LISTE DES TABLEAUX

	Pages
N° 1 : Répartition par tranches d'âge	30
N° 2 : Les motifs de consultation des femmes ménopausées	32
N° 3 : Les motifs de consultation et les anomalies cellulaires épithéliales	34
N°4 : Femmes ménopausées et gestité.	34
N°5 : Femmes ménopausées et parité.	36
N°6 : Femmes ménopausées et avortement	. 38
N° 7 : Ménopause- Ménopause tardive	41
N° 8 : Classification cytologique des frottis cervico-vaginaux	43
N° 9 : Les types de flore observés.	45
N° 10 : Les anomalies cytologiques.	48
N° 11 : Classification des frottis selon le système de Bethesda	48
N° 12 : Etude comparative des résultats de l'Université de Zimbabwe et de notre	
série	58

LISTE DES GRAPHES

Paş	ges
N° 1 : Répartition par tranches d'âge	31
N° 2 : Les motifs de consultation.	33
N° 3 : Gestité	35
N° 4 : Parité	37
N° 5 : Répartition selon l'avortement	39
N° 6 : Ménopause- Ménopause tardive	42
N° 7 : Répartition suivant les aspects cytologiques normaux des frottis	44
N° 8 : La flore de Döderlein	46
N° 9 : Répartition des flores pathologiques	47
N° 10 : Anomalies des cellules épithéliales	49
N° 11 : Les frottis selon le système de Bethesda	50

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK : Adénocarcinome.

AGCUS: Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance = atypies épithéliales glandulaires de signification incertaine

ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance = atypies épithéliales malpighiennes de signification incertaine.

CA: Candida albicans.

CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia.

CIS: Carcinome In Situ.

CM: Carcinome Malpighien.

HPV: Human Papilloma Virus

HSIL: High Squamous Intraepithelial Lesion = lésion intraépithéliale de haut grade.

LSIL: Low Squamous Intraepithelial Lesion = lesion intraépithéliale de bas grade.

NP: Non Précisé

THS: Traitement Hormonal Substitutif

TV: Trichomonas vaginalis

SOMMAIRE

	Pages
Introduction	1
Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE	
I- Rappels embryologiques	2
I-1- Les structures embryologiques des voies génitales de la femme	2
I-1-1- Stade indifférencié	2
I-1-2- Stade de différenciation sexuelle	2
II- Rappels anatomiques	3
III- Rappels histologiques	5
IV- Rappels cytologiques	6
IV-1- La cytologie cervicale normale	6
IV-1-1- Frottis vaginal et exocervical	6
IV-1-2- Frottis endocervical	7
IV-2- La cytologie hormonale	8
IV-2-1- L'imprégnation oestrogénique	8
IV-2-2- L'imprégnation lutéale	8
IV-3- Le cycle menstruel	9
IV-4- La cytologie de la période néo-natale de la petite fille et de la	
pré-puberté	9
IV-5- La cytologie de la ménopause	10
IV-6- Les troubles dystrophiques en rapport avec des états hormonaux	
particuliers	10
IV-7- Les troubles dystrophiques en rapport avec certains circonstances	
spécifiques	11
V-Rappel des classifications actuelles utilisées en Cytologie cervicale	. 12
V-1- Historique	12
V-2- Les classes de Papanicolaou	. 14
V-3- Terminologie de l'OMS	15
V-4- Terminologie de Ralph Richart	. 15
V-5- Système de Bethesda	. 15
V-6- Interprétation du frottis selon le système de Bethesda	16

VI- Rappels sur la ménopause	16
VI-1- La biologie de la ménopause	16
VI-1-1- Le cycle menstruel	16
VI-1-2- Les hormones sexuelles	17
VI-1-3- La ménopause	18
VI-1-4- Le diagnostic de la ménopause	20
Deuxième partie : MATERIELS ET METHODES	
I- Les patients	22
I-1- Critères d'inclusion	22
I-2- Critères d'exclusion	22
I-3- Les paramètres étudiés	22
II-Les méthodes	22
II-1- Technique de coloration	22
II-2- Le système de Bethesda	23
II-2-1- Qualité du prélèvement	24
II-2-2- Catégories	25
II-2-3- Diagnostic descriptif	26
II-3- Les principes du prélèvement	26
II-3-1- Matériels nécessaires au prélèvement et au frottis	26
II-3-2- La pose du spéculum : principe du geste	27
II-3-3- Conditions de prélèvement d'un frottis du col de l'utérus	27
II-3-4- Le prélèvement proprement dit	28
II-3-5- La fiche de renseignement	28
II-4- Analyse statistique	29
Troisième partie : RESULTATS	
I- Age de la patiente	30
II- Motifs de consultation	32
III- Relation entre les motifs de consultation les plus fréquents et les anomalies	
cellulaires épithéliales selon la classification de Bethesda	34
IV- Répartition selon la gestité	34
V- Répartition selon la parité	36
VI- Répartition suivant l'avortement	38

	40
VII- Age de survenue de la ménopause	43
VIII- Profils cytologiques	45
IX- Flores	48
X- Anomalies cytologiques observées	48
X-1- Anomalies cytologiques	
X-2- Classification des anomalies cytologiques selon le système de	48
Bethesda	51
XI- Contraception	51
XII- Traitement Hormonal Substitutif ou THS	
Quatrième partie : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	52
I- Variables retenus pour l'étude	52
I-1- Age de la patiente	53
I-2- Age de survenue de la ménopause	55
I-3- Motifs de consultation	55
I-4- Profils cytologiques	56
I-5- Flores	57
I-6- Anomalies cytologiques observées	59
I-7- Contraception	59
I-8- Traitement hormonal substitutif ou THS	60
II- Suggestions	62
CONCLUSION	
ANNEXE	
BIBLIOGRAPHIE	

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO FACULTE DE MEDECINE

Année universitaire 2002-2003

I- DIRECTION

A-DOYEN

M. RAJAONARIVELO Paul

B-VICE-DOYEN

- Administration et Finances	M. RAMAKAVELO Maurice Philippe
- Appui à la recherche et Formation Continue	M. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa
- Relations Internationales	M. RAKOTOBE Pascal
- Relations avec les Institutions et Partenariat	M. RASAMINDRAKOTROKA Andry
- Ressources Humaines et Pédagogie	M. RAMAKAVELO Maurice Philippe
- Scolarité et Appui à la Pédagogie	M. RAKOTOARIMANANA Denis Roland
	M.RANAIVOZANANY Andrianady
- Troisième cycle long, Enseignement	M.RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa
post-universitaire CAMES et Titularisation	M RAPELANORO RABENIA Fahafahantsoa

C-CHEF DE DEPARTEMENT

- Biologie	M.RASAMINDRAKOTROKA Andry
- Chirurgie	M.RANAIVOZANANY Andianady
- Médecine	M. RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa
- Mère et Enfant	Mme RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO N.
- Santé Publique	M. RANJALAHY RASOLOFOMANANA Justin
- Sciences Fondamentales et Mixtes	M. RAMIALIHARISOA Angéline
- Tête et cou	Mme ANDRIANTSOA RASOAVELONORO V

II- PRESIDENT	
M. RAJAONARIVELO Paul	
COLLEGE DES ENSEIGNANTS	

A- PRESIDENT

Pr. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

B-ENSEIGNANTS PERMANENTS

1) PROFESSEURS TITULAIRES D'ENSEIGNEMENTS SUPERIEUR ET DE **RECHERCHE**

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Immunologie Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Endocrinologie et métabolisme Pr. RAMAHANDRIDONA Georges

- Médecine Légale Pr. SOAVELO Pascal

- Néphrologie Pr. RAJAONARIVELO Paul

Pr. RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa

- Pneumologie-Phtisiologie Pr. ANDRIANARISOA Ange

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

Pédiatrie néonatale
 Pr. RANDRIANASOLO Olivier

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Administration et Gestion Sanitaire Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA

RAHANTALALAO Henriette

Education pour la santé
 Médecine du Travail
 Pr. ANDRIAMANALINA Nirina
 Pr. RAHARIJAONA Vincent Marie

Santé Communautaire
 Santé familiale
 Pr. RANDRIANARIMANANA Dieudonné
 Pr. RANJALAHY RASOLOFOMANANA Justin

Santé Publique et Recherche
 Statistiques et Epidémiologie
 Pr. ANDRIAMAHEFAZAFY Barryson
 Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Anatomie Pathologique Pr. GIZY Ratiambahoaka Daniel

Pr. ANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA

Nantenaina Soa

- Anesthésie-Réanimation Pr. FIDISON Augustin

Pr. RANDRIAMIARANA Joël Pr. RAMIALIHARISOA Angeline

DEPARTEMENT TETE ET COU

- Ophtalmologie Pr. ANDRIANTSOA RASOAVELONORO Violette

Pr. BERNARDIN Prisca

ORL et Chirurgie Cervico-faciale
 Stomatologie
 Pr. RABENANTOANDRO Casimir
 Pr. RAKOTOVAO Joseph Dieudonné

- Stomatologie et Chirurgie Pr. RAKOTOBE Pascal

Maxillo-faciale

2) PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Biochimie Pr. RANAIVOHARISOA Lala

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

-Dermatologie Pr. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

- Radiothérapie- Oncologie Médicale Pr. RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Pédiatrie Pr. RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO Noëline

Pr. RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Nutrition et Alimentation Pr. ANDRIANASOLO Roger

DEPARTEMENT TETE ET COU

Neurochirurgie
 Ophtalmologie
 Pr. ANDRIAMAMONJY Clément
 Pr. RASIKINDRAHONA Erline

3) MAITRES DE CONFERENCES

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

M. RAZAKAMANIRAKA Joseph - Obstétrique

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

M.RANDRIAMANJAKA Jean Rémi - Santé Publique

C-ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

PROFESSEURS EMERITES

Pr. ANDRIAMANANTSARA Lambosoa

Pr. ANDRIAMBAO Damasy

Pr. ANDRIANAIVO Paul Armand

Pr. ANDRIANANDRASANA Arthur

Pr. ANDRIANJATOVO Joseph

Pr. AUBRY Pierre

Pr. KAPISY Jules Flaubert

Pr. MANAMBELONA Justin

Pr. RABARIOELINA Lala

Pr. RABETALIANA Désiré

Pr. RADESA François de Sales

Pr. RAHAROLAHY Dehls

Pr. RAJAONA Hyacinthe

Pr. RAKOTOARIMANANA Denis Roland

Pr. RAKOTOMANGA Robert Pr. RAKOTOMANGA Samuël

Pr. RAKOTO- RATSIMAMANGA S. U.

