPO	O.R.L.
Docteur Nouhoum BA	Chirurgie générale
Docteur Cheick Mohamed chérif CISSE	Urologie
Docteur Gérard TRUSCHEL	Chirurgie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1- PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE Chef de D.E.R.	Microbiologie
Professeur Siné BAYO	Anatomie-Pathologie Histologie-Embriologie
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Anatomie
Professeur Philippe RANQUE	Parasitologie

2- DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur Amadou DIALLO	Zoologie Génétique

3- DOCTEURS 3^e CYCLE

Professeur Boubou DIARRA	Microbiologie
Professeur Moussa HARAMA	Chimie-Organique Minérale
Professeur Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Niamanto DIARRA	Mathématiques
Professeur N'golo DIARRA	Botanique
Professeur Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Professeur Souleymane TRAORE	Physiologie Générale
Professeur Kalilou SANOGO	physique
Professeur Mme THIAM Aïssata SOW	Biophysique
Professeur Daouda DIALLO	Chimie Minérale
Professeur Abdoulaye KOUMARE	Chimie Générale
Professeur Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Professeur Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur Godefroy COULIBALY	T.P. Parasitologie
Professeur Mamadou KONE	Anatomie-Physiologie Humaines
Professeur Jacqueline CISSE	Biologie Animale
Professeur Bakary SACKO	Biochimie

4- ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Odogbara DOUMBO	Parasitologie
Docteur Yéya MAIGA	Immunologie
Docteur Abderhamane Sidéye MAIGA	Parasitologie

5- MAITRES ASSISTANTS

Docteur Gaoussou SANOUTE	Chimie Analytique
Docteur Hama CISSE	Chimie Générale

3- CHARGES DE COURS

Monsieur cheick Tidiani TANDIA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu
Mme MAIGA Fatoumata SOKONO (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu
Monsieur Ibrahim CAMARA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Mili

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar SYLLA	Pharmacie Galénique
Professeur Humbert GINO-BARBER	Pharmacodynamie
Docteur Guy BECHIS	Biochimie
Professeur François MIRANDA	Biochimie
Docteur Marie Hélène ROCHAT	Pharmacie Galénique
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Docteur François ROUX	Biophysique
Docteur Alain LAURENS	Pharmacie Chimique
Monsieur El Hadj Moctar WADE	Bibliographie
Professeur Pierre Jean REYNIER	Pharmacie Galénique
Professeur GENIAUX	C.E.S. Dermatologie
Professeur LAGOUTTE	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Philippe VERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Jean Pierre BISSET	Biophysique
Professeur Mme Paulette GIONO-BARBER	Anatomie Physiologie Humaine.

Je dedie ce travail

A la mémoire de ma mère feuè Mariam TRAORE
toi que la mort a brutalement arraché à notre affection.
Nous regretons ton absence en ce jour mémorable, puisse ton
âme repose en paix.

A mon père,
En reconnaissance de la tendre affection que tu n'as cessé de me
donner et en témoignage de mon indefectible attachement puisse ce
travail vous apporter une satisfaction légitime

A mes frères et soeurs,
Pour votre contribution à la réalisation de ce travail. Unissons-
nous à jamais, car l'union fait la force.
Courage et longévité à tous.

A mes oncles
A mes tantes
A mes cousins et cousines
A mes nièces et neveux
Puisse ce travail vous apporter une légitime fierté
Toute mon affection.

Aux familles SANGARE à Diofïa
-"- SANGARE à Massigui
-"- MARIKO à Diofïa
-"- MALLE à Massigui
-"- COULIBALY à Bamako

Toute ma reconnaissance.

A mes beaux-frères
- Youssouf SANGARE
- Mathieu SANGARE

.....///-

A mes amis

- Amadou MALLE
- Moussa-SANGARE
- Mamadou SANGARE
- Salif-BOUMBIA
- Bakoroba-OUATTARA
- Fatoumata-TRAORE

En cordial témoignage d'une longue et sincère amitié

A tous mes camarades et amis de l'E.N.M.P.

Je vous dédie ce travail en témoignage d'une bonne collaboration. Bonne carrière à tous.

Aux Docteurs

- A. DOLO
- Boubacar CISSE
- Capitaine Elinane MARIKO
- Moussa Harana

Votre exemple a servi de stimulant

Respectueux attachement

A tout le personnel des services de gynécologie
Pour votre collaboration.

Spécialement au Docteur A. DOLO

Toute ma reconnaissance

Au Docteur H. PHILLIPE.

Nous avons eu le privilège d'avoir été votre élève à la fin de nos études et de mieux vous connaître à l'hôpital vos grandes connaissances alliées à la gentillesse de votre abord ont été pour nous un exemple.

Veillez trouver ici toute notre gratitude.

PLAN DE LA THESE

I/ INTRODUCTION

II/ LES METHODES D'EXPLORATIONS HORMONALES DU CYCLE
MENSTRUEL

III/ MODIFICATIONS CYCLIQUES DE L'EPITHELIUM VAGINAL

IV/ TRAVAIL

V/ COMMENTAIRE.

I/ INTRODUCTION DE LA THESE :

Au cours de ces dernières années, une véritable révolution s'est produite dans l'exploration hormonale en gynécologie. C'est pourquoi dans cette thèse nous avons essayé d'explorer l'état hormonal de certaines femmes présentant une stérilité soit primaire ou secondaire par l'étude des frottis vaginaux.

II/ LES METHODES D'EXPLORATIONS HORMONALES DU CYCLE MENSUEL : On notera :

1°) Une étude clinique constituée de 2 parties

- Une étude de la glaire
- Une étude de la courbe de température

2°) Une étude paraclinique

Elle comprendra :

A) Une étude hormonale parlant :

- De la courbe de FSH-LH
- Et de la courbe de la progestérone et de l'oestrogène.

B) l'étude histologique constituée par la Biopsie d'endométré.

C) L'étude cytohoronale qui peut être soit vaginale ou urocytologique.

D) L'Echographie qui parlera de la situation des follicules, leur état de maturité.

E) La coelioscopie.

F) Résumé de ces méthodes

G

G) Modifications cycliques de l'épithélium vaginal.

III/ TRAVAIL

- 1°) Population - Stérilités
- Témoin
- 2°) Matériel et technique
- 3°) Résultats en soi.

IV/ COMMENTAIRE

- 1°) Technique
- 2°) Indications
- 3°) Résultats.