Pr. RAKOTOZAFY Georges

Pr. RAMAKAVELO Maurice Philippe

Pr. RAMONJA Jean Marie

Pr. RANAIVOZANANY Andrianady

Pr. RANDRIAMAMPANDRY

Pr. RANDRIAMBOLOLONA Aimée

Pr. RANDRIANARIVO

Pr. RANDRIARIMANGARatsiatery Honoré Blaise

Pr. RASOLOFONDRAIBE Aimé

Pr. RATOVO Fortunat

Pr. RATSIVALAKA Razafy

Pr. RAZAKASOA Armand Emile

Pr. RAZANAMPARANY Marcel

Pr. SCHAFFNER RAZAFINDRAHABA Marthe

Pr. ZAFY Albert

D-IN MEMORIAM

Pr. ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel Pr. RAKOTOVAO Rivo Andriamiadana

Pr. ANDRIAMASOMANANA Velson

Pr. ANDRIAMIANDRA Aristide

Pr. ANDRIANJATOVO Jeannette

Pr. ANDRIANTSEHENO Raphaël

Pr. MAHAZOASY Ernest

Dr. RABEDASY Henri

Pr. RAJAONERA Frédéric

Pr. RAJAONERA Richard

Pr. RAKOTOBE Alfred

Dr. RAKOTONANAHARY

Pr. RAKOTONIAINA Patrice

Pr. RAKOTO- RATSIMAMANGA Albert

Pr. RAKOTOSON Lucette

Pr. RALANTOARITSIMBA Zhouder

Pr. RAMAHANDRIARIVELO Johnson

Pr. RAMANANIRINA Clarisse

Dr. RAMAROKOTO Razafindramboa

Pr. RANAIVOARISON Milson Jérôme

Pr. RANDRIAMBOLOLONA Robin

Pr. RANDRIANARISOLO Raymond

Pr. RANDRIANONIMANDIMBY Jérôme

Pr. RANIVOALISON Denys

Pr. RASOLONJATOVO Andriananja Pierre

Pr. RATSIFANDRIHAMANANA Bernard

Pr. RAVELOJAONA Hubert

Pr. RAZAFINTSALAMA Charles

IV -ADMINISTRATION

A-SECRETAIRE PRINCIPAL

Mme RASOARIMANALINARIVO Sahondra H.

B-CHEFS DE SERVICE

M. RANDRIARIMANGA

1-Administration et Finances Henri

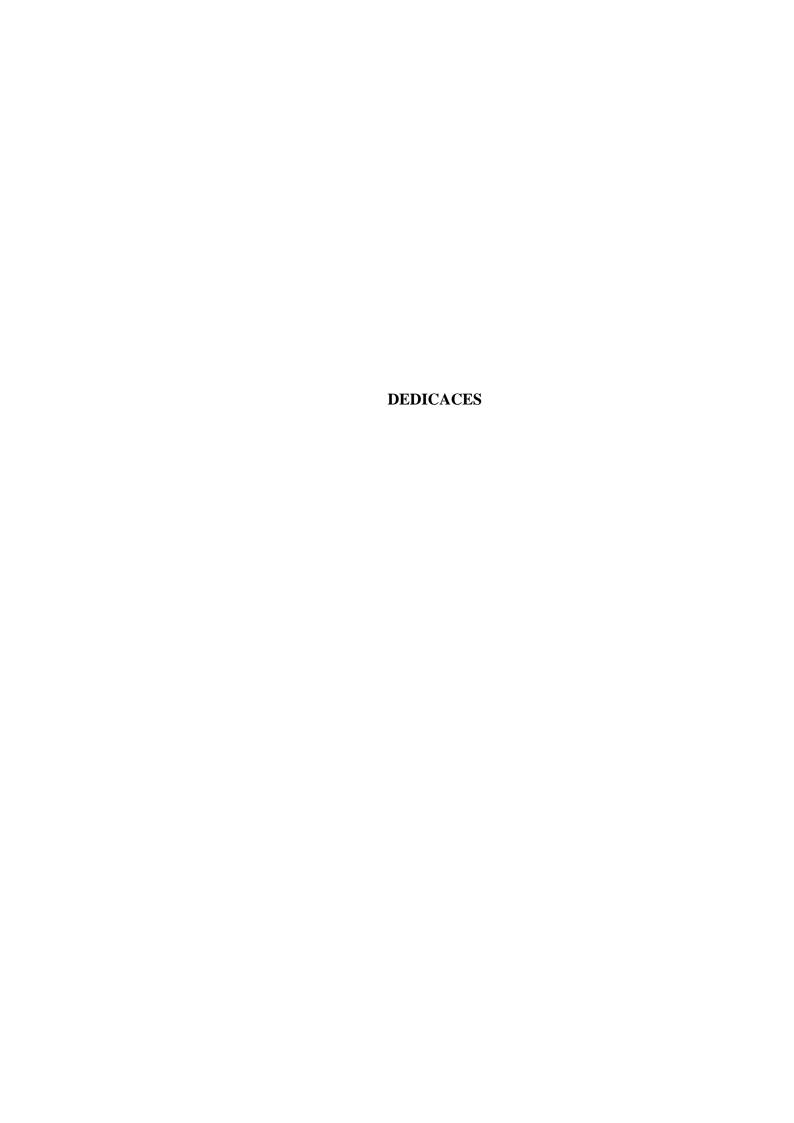
2-Appui à la recherche et formation M. RAZAFINDRAKOTO Willy Robin

continue

3- Relations avec les Institutions M. RAMARISON Elysée

4-Ressources Humaines Mme RAKOTOARIVELO Harimalala F. 5-Scolarité et Appui à la Pédagogie Mme SOLOFOSAONA Sahondranirina

6- Troisième Cycle Long M. RANDRIANJAFIARIMANANA Charles Bruno



« Louez l'Eternel. Je louerai l'Eternel de tout mon cœur.

Les œuvres de l'Eternel sont grandes.

Son œuvre n'est que splendeur et magnificence » Ps. 111,1-3

« Par la grâce de Dieu que je suis ce que je suis, et sa grâce à mon égard

n'a pas été vaine, loin de là, j'ai travaillé plus qu'eux tous : non pas moi toutefois mais

la grâce de Dieu qui est avec moi » I Cor. 15,10

Je dédie ce travail à :

La mémoire de mon père : Dada, tu étais toujours là à chaque étape de mes études, tu

as tant attendu ce jour mais le destin en a voulu autrement, alors repose en paix,

maintenant que je suis arrivée à la hauteur de tes aspirations.

Ma mère : Cela ne peut être que le fruit de tes efforts .

Mon frère Fabrice: Reçois ici toute ma reconnaissance fraternelle.

Ma tante Yvonne: Merci d'avoir été là durant ces six années d'études, le chemin ne

fait que commencer effectivement.

Ma tante Jeanine: Merci pour tes encouragements. C'est juste un passage et non un

but.

Ma grand-mère Agnès : Qui m'a inspiré le sujet.

Ma famille : Ma réussite ne peut être que la vôtre.

Mes amis: Avec toute mon affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE:

Monsieur le Docteur RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA Nantenaina S.

Professeur Titulaire d'Enseignement Supérieur et de Recherche d'Anatomie Pathologique et de Cytologie Histologie Embryologie à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine de Mahajanga.

« Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de présider la soutenance de cette thèse, malgré vos nombreuses responsabilités. Puissiez trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance et de notre plus profond respect. »

A NOS MAITRES ET HONORABLES JUGES

Monsieur le Docteur RASOLOFONDRAIBE Aimé.

Professeur Emérite de la Chaire d'Obstétrique à la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Monsieur le Docteur RAPELANORO RABENJA.

Professeur d'Enseignement Supérieur et de Recherches en Dermatologie et Vénérologie à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Chef de Service de Médecine III : Dermatologie-Maladies Infectieuses-Rhumatologie CHU Joseph Raseta Befelatanana et Joseph Ravoahangy Andrianavalona Ampefiloha.

« Vous nous faites le grand honneur de bien vouloir juger notre travail. Nous vous assurons notre sincère et respectueuse reconnaissance. »

A NOTRE RAPPORTEUR

Madame le **Docteur RAVELOSOA Elyane.**

Chef de Clinique en Gynécologie- Obstétrique.

« Qui n'a pas ménagé son temps pour nous encadrer avec patience et volonté pour la réalisation de ce travail malgré ses nombreuses occupations. Vous nous faites l'honneur de rapporter et défendre cette thèse. Veuillez accepter l'assurance de notre profonde considération et nos sincères reconnaissances. »

A NOTRE MAITRE ET DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ANTANANARIVO

Monsieur le Professeur RAJAONARIVELO Paul,

« Veuillez recevoir l'expression de notre haute considération »

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS DE LA FACULTE DE MEDECINE,

A NOS MEDECINS DES HOPITAUX,

« Notre reconnaissance pour tous les enseignements que vous nous avez prodigués. »

A TOUT LE PERSONNEL DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ANTANANARIVO.

Tous nos remerciements.

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE DE CYTOGENETIQUE ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES,

Nos sincères et vifs remerciements.

A TOUS CEUX QUI, DE PRES OU DE LOIN, ONT CONTRIBUE A L'ELABORATION DE CE TRAVAIL,

Merci.

INTRODUCTION

La ménopause est un phénomène naturel et inéluctable. Compte-tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, le tiers de la vie d'une femme, voire plus, se passe en post-ménopause. (1)

La ménopause est un état physiologique défini par l'arrêt définitif de la menstruation qui correspond en fait à l'arrêt de la fonction ovarienne. (2)

A Madagascar, la ménopause est considérée comme une fatalité dont on n'osait même pas parler.

Le frottis cervico-vaginal permet d'établir le statut hormonal de la femme à n'importe quelle période de sa vie génitale. Il pourrait ainsi aider à détecter certains troubles hormonaux survenus au cours de la péri-ménopause et de la ménopause. Le frottis cervico-vaginal est aussi une méthode de dépistage efficace des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col. Là où il existe un dépistage de masse, le taux de mortalité par cancer du col utérin a baissé de 50 à 80 %. Le dépistage est à commencer après les premiers rapports sexuels ou au moins vers 25 ans jusqu'à la fin du traitement hormonal substitutif ou au plus vers 65 ans. (3,4)

Dans les pays européens, particulièrement en France, la référence médicale opposable préconise un frottis cervico-vaginal tous les trois ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle. (5)

Dans notre pays, aucun programme de dépistage systématique n'est instauré et le frottis cervico-vaginal n'est pas de pratique courante.

Les objectifs de cette étude seront d'établir les profils cytologiques des femmes ménopausées dans la ville d'Antananarivo; d'étudier les types de flore vaginale couramment rencontrés au cours de la ménopause et de classer les anomalies cytologiques selon le système de Bethesda.

La présentation proprement dite se fera de la façon suivante :

Une brève revue de la littérature constitue la première partie tandis que les détails relatifs aux patients, matériels et méthodes forment la deuxième partie.

Les résultats sont présentés dans la troisième partie, les discussions et suggestions dans la quatrième partie et en dernier lieu, la conclusion.

Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE

I-RAPPELS EMBRYOLOGIQUES (6,7)

I.1-Structure embryologique des voies génitales de la femme :(schéma en annexe)(8)

La formation de l'appareil génital de la femme se fait en 2 périodes :

- le stade indifférencié;
- et le stade de différenciation sexuelle.

I.1.1- Stade indifférencié:

A la sixième semaine de développement, les embryons des deux sexes possèdent deux systèmes pairs de conduits génitaux :

- les canaux de Wolff ou canaux mésonéphrotiques qui s'étendent du mésonéphros au cloaque.
- les canaux de Müller ou canaux para-mésonéphrotiques qui se sont formés parallèlement aux premiers et s'abouchent également dans le cloaque.

Le canal de Müller prend naissance à la face antéro-latérale de la crête uro-génitale sous forme d'une invagination longitudinale de l'épithélium cœlomique.

Les deux canaux de Müller sont séparés au début par un septum. Ensuite ils fusionnent pour former le canal utéro-vaginal. Le canal s'ouvre par son extrémité crâniale dans la cavité cœlomique. De là, il descend en dehors du canal de Wolff, puis le croise ventralement et se continue en direction caudo-médiale.

L'extrémité caudale pleine de ce canal commun continue à pousser en direction caudale jusqu'au moment où elle atteint la paroi postérieure du sinus uro-génital.

Les canaux de Müller déterminent un petit renflement, le tubercule de Müller à la face interne du sinus uro-génital. Le développement ultérieur des canaux de Wolff et de Müller dépend du sexe de l'embryon.

Pour l'embryon femelle, c'est le canal de Müller qui atteint son plein développement pour former les trompes, l'utérus et la plus grande partie du vagin, tandis que le canal de Wolff disparaît en totalité sinon on notera la présence de quelques débris vestigiaux.

I.1.2- Stade de différenciation sexuelle :

Le développement des voies génitales et des organes génitaux externes est soumis à l'influence des hormones circulantes chez le fœtus au cours de la vie intra-utérine.

Chez la fille, le canal para-mésonéphrotique de Müller va donner naissance aux trompes et à l'utérus et cette différenciation se fait probablement sous l'influence des oestrogènes maternels et placentaires circulants chez le fœtus.

En absence d'androgènes, les organes génitaux externes indifférenciés sont soumis à la stimulation des oestrogènes maternels et placentaires et se différencient en grandes lèvres, petites lèvres, clitoris, partie inférieure du vagin.

Les voies génitales féminines se développent à partir du canal de Müller. Initialement ce canal peut être divisé en 3 parties :

- une partie crâniale, verticale qui s'ouvre dans la cavité cœlomique ;
- une partie horizontale qui croise le canal de Wolff;
- et une partie caudale, verticale qui fusionne avec son homologue du côté opposé.

Avec la descente de l'ovaire, les deux premières parties donneront la trompe. L'extrémité ouverte dans la cavité cœlomique est appelée orifice tubaire. Le trajet de la deuxième partie du canal de Müller explique la disposition des organes pelviens. Lorsque le canal prend son orientation en position caudale et médiale, les crêtes génitales changent de position et se disposent progressivement dans un plan transversal. Lorsque les canaux de Müller se rejoignent sur la ligne médiane, ils soulèvent un large repli transversal au niveau du pelvis. Ce repli, qui s'étend de la paroi pelvienne latérale au canal utéro-vaginal constituera le ligament large. Il contient dans son bord supérieur la trompe. L'ovaire s'implante sur sa face postérieure. L'utérus et le ligament large divisent la cavité pelvienne en deux compartiments : le cul de sac recto-vaginal et le cul de sac utéro-vaginal. La fusion des deux canaux donne naissance au corps et au col de l'utérus. Ces canaux sont entourés d'une couche de mésenchyme qui forme la paroi musculaire de l'utérus ou myomètre. La séreuse qui tapisse le corps de l'utérus est constitué par le péritoine. L'origine du vagin est double, les ¾ supérieurs dérivent du canal utéro-vaginal et le tiers inférieurs dérive du sinus uro-génital.

II- RAPPELS ANATOMIQUES (9)

L'utérus est l'organe destiné à contenir l'œuf fécondé pendant son évolution et à l'expulser quand il est arrivé à son complet développement.

L'utérus est situé dans la cavité pelvienne sur la ligne médiane, entre la vessie et le rectum, au dessus du vagin, au dessous des anses intestinales et du colon ilio-pelvien. Sa forme est celle d'un cône tronqué aplati d'avant en arrière et dont le sommet est

inférieur. Il présente un peu au dessous de sa partie moyenne un étranglement appelé isthme. L'isthme de l'utérus divise cet organe en deux parties : l'une supérieure, le corps ; l'autre inférieure, le col.

Le corps assez fortement aplati d'avant en arrière, est triangulaire. Sa base est supérieure et le sommet fortement tronqué, répond à l'isthme.

Le col est plus étroit et moins volumineux que le corps. Il se rétrécit légèrement à ses deux extrémités, à la manière d'un barillet. Les sacs antérieur et postérieur du col sont convexes. Ses bords latéraux sont épais et arrondis. Il est divisé par l'attache du vagin en 3 parties : sus-vaginale ; vaginale et sous vaginale ou intra-vaginale.

La partie sus-vaginale : sa face antérieure est unie à la face postéro-inférieure de la vessie par un tissu cellulaire peu dense qui permet de séparer facilement les deux organes. Ce tissu cellulaire est parcouru par quelques ramifications vasculaires sans importance. Sa face postérieure recouverte par le péritoine , répond au cul de sac de Douglas et au rectum.

Ses bords latéraux sont en rapport à leur extrémité supérieure avec les ligaments larges ; plus bas avec le tissu conjonctif et musculaire lisse de l'espace pelvi-rectal supérieur. A cet endroit passent et se croisent l'artère utérine et l'uretère. L'utérine croise l'uretère par devant. Ce croisement se fait à 1,5cm environ en dehors du col utérin et un peu audessous de l'isthme. Des bords latéraux du col se détachent , en arrière les ligaments utéro-sacrés qui bordent latéralement le cul de sac de Douglas.

La partie vaginale : représentée par la ligne d'insertion du vagin sur le col. Cette ligne large de 0,5 cm, est oblique en bas et en avant. Le vagin, s'attache en arrière à égale distance des deux extrémités du col ou à l'union du ½ supérieurs et ½ inférieurs, en avant ils s'insèrent à l'union du ½ moyen avec le ½ inférieur du col. Cette partie est plus haute en arrière qu'en avant.

La partie intra-vaginale souvent appelée »museau de tanche » fait saillie dans la cavité vaginale. Il est conique. Le sommet arrondi est percé d'une ouverture, l'orifice externe du col qui donne accès à la cavité utérine. Les caractères du « museau de tanche » diffèrent chez la vierge, la primipare et la multipare.

Chez la vierge, le col est lisse, uni, de consistance ferme. Son orifice externe est circulaire ou en forme de fente transversale. Il mesure 5 à 6 cm de longueur ; ses bords sont réguliers, lisses et unis, de consistance ferme.



Chez la primipare : le sommet du museau de tanche s'aplatit. Sa consistance est moins ferme que chez la vierge. L'orifice externe s'allonge transversalement, ses lèvres présentent un ou deux incisures peu profondes et leur consistance diminue.

Chez la multipare : la partie intra-vaginale du col se raccourcit et devient plus large. Sa consistance est moins ferme encore. L'orifice externe du col peut atteindre 1,5cm de largeur. Il est bordé par deux lèvres irrégulières qui présentent de nombreuses déchirures. La lèvre antérieure descend un peu plus bas que la postérieure du fait de l'inclinaison du col en bas et en avant.