I. ETUDE CLINIQUE :

Dans l'investigation de l'infertilité, il y a un test de base qui a pour but de détecter l'ovulation, pour cela il y a des indices et preuves évidentes de l'ovulation :

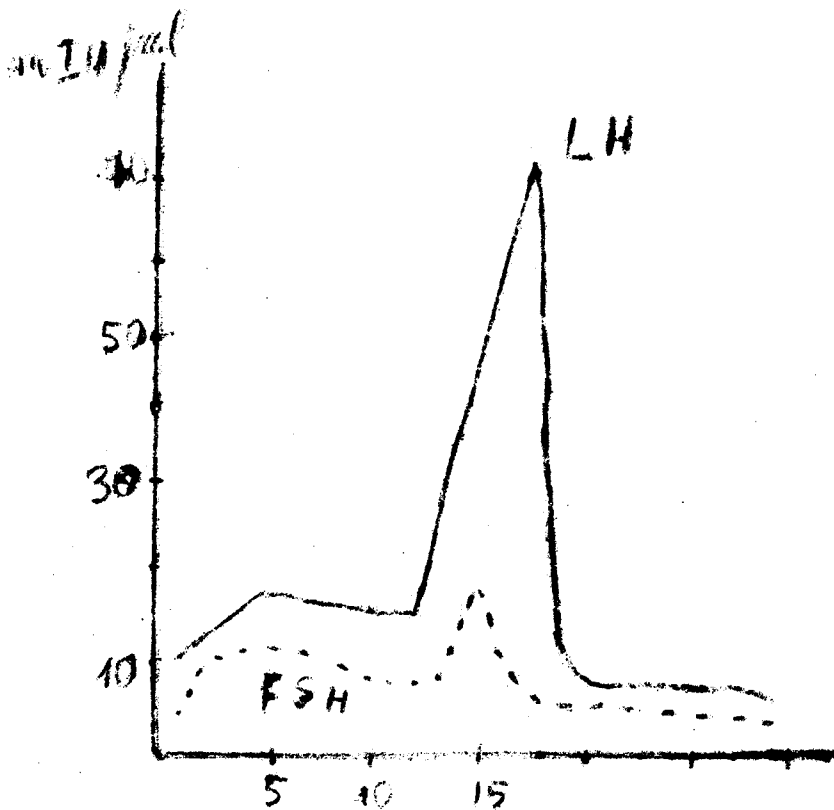
- 1 - La grossesse
- 2 - La récupération de l'ovule ou des indices indirects et présomptifs en se basant sur : l'étude de la qualité et de la quantité du mucus cervical qui doit être propre sans éléments cellulaires. La cristallisation se fait en feuille de fougère et avec des ramifications de 2^e ou 3^e ordre.
- 3 - La courbe de température basale qui doit être biphasique. Au moment de l'ovulation par suite de l'action progestative, cette température s'élève au dessus de 37°. (référence 21) selon Geller (5).

L'ETUDE PARACLINIQUE :

A/ Les phénomènes hormonaux au cours du cycle ovulatoire :

A la phase préovulatoire, la maturation folliculaire est sous la dépendance de FSH qui est une gonadotrophine anté-hypophysaire.

L'élévation de la courbe d'excrétion de FSH commence un peu avant les règles, ce qui explique que la maturation folliculaire commence également à cette période, comme nous l'avons vu.