III-RAPPELS HISTOLOGIQUES (10)

Sur le plan histologique, le col utérin est constitué de trois tuniques :

- une tunique périphérique ou adventice.
- une tunique moyenne fibro-musculaire.
- une tunique superficielle intra cavitaire, la muqueuse qui comprend trois parties principales :

La zone exocervicale qui correspond grossièrement sur le plan anatomique, au revêtement muqueux de la portion intra-vaginale du col. Cette zone est tapissée par un revêtement de type malpighien ou pavimenteux ou épidermoïde. Il est constitué d'une couche de cellules basales de plusieurs couches dites intermédiaires et de cellules superficielles aplaties. Cet épithélium est sous-tendu par une membrane basale continue, normalement rectiligne, reposant sur un chorion fibreux collagène.

La portion endocervicale correspond au revêtement muqueux du canal cervical qui va de l'orifice externe à l'isthme utérin. Elle est tapissée par un revêtement cylindrique simple, à cellules muco-sécrétantes ou ciliées. Ce revêtement est sous-tendu par une membrane basale continue. De plus il forme des «récessus» qui plongent dans le chorion, constituant les glandes endocervicales, expliquant l'épaisseur de la muqueuse endocervicale.

La zone de jonction ou zone de transformation entre ces deux épithéliums est d'une importance capitale. Théoriquement, la jonction se fait de façon brutale avec passage instantané du revêtement malpighien au revêtement cylindrique. Mais en réalité au cours de la vie génitale, elle est soumise à des modifications. Elles résultent des variations hormonales, des grossesses ou des agressions. Ces demières entraînent la formation d'une région de transition, soumise à des phénomènes métaplasiques régénératifs à l'origine d'une certaine fragilité. Cet état entraîne une plus grande susceptibilité aux différents cofacteurs de la carcinogenèse. C'est à ce niveau que se forment les lésions précancéreuses.

Les réparations des agressions de l'épithélium cylindrique se font au niveau de la zone de transformation. La réparation peut se faire par deux mécanismes :

- soit un glissement centripète de l'épithélium de l'exocol vers l'épithélium cylindrique.
- soit une métaplasie épidermoïde à partir des cellules basales dites cellules de réserve de l'épithélium endocervical.

Les modifications histophysiologiques du col au cours de la vie génitale :

Le col à la puberté : pendant les deux années qui précèdent la puberté le col augmente de volume. L'action des cestrogènes, la ménarche et le début de la vie sexuelle modifient l'épithélium cervical et la zone de jonction a tendance à se déplacer vers l'extérieur du col. De ce fait elle devient visible à l'examen.

Le col au cours de la grossesse et de l'accouchement :

Au cours de la grossesse, l'épithélium endocervical subit une éversion encore plus marquée et se localise à l'extérieur de l'orifice externe. Comme le revêtement cylindrique n'est pas adapté à une situation intravaginale, il va se modifier et se transformer de façon plus ou moins complète en épithélium malpighien d'où le nom de métaplasie malpighienne ou épidermoïde.

L'accouchement entraîne des lésions épithéliales et conjonctives importantes à type d'ulcération, de lacération, de contusion et même de nécrose. Ces lésions guérissent en général en quelques semaines. Aussi l'aspect du col est-il modifié par les grossesses.

L'orifice externe, punctiforme au départ va s'élargir pour prendre la forme d'un petit cercle ou d'une fente transversale. Les bords de cet orifice vont former deux lèvres inégales, irrégulières présentant des indentations dites « en museau de tanche ».

Le col au cours du cycle génital est sous influence oestroprogestative variable.

Au cours du cycle menstruel, les modifications du revêtement malpighien exocervical suit de près celles des différentes incitations hormonales.

Schématiquement, durant la première partie de cycle, le frottis cervical est très « propre », exempt d'éléments inflammatoires et très riches en éléments superficiels. Dans la seconde phase, il se produit une exsudation physiologique de polynucléaires non altérés. A cette période du cycle, les cellules superficielles sont moins nombreuses et les cellules intermédiaires chargées de glycogène sont majoritaires. Au cours des traitements contraceptifs, on observe une majorité d'éléments intermédiaires. Certains de ces traitements entraînent un certain degré d'hypotrophie et par conséquent l'apparition des éléments para-basaux sur les frottis.

Le col après la ménopause : à la ménopause, il existe parfois une première phase d'hyperplasie puis le col subit une régression et une atrophie. La jonction exo-endocol recule vers le haut et tend à pénétrer dans le canal endocervical.

IV- RAPPELS CYTOLOGIQUES (11)

IV.1-La cytologie cervicale normale :

IV.1.1-Frottis vaginal et exocervical:

Les frottis ne présentent que des éléments de type malpighien . Selon les étapes de la vie génitale on retrouve en proportion variable :

- Des cellules basales(10-15µ) petites, rondes, à noyau volumineux, à rapport nucléocytoplasmique élevé et à cytoplasme très cyanophile (le noyau peut être hyperchromatique ou nucléolé).
- Des cellules basales à petit noyau, arrondies de 25-30 µ de diamètre.
- Des cellules parabasales $(30-35\mu)$, à noyau de petite taille et à cytoplasme acidophile.
- Des cellules intermédiaires ovalaires ou polygonales(30-35μ), plus grandes à noyau plus petit et à cytoplasme cyanophile pâle.
- Des cellules superficielles plus grandes (50-80μ) à noyau pycnotique et à cytoplasme éosinophile ou cyanophile.

La flore dominante est le bacille de Döderlein qui est un Lactobacille tapissant la muqueuse vaginale. Il transforme le glycogène abondamment contenu dans les cellules vaginales et cervicales grâce à l'imprégnation œstrogénique en acide lactique. Cet acide lactique explique le pH acide du vagin qui est un facteur protecteur de la pullulation microbienne. Cette flore vaginale évolue selon :

- l'âge : moins de Döderlein avant la puberté et après la ménopause non traitée
- le cycle : les aérobies diminuent avant et après les règles.
- la contraception : en cas de stérilet on constate une augmentation des anaérobies et des bactéroïdes

Cette flore aérobie-anaérobie équilibrée s'oppose à l'adhérence et à la colonisation des germes pathogènes dans le vagin.

IV.1.2-Frottis endocervical:

Les cellules cylindriques endocervicales se présentent, le plus souvent sous forme de noyaux nus car lors de la fixation du frottis, la vacuole apicale est détruite. Parfois les cellules endocervicales desquament en petit amas bien étalé et prennent alors un aspect en « nid d'abeilles ».

Il existe en outre de larges plages de mucus renfermant de nombreux polynucléaires et de rares cellules malpighiennes.

En période d'activité génitale, on ne rencontre sur les frottis cervico-vaginaux que trois types d'éléments cellulaires : des cellules malpighiennes intermédiaires, des cellules malpighiennes superficielles et des cellules endocervicales. Les cellules de réserve et les cellules basales et parabasales ne sont pas observées. La cellule intermédiaire comporte un cytoplasme de forme polygonale basophile et un noyau petit et non pycnotique.

Les cellules endocervicales desquament isolément souvent au sein de plages de mucus ou forme des amas qui prennent un « aspect en nid d'abeilles ». On observe au niveau de son cytoplasme une vacuole de sécrétion. Le noyau est arrondi, refoulé par la vacuole en situation basale.

IV.2-La cytologie hormonale:

La lecture du frottis hormonal consiste essentiellement à évaluer le degré de différenciation et de maturation de la muqueuse vaginale. On y recherche les reflets de l'imprégnation œstrogénique et lutéale.

IV.2.1-L'imprégnation œstrogénique :

Les œstrogènes augmentent la différenciation et la maturation de l'épithélium malpighien. Sous leur action, la proportion des cellules superficielles éosinophiles augmente. De nombreux indices ont été proposés :

- Indice d'acidophile ou d'éosinophile: pourcentage de cellules malpighiennes éosinophiles par rapport au nombre total de cellules malpighiennes.
- Indice de caryopycnose : pourcentage de cellules à noyau pycnotique par rapport au nombre total de cellules malpighiennes.
- Indice oestrogénique ou indice d'acidophilie-caryopycnose s'établit en dénombrant les cellules qui possèdent à la fois un cytoplasme éosinophile et un noyau pycnotique par rapport au nombre total de cellules malpighiennes, qu'elles soient éosinophiles ou basophiles et que leur noyau soit pycnotique ou non. Cet indice particulièrement utile, ne tient pas compte des « fausses éosinophiles » d'origine inflammatoire et des rares cellules intermédiaires éosinophiles normales.

• Indice de maturation : il est le plus précis ; il s'agit d'un compte différentiel dénombrant la proportion relative des cellules superficielles, des cellules intermédiaires et des cellules basales. Chez les femmes ménopausées, il apprécie le degré d'atrophie vaginale.

IV.2.2- L'imprégnation lutéale :

La progestérone agit sur un épithélium ayant une bonne imprégnation œstrogénique; dans ce cas les indices d'éosinophilie et de caryopycnose diminuent. Il semble que la progestérone n'ait pas une action directe sur la maturation superficielle : elle agit en accélérant l'exfoliation cellulaire. De plus, les éléments cellulaires desquament en groupement ou en amas avec une importante plicaturation. La présence d'un grand nombre de cellules intermédiaires, riches en glycogène explique l'abondance de la flore de fond à Döderlein lorsque l'action de la progestérone est prédominante. Ainsi au cours de cette phase, le frottis apparaît « sale » en raison de la cytolyse, on observe un regroupement de cellules en amas; leurs bords se plicaturent; les leucocytes apparaissent et deviennent nombreux, le mucus est abondant, épais et granuleux.