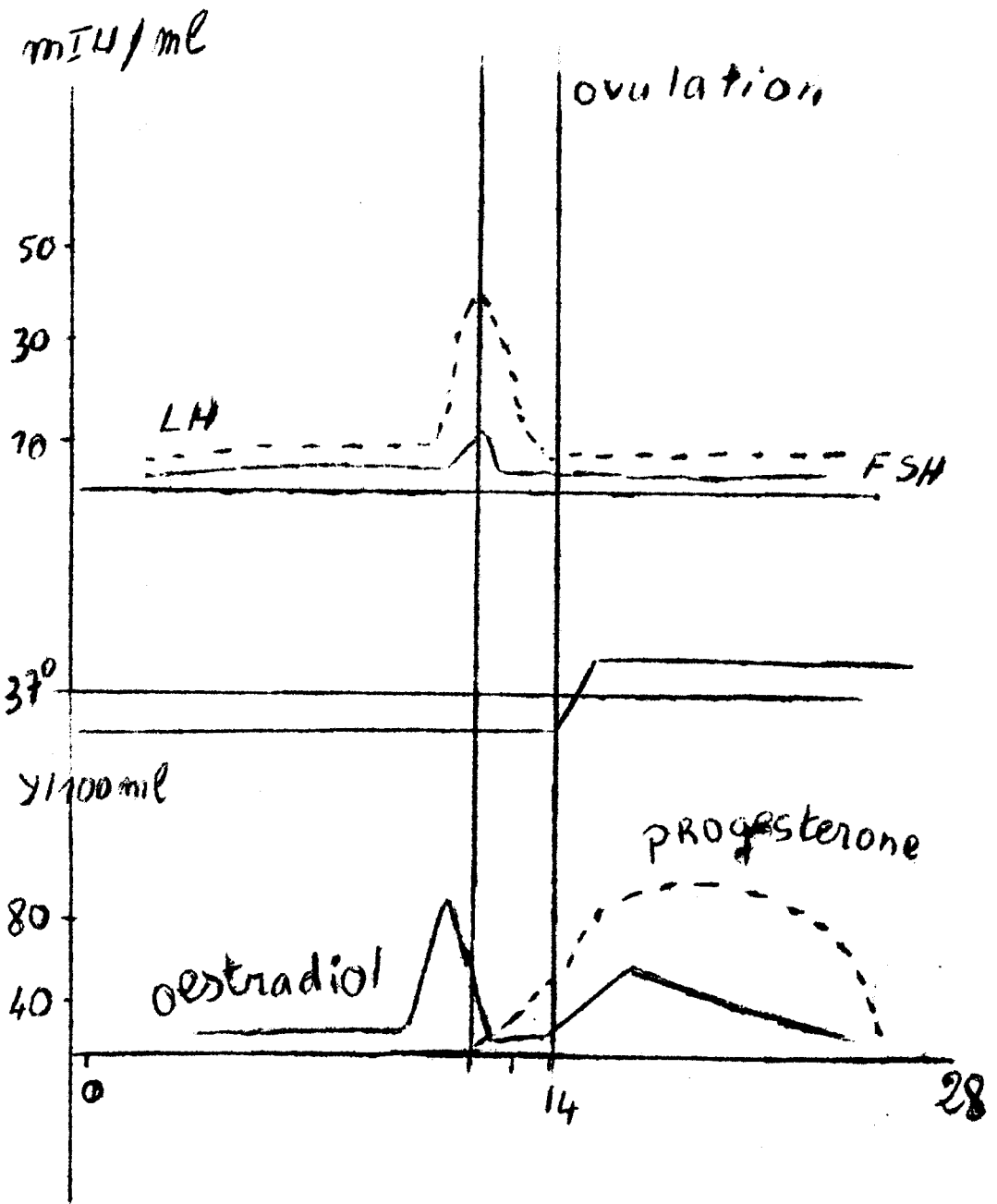


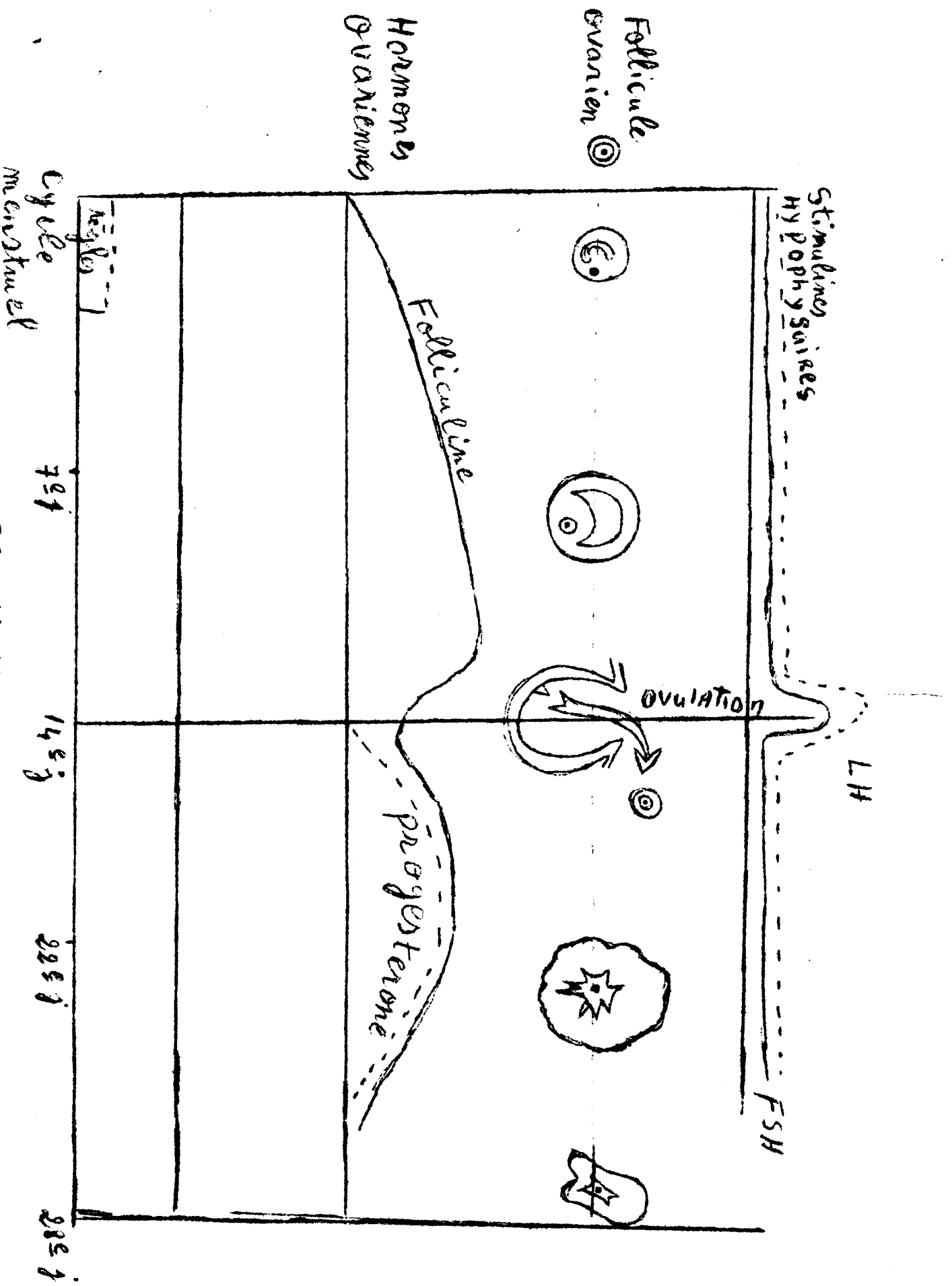
Courbes de la FSH et de la LH :

La FSH entraîne une multiplication des cellules de la granulosa et une différenciation des cellules du tissu ovarien qui entourent le follicule : ces cellules deviennent des cellules thécales et forment les thèques internes et externes, puis progressivement au fur et à mesure qu'on se rapproche de la date d'ovulation la sécrétion de FSH va diminuer, alors qu'au contraire s'élève la sécrétion de Lh, l'autre gonadotrophine hypophysaire. Il faut souligner que cette maturation folliculaire s'accompagne d'une sécrétion hormonale.

Les cellules thécales du follicule en maturation et des follicules en voie d'atrophie sécrètent des quantités croissantes d'oestrogènes. Au fur et à mesure de la maturation folliculaire, le taux des oestrogènes augmente progressivement pour présenter un véritable pic pré-ovulatoire. Comme dans le même temps, nous avons vu que la sécrétion de FSH diminuait, cela illustre l'interaction existante entre le taux des oestrogènes et le taux de FSH.

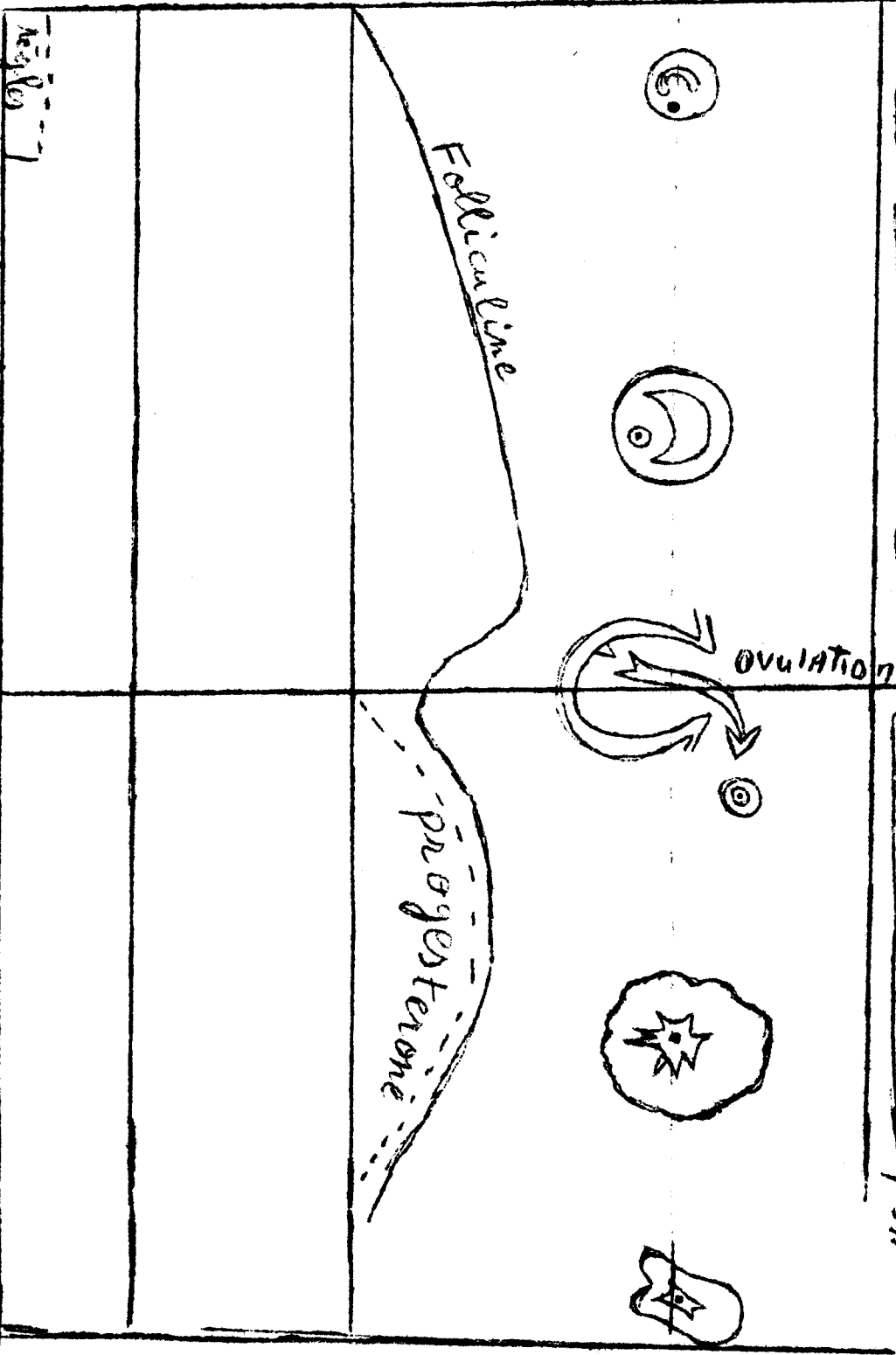
L'évolution hormonale au cours du Cycle Menstruel.-





Follicule
Ovarien
Hormones
Ovarienne

Cycle
Mensuel



Schematisation chronologique des différents phénomènes du Cycle Menstruel

L'augmentation de la sécrétion des oestrogènes exerce un frein sur la sécrétion de FSH et inversement.