IV.3-Le cycle menstruel

Le caractère cyclique de la fonction ovarienne peut être suivi par la cytologie vaginale. La courbe de l'index œstrogénique peut présenter deux pics :

- Au cours de la phase folliculinique, on observe une augmentation progressive de l'index œstrogénique jusqu'au 3^{ème} jour, date à laquelle il existe un premier clocher (25 % environ de cellules superficielles éosinophiles). Mais ce premier pic n'est pas obligatoire ; le taux d'æstrogénie diminue ensuite légèrement pour remonter progressivement jusqu'à la période de l'ovulation avec 50 % environ de cellules superficielles. De plus, les cellules bien étalées au début ont tendance à se regrouper entre le 7^{ème} et le 11^{ème} jour ; puis elles s'espacent ensuite et sont tout à fait isolées au moment de l'ovulation. Le frottis est propre, il n'y a ni mucus, ni polynucléaires, ni flore vaginale importante.
- Par contre au cours de la phase lutéale, l'œstrogénie diminue et on observe un regroupement de cellules en amas; leurs bords se plicaturent; les leucocytes apparaissent et deviennent nombreux, le mucus est abondant, épais et granuleux et on observe de nombreux bacilles de Döderlein. (Voir schéma en annexe)(12)

IV.4-Cytologie de la période néo-natale de la petite fille et de la pré-puberté :(11)

Chez la fillette nouveau-née à terme, le frottis vaginal témoigne encore de l'imprégnation hormonale maternelle pendant quelques jours. Il comporte des cellules malpighiennes intermédiaires et quelques cellules superficielles à noyau pycnotique jusqu'à 20%. La progestérone secrétée par le corps jaune et le placenta accélère la desquamation et l'on observe une abondante population de cellules intermédiaires en amas mais au voisinage du terme, les indices augmentent. L'indice d'éosinophilie peut atteindre 15 à 20 %; les placards cellulaires diminuent et les cellules deviennent intermédiaires, voire même superficielles, bien étalées.

Chez la fillette, le frottis est de type atrophique, fait de cellules intermédiaires profondes et parabasales souvent mêlées à des leucocytes et à des germes.

En période pré-pubertaire, l'apparition progressive de signes cytologiques d'activité hormonale témoigne de la grande fréquence de cycles « inapparents » avant les premières menstruations.

IV.5-Cytologie de la ménopause : (11)

Le plus souvent l'atrophie vaginale apparaît progressivement, après une période d'hyperfolliculinie transitoire caractérisée par des cycles hyperæstrogéniques anovulatoires. Mais elle peut s'effectuer d'emblée. Cette atrophie s'installe à un rythme extrêmement variable d'une femme à l'autre : soit très rapidement en quelques mois, soit en plusieurs années durant lesquelles la bonne trophicité des muqueuses peut persister pendant plusieurs années.

On distingue classiquement:

- des frottis de la ménopause débutante où persiste un certain degré d'imprégnation œstrogénique.
- des frottis de la ménopause de type intermédiaire où les cellules de type intermédiaire profond ont tendance à se regrouper en amas.
- des frottis de la ménopause de type atrophique avec des cellules basales et de rares cellules intermédiaires; le fond est propre et les cellules desquament souvent en larges copeaux.
- les frottis de type androgénique et androgénique mixte, caractérisés par la présence de cellules intermédiaires profondes à noyau clair.

La cervico-vaginite atrophique n'est pas une cytolyse inflammatoire mais une autolyse en rapport avec un déséquilibre hormonal.

IV.6-Troubles dystrophiques en rapport avec des états hormonaux particuliers :

Certaines circonstances physiologiques ou certains traitements peuvent induire des modifications cytologiques qui peuvent être prise comme des anomalies considérées comme plus graves.

Ces modifications cellulaires sont sous la dépendance de circonstances hormonales particulières (ménopause, grossesse, traitements hormonaux...). Elles doivent être considérées comme des modifications trophiques de l'épithélium. Ce sont des troubles « dystrophiques » en rapport avec des circonstances cliniques normales donc physiologique.

C'est ainsi qu'au cours de la ménopause avancée : la cervico-vaginite atrophique est à différencier des dysplasies ou des condylomes, de certains carcinomes glandulaires ou épidermoïdes peu différenciés. On y observe fréquemment des aspects de carryorrhexis, de caryopycnose ou de caryolyse. Des noyaux hyperchromatiques avec anisocaryose sont aussi rencontrés.(11)

La jonction entre l'épithélium exocervical et endocervical est le plus souvent haut situé dans le canal endocervical : c'est dans ce cas que le frottis endocervical prend toute sa valeur afin de déceler les anomalies jonctionnelles. Au moindre doute, on pratiquera un « test aux oestrogènes ». Il consiste à administrer localement des oestrogènes à la dose de 2,5 g de gel par jour pendant quelques jours. Ainsi on peut poser le diagnostic différentiel entre une cervico-vaginite atrophique et des lésions plus graves. (15)

Certaines cellules observées au cours de la ménopause en voie d'atrophie peuvent être prises pour des cellules koïlocytaires. Il s'agit de cellules parabasales montrant une pseudo vacuole cytoplasmique périnucléaire, mais cette vacuole, occupée par un matériel jaune verdâtre en coloration de Papanicolaou, n'est pas optiquement vide et n'a pas des bords anfractueux; il ne s'agit pas de véritables koïlocytes mais de cellules parabasales « en souffrance » du fait du sevrage hormonal.

IV.7-Troubles dystrophiques en rapport avec certains circonstances spécifiques :

Des agents pathogènes bactériens ou parasitaires peuvent être reconnus en cytologie cervico-vaginale soit directement par leur propre présence, soit indirectement par des signes cytologiques qu'ils induisent au niveau de la population cellulaire. C'est ainsi

que : la présence de petits corpuscules bleutés avec un fin granité éosinophile est une circonstance fréquente traduisant l'infestation à Trichomonas vaginalis. Ces parasites entraînent au niveau cellulaire des signes indirects à type de « fausse éosinophilie cytoplasmique » et des halos clairs périnucléaires.

De plus, il existe fréquemment des lésions dystrophiques nettes des cellules intermédiaires ou parabasales simulant des lésions dysplasiques. Le traitement spécifique d'épreuve fait disparaître ces aspects cellulaires. Bien qu'il existe des associations possibles entre lésions carcinomateuses et l'infestation à Trichomonas, ce dernier ne doit pas être retenu comme un agent précancéreux.

En ce qui concerne la chlamydiose : les études faites sur les colorations de Papanicolaou ne montrent des signes en faveur de l'infection à Chlamydiae trachomatis que dans 20% des cas environ. Le diagnostic cytologique peut être porté à deux stades du cycle cellulaire des Chlamydiae : parfois des corps élémentaires cytoplasmiques entourés par un petit halo clair peuvent être décelés; mais fréquemment, la lésion caractéristique est en « chapeau de gendarme » juxtanucléaire caractéristique. Il s'y associe souvent des anomalies nucléaires dystrophiques ou cytoplasmiques.

Au cours des infections mycosiques dues fréquemment au Candida albicans, les cellules malpighiennes présentent une fausse éosinophilie sans halos clairs périnucléaires. Le diagnostic est posé devant la présence de filaments segmentés et ramifiés et la présence de spores qui sont de petits éléments arrondis ou ovalaires à zone claire centrale. Parfois ces éléments se détachent des filaments. Un certain nombre de lésions dystrophiques est dû aux éléments mycosiques.(11)

V-RAPPEL DES CLASSIFICATIONS ACTUELLES UTILISEES EN CYTOLOGIE CERVICALE

V.1-Historique (17)

Sémantique et classification ont connu, au fil des découvertes scientifiques, plusieurs bouleversements tant sur le plan histologique que cytologique.

Sur le plan histologique :

La première description du carcinome in situ du col utérin (CIS) par Schauenstein en 1908 est suivie de nombreux travaux dont celui d'Hinselman en 1930 qui a établi des corrélations colpo-histologiques. En 1952, au cours du congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de Langue Française à Alger, Moricard, définit le carcinome in situ malpighien comme une authentique lésion néoplasique. Le

caractère inéversible de cette lésion est confirmé, la même année au congrès de Chirurgie de Paris. Le terme de dysplasie est introduit la première fois par Reagan en 1953.

En 1961, au congrès International de Cytologie à Vienne, sont données les définitions officielles suivantes :

- On appelle carcinome in situ, les lésions qui en absence d'invasion, se caractérisent par une absence de différenciation cellulaire sur toute l'épaisseur de l'épithélium. Ce processus peut intéresser également l'épithélium des glandes. Les rares cas de carcinomes in situ qui montrent un degré de différenciation appartiennent aux exceptions pour lesquelles aucune classification n'a été prévue.
- Les dysplasies correspondent à toutes les autres perturbations de différenciation et de structure de l'épithélium malpighien de surface et des glandes.

En 1967, l'OMS réunie à Genève, inclut dans les carcinomes in situ des lésions montrant une maturation plus marquée vers la surface. A la même époque, certains auteurs américains différencient les formes anaplasiques à petites cellules basales et les formes à grandes cellules kératinisantes et non kératinisantes.

En 1968, l'OMS classe les lésions malpighiennes non invasives du col utérin en dysplasie légère, modérée et sévère en fonction de l'extension en hauteur des troubles de la différenciation épithéliale. Cette classification, basée sur une analyse cyto-histologique implique un potentiel évolutif lésionnel variable avec possibilité de régression plus grande pour les dysplasies légères et très faible pour les dysplasies sévères.

Vers 1970, Richart introduit le concept de néoplasie cervicale intra-épithéliale (NCI ou CIN) privilégiant l'idée d'un processus pathologique unique relevant d'une histoire naturelle, d'une étiologie et d'une biologie communes. En 1959, Laffargue et Luscan avaient déjà émis la même hypothèse. La maladie « clonale » de l'épithélium malpighien, la néoplasie cervicale intra-épithéliale est classée suivant la hauteur de la prolifération de cellules indifférenciées en CIN 1, CIN 2 ou CIN 3.

L'introduction en 1976 par Meisels du condylome plan du col utérin a bouleversé l'ensemble des données précédentes. L'intrication et la similitude de certains caractères morphologiques entre les dysplasies et les condylomes ont entraîné une multiplication des termes et une certaine confusion dans l'esprit des cliniciens et des pathologistes.