Alors que l'autre gonadotrophine hypophysaire, LH ne décroît pas comme FSH et présentera même au contraire, un pic pré-ovulatoire très marqué. Ceci implique que les oestrogènes possèdent une double interaction vis à vis de LH, positive et négative et que leur action est stimulante pour LH en phase pré-ovulatoire.

En conclusion l'élévation du taux des oestrogènes en phase pré-ovulatoire joue un rôle extrêmement important dans la régulation du taux des gonadotrophines hypophysaires.

Les oestrogènes ont une action freinatrice sur la sécrétion de LH.

Ce qu'il faudrait noter c'est qu'après le début du pic de LH, mais avant la rupture folliculaire, il se produit une chute brutale du taux des oestrogènes et l'apparition discrète de la sécrétion de progesterone. Ces phénomènes hormonaux semblent témoigner le début de la lutéinisation induit par LH. (D'après la référence 18) de Mr. Hedon B. MARESP, Mattera A.L. et Coll.)

B/ L A R E :

L'objective montre, les modifications cycliques de la muqueuse utérine. Certains aspects post-ovulatoires, laissent présumer que l'ovulation s'est produite on peut rappeler, schématiquement les diverses phases du cycle endométrial typique de 28 jours.

1°) la phase de prolifération du 1er au 14è jour :

Divisée en stade prolifératif débutant (1er au 10è jour) glandes rectilignes, cellules cylindriques hautes sans glycogène, ni muous.

Stade prolifératif moyen (10è au 13è jour) : glandes un peu tortueuses épithélium montrant de nombreuses mitoses.

- Stade prolifératif avancé (13^e au 14^e jour) ; glandes plus grandes, stroma montrant de nombreuses mitoses.

- b) Phase sécrétoire débutant (15^e au 16^e jour) : Glandes plus tortueuses, rares mitoses, vacuoles glycogéniques à la base, pas de glycogène dans le stroma

- stade sécrétoire moyen (17^e au 25^e jour) : surface de l'endomètre ondulée, glandes d'aspect dentelées, cellules ayant un noyau banal et du glycogène, à la partie apicale, les épines conjonctives proliférantes du chorion soulèvent la membrane basale du tube glandulaire lui donnant un aspect en dents de scie, le chorion cytogène montre une différenciation, des artérioles spirales avec présence de glycogène.

- stade sécrétoire avancé (25^e au 28^e jour) : l'endomètre commence à se désorganiser, le stroma présente une réaction pédiacidaire, on note des zones de nécrose, une infiltration de polynucléaire.

La biopsie fonctionnelle de l'endomètre est entre des mains exercées, un excellent moyen de diagnostic de l'état fonctionnel hormonal ovarien et une bonne méthode pour affirmer que l'endomètre a des propriétés requises de la nidation.

Nous pouvons constater qu'immédiatement après la menstruation, la muqueuse utérine se régénère sous l'influence de la sécrétion d'oestrogènes par le follicule ovarien en croissance. Vers le 10^e-12^e jour, l'acmé de la phase folliculaire est atteint et l'on obtient, à ce moment, un endomètre typique caractérisé par la présence de glandes droites rectilignes et par un chorion lâche.

La phase ovulatoire étant la plus intéressante, l'ovulation étant produite, la lutéinisation des cellules de la granulosa déclenche la sécrétion de progestérone en même temps que persiste celle des oestrogènes.

La B.E., tout comme la cytologie hormonale vise le même but, et dans l'étude de la biopsie l'endomètre c'est l'effet sécrétoire qui est intéressant. D'après la référence 8, 9) de Henry (8) Robert - R Palmers.

C/ LE FROTTIS CYTO HORMONAL :

Est susceptible de fournir des renseignements de deux ordres, qui doivent être tous jours recherchés conjointement. Il s'agit de :

- L'étude de la fonction oestrogénique : pourcentage des cellules à noyau pyknotique par rapport à la totalité des autres cellules vaginales, ou index Karyopyknotique.

Et le pourcentage des cellules à cytoplasme éosinophile par rapport à la totalité des autres éléments du frottis ou index éosinophilique, traduit le degré de maturation cytoplasmique.

- Etude de la fonction lutéale : les signes de lutéinisation la recherche est cytologique, surtout importante dans les cas stérilités, car ils permettent seuls d'affirmer l'ovulation. Ces signes sont de deux ordres :

- D'une part, les cellules sont plicaturées c'est à dire que leurs bords sont repliés sur eux-mêmes en feuillets de livre.

- D'autre part, les cellules desquament en amas plus ou moins tassés, plus ou moins volumineux et les éléments isolés sont rares.

Cette cytologie hormonale peut se faire par des frottis vaginaux ou par des frottis cyto-hormonaux urinaires. Dans le cas des frottis cyto-hormonaux urinaires on sait que l'épithélium vésical du trigone présente une desquamation cyclique analogue à l'épithélium vaginal. On peut donc à partir des sédiments urinaires, établir des courbes d'indices pyknotiques et éosinophiles qui sont dans l'ensemble parallèle à ceux du vagin.

L'intérêt de cette méthode est de supprimer les facteurs perturbants de cytolyse, d'infection et de vie sexuelle. La femme doit recueillir tous les 3 jours un échantillon de la première urine du matin, dans un bocal contenant un fixateur approprié.

L'échantillon est centrifugé, étalé et coloré par les méthodes habituelles. C'est à dire la technique de coloration au shor (référence 3, 4) de M^{me} Colette Marsan et Jacqueline Lecajou.

D/ L'ECHOGRAPHIE :

Elle permet de suivre la croissance puis la rupture du follicule celui-ci est visible à partir de 9-10 mm soit vers le 9^e jour du cycle, puis il grossit de 2 à 3 mm par jour et atteint en phase préovulatoire un diamètre de 20 à 30 mm, variable suivant les femmes et les cycles (Référence 17).

E/ LA COELIOSCOPIE : apporte des renseignements précieux, car elle permet de voir l'ovaire. Elle permet de voir immédiatement un follicule prêt à se rompre ou après l'ovulation un follicule rompu ou déjà transformé en corps jaune. (Référence 9)

F/ RESUME DE CES METHODES :

En résumé toutes ces méthodes d'exploration hormonales peuvent aider à répondre à trois questions.

- tion
- 1°) Y a-t-il en un cycle luteal donc probabilité d'ovulation
 - 2°) Les équilibres hormonaux sont-ils normaux, ou du moins suffisants pour permettre la nidation.
 - 3°) Quelle est la date probable d'ovulation, peut-on faire le diagnostic de la date d'ovulation ?

En ce qui nous concerne, nous utilisons la biopsie de l'endomètre, avec la température basale et la cytologie vaginale hormonale.

Mais c'est surtout la biopsie de l'endomètre qui nous renseigne le plus.

.....///-

II/ HISTOLOGIE GÉNÉRALE DE L'ÉPITHÉLIUM VAGINAL DE LA FEMME :

Nous prendrons comme base l'image histologique de l'épithélium vaginal ayant atteint son développement normal maximum, c'est à dire celle que l'on trouve habituellement à la biopsie pendant le 14^e jour du cycle chez une femme adulte ayant des règles régulières.

A ce stade l'épithélium vaginal se compose de trois couches assez nettement distinctes :

- La couche basale
- La couche intermédiaire
- Et la couche superficielle

La couche basale : elle se compose de deux zones différentes :

a) La zone basale profonde (stratum cylindricum, qui est formée d'une seule assise de cellules cylindriques à gros noyaux de forme ovulaire, occupant presque complètement la cellule et prenant fortement des colorants. Cette couche cellulaire repose sur la lame basale qui la sépare du stroma.

b) La zone basale externe (stratum spinosum profundum) qui se compose de plusieurs rangées de cellules ovalaires ou légèrement polyédriques réunies par des ponts intercellulaires souvent visibles. Les filaments d'union se distinguent surtout avec la coloration spéciale de Masson.

La couche intermédiaire (stratum spinosum superficielle) (couche claire de TRAUT). Elle est formée de plusieurs assises de cellules légèrement aplaties, réunies encore comme les précédentes par des ponts intercellulaires nets. Sur coupé ces cellules présentent un aspect fusiforme, les bords cellulaires sont plus foncés que le reste du cytoplasme qui renferme souvent un vacuole assez grand. Cet aspect fait que les auteurs américains l'appellent souvent la zone naviculaire. Les noyaux sont relativement larges.

.....///-

La couche superficielle : Dans la couche superficielle, les cellules atteignent leur maximum de différenciation. Elles deviennent plates, les noyaux sont plus petits, évoluant vers la pycnose nucléaire complète.

Modifications histologiques de l'épithélium vaginal au cours du cycle menstruel :

Dans le cycle vaginal, on peut distinguer deux phases la première débutant au moment des règles et s'étendant jusqu'au quinzième jour environ et caractérisée par une prolifération épithéliale, la deuxième, succédant à la précédente au moment de l'ovulation et dans laquelle l'épithélium entre partiellement en régression. Nous les appellerons respectivement phases de prolifération ou oestrogénique et de desquamation ou lutéale.

Phase de prolifération : au moment des règles, il s'installe une prolifération interne dans les couches basales, l'épaisseur totale de l'épithélium est alors en moyenne de 150 à 180 M. Les ^{mitoses} deviennent nombreuses, les cellules de la basale profonde tendent à devenir cylindriques et les zones basales externes et intermédiaires deviennent plus épaisses par augmentation du nombre de cellule, de leur volume respectif, et aussi du nombre des assises cellulaires. Cependant les mitoses qui sont les fréquemment observées à la fin des règles, ne sont jamais ^{en} très grand nombre. Elles peuvent encore être rencontrées pendant toute la phase intermenstruelle.

Phase de desquamation : Après l'ovulation, par suite de l'entrée en action de la progestérone, on voit apparaître des modifications qualitatives et quantitatives de l'épithélium vaginal. Tout d'abord les cellules de la partie superficielle se mettent à gonfler, de sorte que son épaisseur globale augmente encore légèrement. Les auteurs américains ont comparé cette augmentation en épaisseur qui n'est pas due à une accentuation de la prolifération, mais uniquement à une augmentation du volume cellulaire, à l'étirement du soufflet d'un accordéon. De ce fait l'épaisseur maximale de l'épithélium vaginal est atteinte vers le 17^e jour.

A partir de cette date la couche superficielle commence à s'affaiblir en partie par diminution du nombre des assises cellulaires, dont une grande part est desquamée en partie par diminution du volume cytoplasmique. Les couches basales externes et intermédiaires diminuent en épaisseur. Signalons que les modifications cycliques du vagin peuvent encore présenter des variations individuelles d'une femme à l'autre et peuvent être influencées par divers facteurs extrinsèques comme rapports, injections vaginales, inflammations, prolapsus qui peuvent modifier ou altérer l'aspect des couches superficielles.