Certains auteurs comme Ferenczy, ont alors émis les principaux critères différentiels entre les néoplasies cervicales intra-épithéliales avec ou sans condylome associé et les condylomes simples.

Du point de vue cytologique:

Une fois les néoplasies cervicales intra-épithéliales définies sur le plan histologique, il faut s'assurer que la cytologie s'adapte à cette sémantique.

Comment appliquer ces classifications à l'analyse cytologique?

Le frottis cervical de dépistage est-il un examen suffisamment sensible et spécifique pour identifier ces lésions?

Le mode de réponse en matière de dépistage par frottis cervical de ces lésions a évolué en plusieurs périodes.

Les réponses selon Papanicolaou datant de 1954 sont assez schématiques, le but étant de dépister les carcinomes in situ ou invasifs en laissant au cytopathologiste la possibilité de réserver son diagnostic (P3) ou bien de l'affirmer (P4 ou P5)

En 1973, l'OMS recommande de proposer un diagnostic cytologique plus précis et un diagnostic différentiel entre dysplasies légère, modérée, sévère et carcinome in situ.

En 1988, un comité d'experts à Bethesda publie un protocole codifiant les comptes-rendus cytologiques. Tout compte-rendu de frottis cervico-vaginal doit comporter :

- une appréciation de la qualité du prélèvement : richesse cellulaire, présence de cellules cylindriques et/ou métaplasiques, défaut de fixation. . .
- l'appréciation du caractère général du frottis : maturation cellulaire, inflammation. . .
- la description de tout état pathologique : infectieux, dystrophique, condylomateux, dysplasique ou cancéreux.
- une conclusion confirmant le caractère normal ou pathologique de ce frottis.
- une recommandation éventuelle concernant le suivi de la patiente.

Le comité d'experts de Bethesda recommande l'usage d'un groupement lésionnel en Lésions Intra-épithéliales de Bas Grade ou LSIL (dysplasie légère ou CIN 1) et Lésions Intra-épithéliales de Haut Grade ou HSIL (dysplasie modérée, dysplasie sévère et CIS ou CIN 2 et CIN 3)

Le système de Bethesda a été mis régulièrement à jour, selon l'évolution des connaissances dans le domaine cancérologique du col de l'utérus et selon les besoins des cliniciens et des cytopathologistes. Le demier mis à jour remonte en 2001 et retient 3 éléments : (19,21)

- L'importance de la qualité du prélèvement pour évaluation diagnostique.
- La classification générale des diagnostics par catégories
- Le diagnostic descriptif

Le consensus de Paris Tolbiac en septembre 1991, réunissant des anatomo-cytopathologistes français a fait le point sur les différentes terminologies utilisées.

Ce consensus condamne l'usage des classes de Papanicolaou mais reconnaît globalement le système de Bethesda. Il nuance les termes de lésions intra-épithéliales de bas grade et de haut grade. Ceux-ci peuvent s'appliquer à la cytologie mais n'ont pas de réalité morphologique histologique. Leur intérêt, permettre seulement le regroupement des néoplasies intra-épithéliales quelque soit l'appellation utilisée.

Cette classification:

- reconnaît la place des condylomes, associés ou non aux néoplasies intra-épithéliales.

- ne s'oppose pas à la terminologie des dysplasies et du carcinome in situ de l'OMS ni à celles de néoplasies cervicales intra-épithéliales.

V.2-Les classes de Papanicolaou : (18)

Papanicolaou défricha d'une manière exhaustive la cytologie cervico-vaginale et proposa 5 classes :

Classe I : absence de cellules anormales

Classe II: cytologie atypique sans signe évident de malignité

Classe III : cytologie suggestive, mais non conclusive de malignité

Classe IV: cytologie très suggestive de malignité

Classe V : cytologie conclusive de malignité

V.3-Terminologie de l'OMS(18)

Elle recommande la classification des lésions en :

Dysplasie légère: atteinte du tiers inférieur de la hauteur épithéliale

Dysplasie moyenne : atteinte des 2/3 inférieurs de la hauteur épithéliale

Dysplasie sévère et carcinome in situ : atteinte de la totalité de la hauteur épithéliale

Mais elle est surtout appliquer en Histologie.

V.4-Terminologie de Ralph Richart : (18)

Elle préconise la classification des lésions en :

Néoplasie intra-cervicale de grade I (CIN 1): équivalent de la dysplasie légère

Néoplasie intra-cervicale de grade II (CIN 2) : équivalent à de la dysplasie modérée

Néoplasie intra-cervicale de grade III (CIN 3): équivalent de la dysplasie sévère ou cancer in situ

V.5-Système BETHESDA: (19, 20, 21)

La cytologie du col utérin selon le système Bethesda:

a) Qualité du prélèvement :

Satisfaisant pour l'évaluation

Satisfaisant pour l'évaluation mais limitée (expliquer)

Non satisfaisant pour l'évaluation (expliquer)

b) <u>Diagnostic:</u>

- -Normal
- Modifications cellulaires bénignes :
 - Infection: Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Herpès simplex type 2,
 Actinomycès israelii (22)
 - Modifications réactionnelles : inflammation, atrophie, radiation, stérilet

- Anomalies des cellules épithéliales :

Cellules malpighiennes:

- Atypie malpighienne de signification indéterminée (ASCUS)
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL): HPV/dysplasie légère/CIN 1
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL): dysplasie moyenne / dysplasie sévère /
 CIN 2/CIN 3 / carcinome in situ
- Carcinome malpighien

Cellules glandulaires:

- Atypie glandulaire de signification indéterminée (AGCUS)
- Adénocarcinome endocervical/endométrial/extra-utérin/non précisé (NOS)

V.6-Interprétation du frottis selon le système de Bethesda : (14)

Un frottis non significatif résulte de l'absence de cellules cylindriques et /ou métaplasiques ce qui signifie que la zone de jonction est supposée non prélevée.

Si la présence de cellules endocervicales n'améliore pas forcément la fiabilité et le taux de détection des lésions dysplasiques comme il est recommandé, elle est le témoin d'un prélèvement qui a bien intéressé l'endocol. Le prélèvement de cellules métaplasiques et de mucus signifie que le prélèvement a été fait au niveau et/ ou autour de la jonction squamo-cylindrique.

Le résultat d'un frottis est considéré comme normal s'il est clairement dit dans la conclusion qu'il n'existe pas de cellules dysplasiques ou carcinomateuses ou qu'il n'existe pas de modifications bénignes réactionnelles.

Les modifications bénignes réactionnelles sont représentées par :

- les infections: Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Herpès simplex type 2, Actinomycès israelii (22); Chlamydia trachomatis.
- les inflammations non spécifiques.
- les modifications réactionnelles malpighiennes caractérisées par: un remaniement métaplasique bien différencié ou en voie de différenciation, un remaniement métaplasique peu différencié, une para kératose ou hyper kératose, des dystrophies, des altérations cellulaires imputables au stérilet et/ ou des altérations post-radiques.

Le résultat d'un frottis doit être considéré comme anormal à partir du moment où dans la conclusion sont signalées des anomalies de nature dysplasique.

Lésions de bas et/ou de haut grade selon le système Bethesda (voir en annexe les correspondances)

VI-RAPPELS SUR LA MENOPAUSE (23,24,25)

VI.1-La biologie de la ménopause (24):

VI.1.1-Le cycle menstruel:

Le cycle menstruel est le temps compris entre deux périodes de règles. Il va du premier jour du cycle au premier jour des règles. Il se divise en deux phases à peu près égales séparée par l'ovulation :

- la première phase est la phase de maturation du follicule ovarien, c'est donc la phase folliculaire.
 L'ovaire prépare l'ovulation et produit des oestrogènes.
- la deuxième phase est la phase de libération de l'ovule et de sa transformation en corps jaune pour secréter les oestrogènes et la progestérone : c'est la phase lutéale.

Chez la femme, les organes génitaux fonctionnent de façon cyclique de la puberté à la ménopause. La durée moyenne du cycle menstruel est de 28 jours plus ou moins 3 jours mais chez certaines femmes, il peut être plus long ou plus court de quelques jours. Il est le résultat des interactions entre le cerveau et les ovaires par l'intermédiaire des médiateurs chimiques que sont les hormones. La sécrétion de ces hormones est sous la dépendance de l'hypothalamus mais surtout de l'antéhypophyse qui produit la FSH ou follicule stimulating hormon. Cette dernière va stimuler la croissance des follicules ovariens qui vont secréter des oestrogènes en particulier l'œstradiol.

Les oestrogènes provoquent un épaississement de la muqueuse de l'utérus ou endomètre. La secrétion augmente pendant la première moitié du cycle et atteint son pic au 14è jour. Le follicule ovarien se rompt alors et libère l'ovule : c'est l'ovulation.

Le reste du follicule ovarien subit des transformations pour devenir le corps jaune. Celui-ci secrète des oestrogènes mais aussi de la progestérone. Sous l'action de cette double production d'hormones, l'endomètre se prépare à recevoir un ovule fécondé. S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune dégénère et la chute du taux des oestrogènes et progestérone entraîne la désagrégation de la muqueuse utérine qui avait subi au préalable diverses modifications telles le développement des artères spiralées dans le chorion cytogène, l'œdème de ce chorion cytogène qui sera résorbé par les artérioles spiralées. Ces artérioles vont se tasser comme des ressorts, il s'ensuit une nécrose ischémique des 4/5 superficiels de la muqueuse utérine et une nécrose des parois vasculaires. C'est le substratum du phénomène hémorragique de la menstruation. Un nouveau cycle va recommencer.