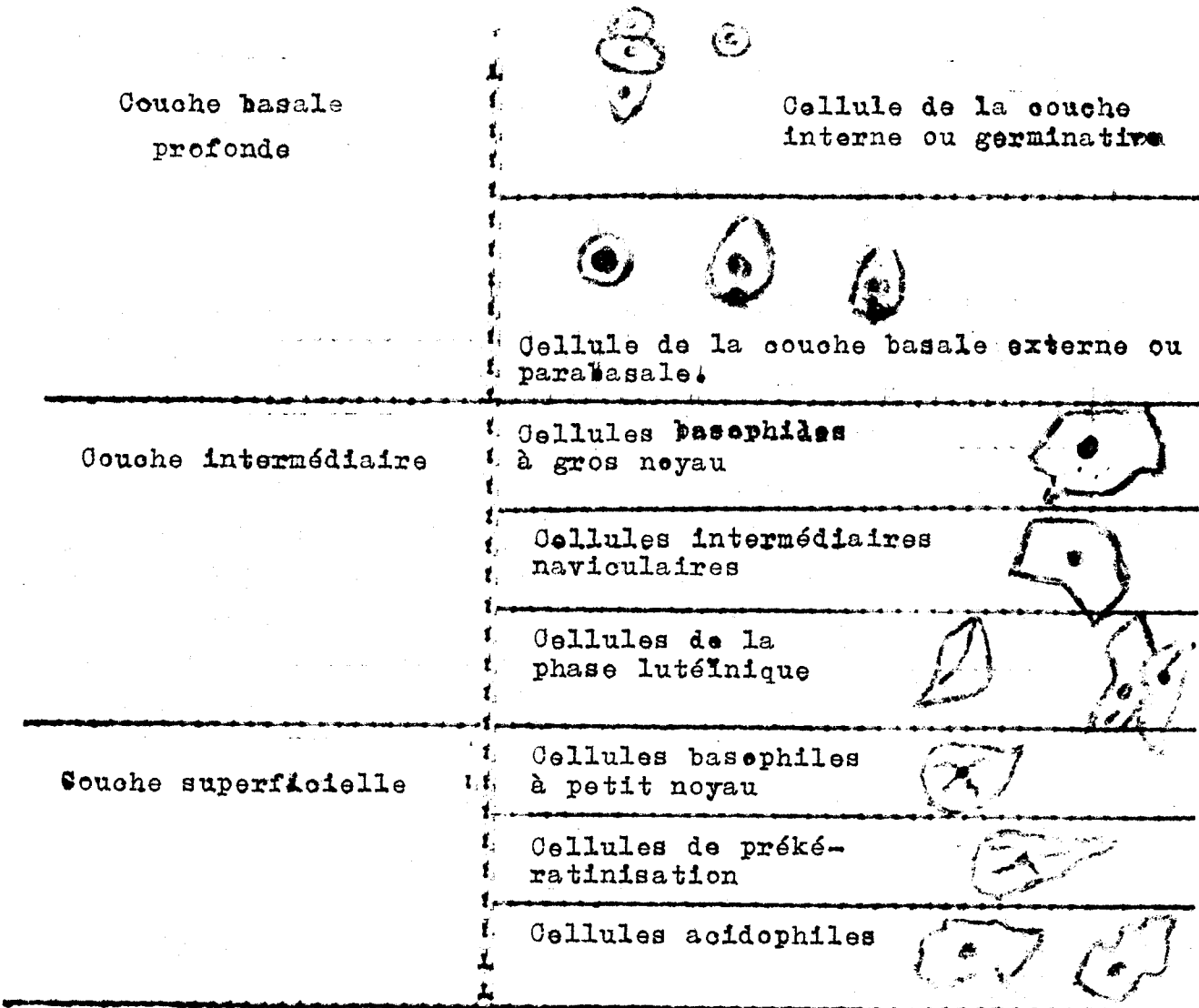


Schéma de la structure de l'épithélium vaginal de la femme en activité génitale - coupe cytologique et histologique.-

III/ TRAVAIL PROPREMENT DIT :

L'étude a été faite avec un groupe de 70 patientes qui consultaient à notre clinique de gynécologie de l'hôpital du point-G, et dont le problème essentiel était la stérilité (soit primaire ou secondaire). Le cycle menstruel de ce groupe varie entre 25 et 32 jours.

Les frottis vaginaux ont été effectués chez ces femmes. Et la biopsie de l'endomètre a été faite durant la phase lutéale. (2 à 5 jours avant les menstruations suivantes. Mais il faut noter que les biopsies ont été examinées chez les femmes ayant un cycle menstruel de 28 jours et dont le résultat sera comparé au normal.

Principe, matériel et technique de la cytologie hormonale.

L'examen cytologique hormonal fondé sur l'étude du frottis vaginal est basé sur l'apparition de deux notions suivantes :

- D'une part, la morphologie de la muqueuse vaginale est soumise à des variations cycliques directement liées à l'activité ovarienne, variation dont la mise en évidence a déjà été faite, il y a de nombreuses années par la pratique des biopsies vaginales successives pratiquées au cours d'un même cycle.

- D'autre part, depuis les travaux de Papanicolaou on sait qu'il est facile de provoquer la desquamation de la muqueuse vaginale en vue d'obtenir un produit de raclage appelé à tort (secretion) qu'il est particulièrement simple d'établir entre lame et lamelle en vue d'un examen microscopique presque immédiat : on réalise ainsi un frottis.

On conçoit donc fort bien que les frottis répétés à des intervalles réguliers soient susceptibles de fournir un panorama des variations hormonales cycliques de la femme.

- Technique :

La technique de l'examen cyto-hormonal est simple mais précise. Il suffit de prélever les sécrétions vaginales d'en faire des frottis sur lames, de les fixer et de les colorer. La quantité des résultats obtenus est cependant soumise à quelques règles strictes qu'il convient d'observer.

Le frottis doit être bien étalé, pas trop épais et les cellules ne doivent pas être altérées par la façon de faire l'étalé.

Matériel nécessaire : Spéculum, lames, crayon, baume du Canada, pipette, palette de A re

Microscope - Le liquide vaginal prélevé sera aussitôt étalé, comme un frottis de sang, sur plusieurs lames. Le frottis sera fixé dans le mélange alcool - éther et coloré par la technique de coloration au shorr.

Fixation et coloration des frottis - après étalé des frottis sur les lames, elles sont placées immédiatement dans l'alcool - éther environ 15 mn. La fixation à l'air est possible, mais il faut éviter la dessiccation et les souillures.

Le coloration au shorr.

Alcool

Toluène

Baume du Canada

Les lames fixées à l'alcool - éther, pratiquer directement la coloration de shorr, faire agir successivement colorant de de shorr une à deux minutes Alcool à 90° simple passage pendant 3 fois passage dans le toluène et ensuite monter au baume du Canada.

Les résultats : Le noyau sont colorés en bleu-vert foncé. Les cytoplasmes des cellules basophiles en bleu-vert clair. Les cytoplasmes des cellules éosinophiles oestrogéniques en rouge orangé.

Avant d'entamer l'étude de ces frottis, permettez-moi de parler de l'aspect histologique et cytologique de la muqueuse vaginale. On parlera d'abord du point de vue statique l'aspect de la muqueuse vaginale en prenant comme base de description leur aspect au 14^e jour du cycle. Ensuite la deuxième étude, touchera la partie dynamique, pour étudier les variations absolues et relatives de l'architecture tissulaire et de la desquamation cellulaire dans les différentes circonstances physiologiques.

.....////-

Du point de vue histologique nous savons déjà que la muqueuse vaginale, comme toute muqueuse malpighienne se compose d'un chorion, tissu conjonctif vascularisé d'un épithélium Indice oestrogénique comportant de la profondeur à la superficie à partir d'une assise génératrice :

- 1°) Une couche basale
- 2°) Une couche intermédiaire
- 3°) Une couche superficielle.

Donc nous distinguerons 3 types de cellules à ces différents niveaux. Les cellules basales, les cellules intermédiaires et les cellules superficielles.

Au point de vue dynamique la maturation de ces cellules va se traduire par des index.

La femme normale en période de vie génitale.	Indice oestrogénique %	Indice de maturation
Cycle		
8 ^e jour	20	0/80/20
14 ^e jour	50	0/50/50
18 ^e jour	35	0/65/35
23 ^e jour	15	0/85/15

Index oestrogénique et indice de maturation

.....///-



cellules
superficielles
ce sont des grandes
cellules polyédriques
à noyau pyénotique
à cytoplasme eosinophile
ce sont les cellules de
la couche superficielle.



Cellule
intermédiaire
cellules volumineuses
à cytoplasme basophile
à noyau plus petit par
rapport à la taille de
de la cellule.



Cellules
basales
petites
cellules
arrondies
gros noyau
cytoplasme
basophile.-

Etude dynamique : On voit que l'épaisseur de chacun des couches cellulaires constituant la couche intermédiaire et la couche superficielle est variable en fonction des différentes conditions physiologique ou pathologique, de sorte que l'aspect du produit de desquamation ou frottis constitué par les éléments de la couche de surface, varie de la même façon. C'est pourquoi au point de vue dynamique on peut retrouver 3 types de frottis.

Le type oestrogénique ; On admet que seule la stimulation oestrogénique provoque la maturation de l'épithélium vaginal. Ainsi sous l'influence des oestrogènes, l'épithélium vaginal comporte une couche superficielle épaisse faite de cellules superficielles à noyau pyénotique dont la desquamation constitue le frottis de type oestrogénique. Les cellules desquamées sont plates et isolées les unes des autres. Le frottis est propre.

Le type lutéal : il correspond à un épithélium vaginal différencié. C'est à dire possédant une couche intermédiaire plus ou moins épaisse, mais non mature. Les cellules intermédiaires sont groupées en amas les cellules sont repliées sur elles même "plicaturées". Cet aspect traduit habituellement l'effet lutéal. C'est à dire les conséquences de l'action de la progestérone

3°) Le type atrophique :

Il traduit l'absence de toute stimulation oestrogénique et progestéronique. L'épithélium n'est pas différencié il se réduit à une couche basale composée de quelques rares assises cellulaires dont on retrouve les éléments sur le frottis.