VI.1.2-Les hormones sexuelles :

Les oestrogènes exercent de nombreuses et importantes actions au niveau des organes génitaux, ce sont les hormones de la féminité : ils stimulent la croissance de l'utérus, du vagin ainsi que le développement des seins en favorisant la prolifération canalaire, en produisant des cellules adipeuses et en agissant sur le développement du tissu conjonctif interlobaire et interlobulaire.

Au niveau du col utérin, ils entraînent la fluidification du mucus cervical vers le milieu du cycle. De plus, ils ont un effet bénéfique sur les muscles et la solidité des os, ils favorisent la production du bon cholestérol et protègeraient ainsi le cœur et les vaisseaux et ont également des effets positifs sur la peau en retardant le vieillissement cutané précoce et sur le cerveau en évitant la survenue d'une maladie d'Alzheimer.

La progestérone est avant tout l'hormone de la grossesse, elle favorise la nidation de l'œuf fécondé. Elle stimule également la croissance des seins en agissant sur les acini et produit une légère augmentation de la température du corps, lors de la deuxième partie du cycle.

L'hormone follicule-stimulante ou FSH stimule la croissance du follicule mais n'induit pas la sécrétion d'œstrogènes.

L'hormone lutéinisante ou LH agit sur un ovaire préalablement préparé par la FSH, provoquant la sécrétion folliculaire, l'ovulation et la lutéinisation du follicule.

VI.1.3-La ménopause :

La ménopause comprend deux périodes : la périménopause et la post-ménopause ou la ménopause confirmée.

La périménopause correspond à l'arrêt par à-coups de l'activité des ovaires c'est à dire la production d'ovules et la sécrétion d'hormones, constituant ainsi une période de transition.

Schématiquement, la périménopause comporte deux périodes :

- d'abord une période de 4 à 5 années survenant en moyenne vers 45 ans présentant beaucoup de variabilité selon les femmes, précédant l'arrêt des règles.
 Durant cette période, le cycle menstruel subit des modifications soit dans le sens d'un raccourcissement, soit d'un allongement. L'arrivée des règles devient imprévisible, elles peuvent aussi varier en durée et en abondance.
- enfin on retrouve une période de 12 mois qui suit les dernières règles.

La périménopause est souvent une période inconfortable du fait des désordres hormonaux qui vont induire d'éventuels troubles :

- la durée du cycle devient irrégulière : parfois trop courte ou trop longue ou alternant les deux ; parfois les règles tardent à arriver. Dans certains cas, les retards des règles aboutissent à l'absence d'un ou plusieurs cycles complets.
- les règles elles-mêmes sont modifiées : elles peuvent être moins abondantes, durer moins longtemps ou au contraire, elles peuvent augmenter d'abondance et devenir hémorragiques accompagnées parfois de caillots.

Ces modifications du cycle peuvent être à l'origine de différents troubles : fréquemment on observe le syndrome prémenstruel, désagréments habituellement ressentis dans la période qui précède les règles, caractérisés par :

- une tension plus ou moins douloureuse des seins ou mastodynies.
- un léger ballonnement abdominal.
- des doigts boudinés.
- les chevilles gonflées le soir.
- des céphalées.

Sur le plan psychologique, le déséquilibre hormonal peut entraîner une angoisse, une irritabilité, une agressivité et même une tendance dépressive. Joies et peines peuvent être vécues de façon désordonnée et exagérée.

L'apparition de bouffées de chaleur est fréquente mais elles évoluent de façon anarchique sans périodicité nette. Elles se manifestent par une brusque sensation de chaleur en particulier du torse et du visage, accompagnée d'une rougeur de la peau et de sueurs. Brèves, elles surviennent de jour comme de nuit.

La fatigue est physique mais s'accompagne, dans certains cas d'une certaine lassitude morale.

L'insomnie est souvent liée à la survenue de bouffées de chaleur nocturnes.

Ainsi la périménopause est une suite désordonnée de ces différents épisodes survenant de plus en plus fréquemment correspondant à des épisodes d'insuffisance ostrogénique au fur et à mesure que l'on s'approche de la ménopause proprement dite.

La ménopause confirmée :

Par convention, on entend par ménopause la période qui commence environ une année après les dernières règles. Elle va durer jusqu'à la fin de la vie.

L'absence de sécrétion des hormones sexuelles féminines (oestrogènes et progestérone) entraînent rapidement des modifications au niveau des organes qui étaient sous leur influence tel que l'appareil génital, la vessie, la peau...

La ménopause n'est pas une maladie. Il s'agit d'un processus physiologique normal qui marque la fin de la période féconde. Elle est caractérisée par la disparition définitive des règles.

Le manque d'hormones et le vieillissement normal de l'organisme risquent de se confondre et de provoquer des manifestations gênantes (bouffées de chaleur, irritabilité, sécheresse de la peau...) et des répercussions à long terme sur la santé (ostéoporose, risques cardio-vasculaires, vieillissement cérébral). Comme il n'existe pas de ménopause « standard » chaque femme constitue un cas particulier et doit être conseillée individuellement.

L'âge moyen de la ménopause est actuellement en Europe de 50 ans environ. Dans certains nombres de cas, rares (de 1 à 4 % de la population) les règles s'arrêtent avant 40 ans, on parle alors de ménopause précoce. Elle est le plus souvent sans cause apparente et présente un certain caractère familial. Les signes cliniques sont identiques à ceux de la ménopause habituelle. (24)

Parmi les facteurs qui semblent avoir une influence sur l'apparition de la ménopause précoce, on retrouve le climat, la race et l'hérédité. Le tabagisme avancerait sa survenue d'environ 18 mois. Parfois la ménopause ne s'installe qu'après 55 ans, il s'agit alors de ménopause tardive. Les facteurs favorisants sont la multiparité et l'alcoolisme. Mais ni l'âge de la puberté, ni la prise de contraceptifs oraux n'influent sur l'âge de survenue de la ménopause.(24)

VI.1.4-Le diagnostic de la ménopause

Le diagnostic de la ménopause est essentiellement clinique. Il se pose devant :

- la durée de la périménopause.
- la durée de l'aménorrhée.
- l'âge de la femme et l'âge de survenue de la ménopause dans la famille.
- et l'existence des signes cliniques comme les bouffées de chaleur qui sont stables et marquées. Dans certains cas, il existe des céphalées, des palpitations, des paresthésies, des crampes, des vertiges voire des étourdissements. En cas de doute, un dosage hormonal peut être demandé. Toutefois, il n'est que la



traduction du statut hormonal du sujet à un moment donné. Cependant un taux élevé de FSH et un taux bas d'æstradiol plaident en faveur de la ménopause.

Ainsi plusieurs circonstances peuvent être envisagées :

- Dans la plupart des cas il s'agit de femme de 45 à 55 ans, présentant une aménorrhée de plusieurs mois, apparue subitement ou succédant le plus souvent à plusieurs mois de cycles irréguliers. Elle est accompagnée de bouffées de chaleur et éventuellement de quelques autres symptômes désagréables qui prônent en faveur de la ménopause. Le diagnostic de la ménopause est alors très probable. Les dosages hormonaux sont inutiles mais avant de débuter le traitement hormonal substitutif, il faut s'assurer que les ovaires ne sécrètent plus d'œstrogènes. Pour ce faire, on prescrit de la progestérone 10 jours par mois durant 3 mois. Si avec la progestérone, les règles ne reviennent pas pendant 3 mois, la ménopause est réelle.
- Si la femme a subi une hystérectomie, le symptôme principal qui peut faire suspecter la ménopause manque : les bouffées de chaleur peuvent alors débuter longtemps avant la ménopause. Ce cas constitue une indication du bilan hormonal. Un taux de FSH et un taux d'œstradiol bas permettent d'affirmer la ménopause.
- La femme est sous contraceptif oral : si on ne retrouve pas la notion de ménopause précoce dans la famille, l'arrêt des contraceptifs est conseillé vers 48-50ans afin de dépister l'installation de la ménopause. En effet, sous contraceptifs oraux, il n'existe pas de symptômes faisant suspecter une ménopause. Plusieurs modalités sont possibles :
 - la plus simple consiste à arrêter la pilule et d'observer la survenue des règles après 1 mois.
 - dans ce cas, on peut s'aider du bilan hormonal qui sera fait 7 jours après l'arrêt de la pilule. Il est toujours préférable vers 50 ans d'arrêter la pilule qui contient de l'éthinyl-oestradiol. Il vaut mieux passer au traitement hormonal substitutif à temps voulu car il contient des oestrogènes naturels. Cette différence ne se voit pas sur la qualité de vie mais est moins nocive sur le plan métabolique cardio-vasculaire. En fait le diagnostic se fait de façon rétrospective.(23, 25)

Il s'agit d'une étude rétrospective des frottis cervico-vaginaux des femmes ménopausées réalisées sur 8 années, de 1993 à 2000, au laboratoire de Cytologie du Centre Hospitalo-Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona Ampefiloha Antananarivo.

Deuxième partie : MATERIELS ET METHODES

I-Les patients :

I.1-Critères d'inclusion:

Les femmes qui sont incluses dans notre étude présentent une aménorrhée de plus de un an et leurs frottis doivent satisfaire les critères d'interprétation préconisés par le système de Bethesda c'est-à- dire une richesse en cellules, une présence de cellules endocervicales et/ ou de cellules en métaplasie malpighienne.

I.2-Critères d'exclusion:

Nous avons exclu les femmes qui présentent une ménopause artificielle d'origine chirurgicale, radiothérapique ou médicamenteuse ; celles dont la date des dernières règles est imprécise sans notion de ménopause avérée et celles dont les critères d'interprétation préconisés par le système de Bethesda ne sont pas satisfaisants.

I.3-Les paramètres à étudier :

- l'âge
- les types cytologiques de frottis cervico-vaginaux
- les anomalies cytologiques
- les flores

II-Les méthodes:

II.1-Technique de coloration : (11)

La technique de coloration utilisée est celle de Papanicolaou.