Pour l'interprétation :

Index oestrogénique : il s'établit en démontrant toutes les cellules qui possèdent à la fois un noyau pyénotique et un cytoplasme éosinophile par rapport à toutes les autres cellules vaginales du frottis.

Cette façon d'exprimer les résultats la plus simple et la plus rapide est particulièrement parlante pour le clinicien. ELLE a cependant l'inconvénient de n'exprimer que la proportion des cellules les plus différenciées.

Indice de maturation : C'est le plus précis. Etablit à partir de 100 éléments dénombrés, l'indice de maturation exprime les proportions relatives des différents types cellulaires rencontrés sur le frottis, à la manière d'une formule sanguine. Il comporte donc 3 chiffres successifs qui, par convention, correspondent de gauche à droite, le premier le pourcentage des cellules basales le second le pourcentage des cellules superficielles. On exprime schématiquement le frottis oestrogénique par 0/0/100. Le frottis lutéal par 0/100/0 et le frottis atrophique par 100/0/0.

Conclusion de ce qui vient d'être dit, il résulte que si un frottis hormonal peut être aisément compté au moyen des index sans aucun renseignement clinique, il ne peut être interprété qu'en fonction des principales données cliniques :

.....///-

âge, date des dernières règles, état de grossesse ou de ménopause
traitement hormonal.

Il faut signaler que l'élevation des indices est le temps
essentiel de la lecture d'un frottis hormonal, mais elle doit
être complétée par une description morphologique qualitative
concernant les modalités de la desquamation (abondance, présence
de placards).

Les Résultats :

Les frottis ont été interprétés et datés sans exception.
CE QUE Nous avons constaté, c'est que l'aspect des cellules est
différent en phase folliculinique et en phase lutéinique. Dans
la première phase : les cellules ont un cytoplasme clair, prenant
bien les colorants. On voit des cellules superficielles très
grandes, montant vers le milieu du cycle et leurs caractéristi-
ques est d'être plates. Les particularités sont plus nettes quand
la phase folliculinique a atteint son maximum avant l'ovulation,
ou au moment de celle-ci.

Dans la deuxième phase dite luteinique les cellules devien-
nent plissées. La desquamation peut se faire sous forme de placards
plus ou moins grands ou de cellules isolées.

Mais il y a lieu de constater que chez la femme en période
d'activité génitale les cellules superficielles et les grandes
intermédiaires prédominent pendant toute la durée d'un cycle.
Mais il y a des variations cycliques dans la taille des cellules
et le nombre de noyaux pyknotiques on note 5 cas où il n'y a pas
de stimulation hormonale dans ces frottis. Ce sont des frottis
dits atrophiques d'index 100/0/0.

30 femmes dont le frottis est de type oestrogéniques et 35
femmes dont le frottis est de type lutéal. Les bases d'interpré-
tation sur la cytologie vaginale.

L'action des oestrogènes sur la paroi vaginale se traduit par la desquamation des cellules isolées de type superficiel, de grandes tailles, polyédriques de type superficiel, de grandes tailles, polyédriques bien étalées. L'entrée en jeu de la progestérone, au cours du cycle normal introduit des images très différentes. La desquamation se fait en placard, plus ou moins denses, les bords cellulaires se replient.

Comparaison de la cytologie hormonale et de la biopsie de l'endomètre (Référence 26).

Ces deux méthodes sont considérées comme valable pour évaluer l'état hormonal des patientes en gynécologie.

La réponse de l'épithélium vaginal à l'effet hormonal est déjà établie et évaluée par différents indices.

Sur 70 patientes, un prélèvement vaginal (dans le cul du sac du vagin) est fait en même temps que la biopsie d'endomètre. Tous les 70 frottis ont été lus. Il y avait 5 prélèvements (7 %) où l'évaluation hormonale était impossible à cause d'une réaction inflammatoire vaginale. Le reste au nombre de 65 était satisfaisant (93 %) et l'activité lutéale évaluée selon les différents degrés, de maturation cellulaire était présente dans 35 cas, dont 1 cas où l'endomètre était prolifératif et le reste 34 cas, l'endomètre était sécrétoire.

Discussion : Toutes les biopsies de l'endomètre ont été interprétées. On note une bonne corrélation entre la biopsie de l'endomètre et la valeur de la cytologie vaginale hormonale. Dans 34 cas où l'endomètre était sécrétoire. Puisque c'est cette phase qui est la plus intéressante dans l'étude de la biopsie de l'endomètre.

Elle permet de détecter une insuffisance lutéale. En ce qui concerne la cytologie hormonale, les résultats obtenus nous montrent que la cytologie a pu être évaluée dans 93 % des cas (65 cas sur 70). Mais la corrélation entre l'activité lutéale évaluée par la cytologie vaginale hormonale.

(35 cas sur 70 cas) et l'endomètre sécrétoire était de 90 % ce qui se rapproche d'autres auteurs où c'était 88 % si on compare la cytologie aux autres méthodes on note que la cytologie a des avantages : facilité de la faire, absence de malaise chez la patiente, facilité à répéter souvent diagnostic rapide. Les désavantages de la cytologie sont multiples entre autre l'épithélium vaginal est un organe cible aux différentes influences que les hormones ovariennes, exogènes ou endogènes (défiscience vitaminique trouble métabolique, infection vaginale).

En plus l'effet quantitatif de la progesterone sur l'épithélium vaginal est difficile à l'évaluer, surtout que cet effet est en relation avec l'influence préexistante de l'oestrogène ou androgène circulant. On considère que la cytologie hormonale vaginale est une méthode acceptable mais avec réserve pour évaluer l'activité lutéale surtout si on l'utilise comme seule méthode et comme l'explique G.L. WIED "C'est impossible de prédire en se basant sur un seul spécimen cellulaire quelle patiente ovule ou de déterminer le stade du cycle menstruel. Mais ceci est possible en examinant une série de spécimens de la même patiente.

Résumé : Le but de notre travail est de démontrer la validité du frottis cytohormonal dans la phase lutéale en comparaison avec la biopsie de l'endomètre, du dosage de la progesterone plasmatique pour détecter l'ovulation (Référence 22).

IV / COMMENTAIRE :

1°) Technique : La technique que nous avons utilisé, c'est une technique simple et rapide. Parce que si nous la comparons à la technique d'hématoxylline (reference 4). Le temps de coloration est plus court, mais nous avons modifié le degré alcoolométrique puisque la technique de coloration au shorr précise qu'après prélèvement des sécrétions vaginales, il suffit d'en faire des frottis sur lame de les fixer et de les colorer. Le passage des lames se fait dans 3 baigns d'alcool à 95°, selon le shorr, mais nous travaillé avec l'alcool 90° c'est à dire 5° de différence.

.....////-

Mais les résultats se sont avérés intéressants car les noyaux des cellules se sont colorés en bleu-vert, les cytoplasme des cellules éosinophiles oestrogéniques en rouge-orangé.

Et les cytoplasmes des cellules basophiles se sont colorés en bleu-vert clair.

2^o) Indications :

La cytologie hormonale basée sur l'étude des frottis vaginaux a divers indications.

Elle nous a permis de détecter chez ces femmes stériles des troubles du cycle engendrés par l'hyper ou l'hypofolliculine.

Elle permet aussi la recherche de l'ovulation, confirmée par l'apparition des cellules superficielles à noyau pyknotique. Ces cellules sont étalées et le frottis est propre (référence 3 et 4).

L'épithélium vaginal humain s'est révélé un réactif de grande sensibilité à la folliculine, à la progesterone et au mélange en proportions variées de ces deux hormones qui s'affrontent là encore. Le frottis vaginal représente ainsi un miroir fidèle de l'état hormonal et les variations de l'équilibre entre folliculine et progesterone se reflètent avec netteté dans l'aspect cytologique de ce frottis.

On saisit alors l'importance de ce test pour la surveillance de l'endocrinologie de la gestation.

Cette cytologie hormonale peut prendre d'autres indications surtout chez la femme en gestation pour la détection des troubles endocriniens préluces des menaces d'avortement, les fausses-couches aussi pour le contrôle des traitements hormonaux de ces manifestations pathologiques.

3°) Les résultats :

Les résultats nous ont permis de déterminer chez la femme en activité génitale plusieurs éléments, d'abord une phase de régénération située directement après les règles, c'est à dire vers le 8^e jour du cycle menstruel (référence 23).

Cette phase de régénération est caractérisée par l'apparition des cellules intermédiaires (CI), d'abord petites au début et isolées, ovalaires.

Ensuite nous distinguons une phase ovulatoire chez la femme caractérisée par l'apparition des cellules superficielles polyédriques plates et le frottis en ce moment est clair. Et le noyau de ces cellules superficielles est pycnotique avec des fines granulations.

Et en dernière partie du cycle nous avons distingué une phase de desquamation des cellules intermédiaires. Ces cellules en ce moment vont se regrouper en amas de cellules, les bords vont se replier.

Le résultat est difficile à interpréter car il faut répéter plusieurs frottis à plusieurs phases du cycle menstruel, c'est à dire 8^e, 14^e, 18^e et 25^e jour du cycle menstruel.

Ce qui est aussi intéressant dans ces résultats c'est la stimulation des cellules vaginales par les hormones. L'entrée en jeu des oestrogènes en phase folliculaire et l'entrée en jeu de la progestérone en phase lutéinique.

En conclusion : La cytologie vaginale hormonale est intéressante à étudier elle est simple, mais il faut des connaissances en endocrinologie anatomie pathologie et avoir des qualités en cytologie.

Mais elle seule ne suffit pas à priori à conclure certains phénomènes hormonaux. Il faut la comparer à la B.E., à la courbe de température pour bien expliquer l'activité ovarienne. C'est l'exemple de la fig. 2 qui traite la maturation du follicule, de l'endomètre, et de l'épithélium vaginal./.-

BIBLIOGRAPHIE DE LA THESE :

- 1 Thérapeutique hormonale en gynécologie et obstétrique
ENC de Gynécologie Tome 1
R. VOKAER
-
- 2 Germond - H Exploration échographique de l'ovulation corrélation avec la dynamique hormonale.
Avantages et limites de la méthode.
J. Gynécologie obsté-Biol
1983-12, 727-731.
- 3 Atlas de cytologie hormonal Tome 1 gynécologie première partie
cytologie hormonale et fonctionnelle
Colette Marsan et Jacqueline Le Capon
Ed Varia Paris.
- 4 Précis de colpopcytologie hormonale J. Paul Fundel
Masson et Cie E
- 5 Manuel de Gynécologie pratique
B. Séguy et N. Martin
Malaine Sa Editeur Paris
- 6 H B. Mares P. Mattera A.L et Collaborateur
Prédiction de l'ovulation par détection de l'ascension
préovulatoire des oestrogènes et de la LH dans les urines
J. Gynécologie Obstétricale Biol reproduction 1983, 12, 37-40.
- 7 La Courbe Thermique In des explorations fonctionnel
Gynécologiques Masson et Cie Editeur Paris 1975.
- 8 Précis de gynécologie Henry G. Robert - R. PALMER HEYLER
G. Boury Hegler Joehen
Deuxième édition Masson.
- 9 Gynécologie et obstétrique H. De Tourris M. Hennion
M. Delecour
4è Edition Masson.
- 10 Sensitivity of the vagina to oestrogen Ann N-Y Acad.

.....////-

- 11 Koss Diagnostic Cytology Philadelphia J.B. Lippi Cott
2è Edition 1968.
- 12 Acquisition récentes en cytologie hormonale
Pundel Paris Masson et Ci Edition 1957.
- 13 - Soost cytologie gynécologique, Paris Masson et Cie Edit 19 6.
- 14 Abrégé de physiologie Gynécologique
Claudine Boury-Heyler Jean Cohen
Masson Paris- New York Barcelone Milan 1976.
- 15 Gestation et cytologie vaginale bases biologiques et cliniques
J. Paul Pundel et Fred Van Moensil Z. Jaworski
Edition Desoer Liege Masson et Cie edit Paris.
- 16 Bauman J.E. Basal Body temperature :
unreliable method of ovulation detection
Fertil, Stéril, 1981, 36, 729-733.
- 17 Exploration échographique de l'ovulation corrélation avec la
dynamique hormonale avantages et limites de la méthode
J. Gynécol Obstet Biol. Reprod., 1983, 12
727-731.
- 18 - HEDON B. Mares P., MATTEIRA A. L et Coll
Prédiction de l'ovulation par détection de l'ascension préovula-
toire des oestrogènes et de la LH dans les urines
J. Gynécol obstet Biol. Reprod., 1983, 12, 37-40
- 19 - Hill Ge R.S. T. W., BAILY A.J.
Natural Family Planning III Basal body temperature and estimated
time of ovulation obstet, gynécol, 1980, 55-333-339.
- 20 - Smolka H. et Soost H. J. Diagnostic en gynécologie Masson
édit, paris, 1965, 209 pages.
- 21 - Geller - S La courbe thermique, guide du praticien en endocrinolo-
gie féminine Masson édit Paris 1961, 150 Pages.

- 22 - Garcia G. R. Détection and diagnosis of ovulation Clin Obstet Gynecol, 10 : 380-389, 1967.
- 23 - Dupré Froment, J. Cytologie vaginale au cours du cycle menstruel, Dans cytologie gynécologique, Flammarion PP 58-61, 1974.
- 24 - Wied, G - et Biblo, M. Evaluation of endocrinologic condition by expoliative cytology Dans gynécologie endocrinology, 2nd ed, J. J. Gold, ed, Hagerstown, MD, Harper and Row, PP, 117-155, 1975.
- 25 - Noyes, R. W, Hertig, AT et Rock, J , Dating The endometrial Biopsy, Fertil, Stéril, 1 : 3-25, 1950
- 26 - Reyniak, J.V, Sedlis, A, Stone, D et Coll : Comparison of hormonal colpytology with endometridl histology in gynecologie patients, Acta, Cytol, 15 : 329-333, 1977.
- 27 - ^GGautray J.P. - Insuffisance lutéale In. Hormorologie de la stérilité - S E P E, édit, Paris, 1980, P P ~ 445-467./.-

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y
manque.