Elle consiste dans un premier temps à fixer les lames avec de la laque ou de l'alcool éther auquel cas on ne laisse sécher.

Après fixation convenable, les lames passent successivement dans des bacs contenant :

- Alcool 70° (quelques secondes)
- Alcool 50° (quelques secondes)
- Eau courante (quelques secondes)
- Hématoxyline de Harris (5 mn)
- Eau courante (1 mn)
- Alcool ammoniacal (1 mn)
- Alcool 70° (quelques secondes)
- Alcool 70° (quelques secondes)

- Alcool 80° (quelques secondes)
- Alcool 95° (quelques secondes)
- OG 6 (5 mn)
- Alcool 95° (quelques secondes)
- Alcool 95° (quelques secondes)
- EA 50 (5 mn)
- Alcool 95° (quelques secondes)
- Alcool 95° (quelques secondes)
- Alcool 100° (quelques secondes)
- Toluène (quelques secondes)
- Montage au baume de Canada ou à l' EUKITT®.

Les noyaux seront alors colorés en bleu et le cytoplasme en bleu-vert, rose ou jaune-orangé.

II.2-Le système de Bethesda: (19, 21)

Il s'agit d'une classification que l'Institut National du Cancer a développée en 1988 et qui a été remise à jour en 2001. Ce système offre une standardisation du lexique utilisé en cytopathologie cervicale et, surtout, offre une meilleure communication entre la cytologie et la clinique.

L'idée générale retient trois éléments :

- 1- l'importance de la qualité du prélèvement pour l'évaluation diagnostique.
- 2- une classification générale des diagnostics par catégorie.
- 3- un diagnostic descriptif.

Dans ce système, le compte-rendu conclusif comporte le diagnostic des lésions en tenant compte des antécédents et des renseignements cliniques. Il doit indiquer une des mentions « frottis ininterprétable » ou « interprétable » ou « dont l'interprétation est limitée par... ». Ces trois catégories reposent sur des critères clairement définis qui incluent l'appréciation de la cellularité, de l'inflammation, de l'hémorragie ou d'une cytolyse pouvant gêner l'analyse des cellules, mais aussi la qualité technique du prélèvement effectué.

II-2-1- Qualité du prélèvement :

a) Frottis interprétable :

Ceci inclut:

- un étiquetage et une identification appropriés des prélèvements ;
- des renseignements cliniques complets ;
- un nombre suffisant de cellules épithéliales malpighiennes bien conservées et analysables couvrant plus de 10 % de la surface de la lame (= interprétation technique);
- des éléments en nombre suffisant provenant de l'endocol ou de la zone de jonction (chez une patiente ayant un col utérin). Ceci signifie la présence au minimum de 2 amas de cellules bien conservées, endocervicales et/ou en métaplasie malpighienne, chaque amas étant composé, pour le moins de 5 cellules.

b) Frottis interprétable mais limité par :

Ceci indique que l'échantillon offre des informations utiles. Cependant, son interprétation peut être compromise. L'échantillon est « satisfaisant, interprétable mais limité par » dans les conditions suivantes :

- absence de renseignements cliniques pertinents (âge et date des dernières règles au minimum, toute autre information clinique appropriée);
- une hémorragie, une inflammation, un étalement épais, une fixation insuffisante, des artéfacts de fixation, un contaminant qui empêche l'interprétation d'environ 50 à 75 % des cellules épithéliales;
- l'absence de cellules endocervicales et/ ou en métaplasie malpighienne.
 - c) Frottis ininterprétable :

Ceci indique que l'échantillon n'est pas adapté à la détection d'anomalies épithéliales cervicales. Il est donc ininterprétable dans les conditions suivantes :

- absence d'identification du patient sur l'échantillon et/ou sur la feuille de demande d'examen ;
- lame(s) techniquement inacceptable(s): lame(s) cassée(s) et ne pouvant pas être réparée(s);
- composante épithéliale malpighienne insuffisante (cellules épithéliales malpigiennes bien conservées et analysables couvrant moins de 10 % de la surface de la lame);
- une hémorragie, une inflammation, un étalement épais, une fixation insuffisante, des artéfacts de fixation, un contaminant qui empêchent l'interprétation de 75 % ou plus de cellules épithéliales.

II-2-2-Catégories:

Il s'agit d'une classification générale des diagnostics :

- dans les limites de la norme ;
- modifications cellulaires bénignes ;
- anomalies des cellules épithéliales.

II-2-3- Diagnostic descriptif:

Selon le système de Bethesda le frottis peut être :

- normal ou bien présenter des modifications ou des anomalies ;

Les modifications sont :

 des modifications cellulaires bénignes induites par les infections et des modifications réactionnelles secondaires à une inflammation, une atrophie, une radiation et à un dispositif intra-utérin.

Les anomalies peuvent concerner les cellules épithéliales ou les cellules glandulaires :

- les anomalies des cellules épithéliales malpighiennes représentées par :
 - l'atypie malpighienne de signification indéterminée ou ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance);
 - la lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou LSIL (Low Squamous Intraepithelial Lesion);
 - la lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade ou HSIL (High Squamous Intraepithelial Lesion);
 - le carcinome malpighien.
- les anomalies des cellules glandulaires comprenant :
 - l'atypie glandulaire de signification indéterminée ou AGCUS (Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance);
 - l'adénocarcinome

Le système de Bethesda classe ainsi les frottis en :

- frottis normaux ;
- frottis à anomalies cytologiques ;
- frottis dystrophiques.

Par rapport à l'âge les frottis considérés comme normaux sont de type dense, intermédiaire, pré-atrophique et atrophique.

Sont considérés comme dystrophique les frottis présentant des modifications cellulaires en rapport avec des inflammations; avec des circonstances cliniques physiologiques comme la grossesse, la ménopause ou les traitements hormonaux; avec des traitements hormonaux ou des agents physiques.

Sont considérés comme avec anomalies cytologiques, tout frottis présentant des anomalies cellulaires malpighiennes ou glandulaires autres que les modifications dystrophiques.

Ils présentent une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou LSIL, ou une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade ou HSIL ou un carcinome malpighien.

La flore de Döderlein a été estimée suivant un système de croix :

++ à +++ pour le normal;

+ pour le diminué;

0 pour l'absence de flore.

Dans notre étude, il est remarqué qu'avant 1999, les frottis étaient classés selon la classification de Papanicolaou, à partir de cette année les frottis sont interprétés selon le système de Bethesda. Ce qui nous a conduit à uniformiser les résultats en traduisant les résultats selon Papanicolaou en Bethesda.

II-3 -Les principes du prélèvement :

Qu'est-ce qu'un frottis ? (13)

Le frottis est un étalement sur une lame de verre d'un prélèvement biologique qui peut être du sang, des liquides de ponction ou des produits de grattage en vue d'étude microscopique des éléments cellulaires qu'il contient.

Pour le frottis cervico-vaginal, il s'agit d'un produit de grattage de l'endocol et de l'exocol qui est étalé sur la lame en une fine couche homogène et fixé aussi vite que possible.

II-3-1-Matériels nécessaires aux prélèvements : (10)

On utilise le cytobrosse : c'est une brosse de forme particulière permettant d'échantillonner à la fois l'endocol et l'exocol. On réalise environ 2 à 3 tours sur le col qui représentent environ 5 mouvements de rotation, à effectuer dans le sens d'une aiguille d'une montre. Les poils centraux sont introduits assez profondément dans le canal endocervical, pour permettre, aux poils latéraux plus courts d'entrer, en contact étroit avec la région exocervicale.

Faute de cytobrosse, on peut utiliser la spatule d'Ayre (de préférence avec son côté bifide en réalisant une rotation complète de la spatule) pour prélever au niveau du pourtour de l'orifice externe et l'écouvillon pour le prélèvement de l'endocol. L'étalement se fait sur 2 lames (une pour l'exocol et une autre pour l'endocol). Le frottis sera fixé par un spray du type laque, à vaporiser à 20 à 25 cm de la lame.

II-3-2- La pose du spéculum : principe du geste : (14)

- la patiente installée en position gynécologique, fesses au ras du bord de la table d'examen.
- à l'aide du pouce et de l'index d'une main, écarter les grandes lèvres vulvaires
- introduire le spéculum non lubrifié (valves verticales et fermées) en bas et en arrière en prenant appui sur la face vaginale postérieure
- lorsque le spéculum est introduit à mi-valve, tourner à l'horizontale
- commencer à ouvrir les valves pour visualiser le col
- le col aperçu, achever l'introduction en augmentant progressivement l'ouverture des valves qui vont se placer dans les culs de sacs vaginaux antérieur et postérieur.

II-3-3- Conditions de prélèvement d'un frottis du col de l'utérus :

Le frottis doit être effectué: (14)

- à distance des rapports sexuels (environ 48 heures)
- en dehors de thérapeutique locale
- en dehors d'épisodes infectieux aigus
- avant toute application sur le col

Ces états sont à l'origine de réaction inflammatoire pouvant gêner l'interprétation du frottis mais aussi fausser les index hormonaux.(15)

- en dehors des périodes menstruelles car les cellules sanguines vont gêner la lecture et l'interprétation du frottis.
- Au besoin après traitement oestrogénique chez la femme ménopausée. En effet l'atrophie de la muqueuse cervico-vaginale est hormono-dépendante et réversible. Elle peut donc être facilement corrigée par une préparation oestrogénique préalable suffisante. Sinon le frottis est plus difficile à réaliser et entraîne volontiers des saignements. Il peut être plus difficile à interpréter et ne renferme pas de cellules représentatives de la zone de jonction, à cause de l'ascension de celle-ci dans le canal endocervical. (16)

Le prélèvement au niveau du cul de sac postérieur n'est plus nécessaire. Actuellement, ce prélèvement qui se fait à l'union du 1/5 interne et 4/5 externe du vagin pour évaluation hormonale n'a aucun intérêt avant la ménopause, chez les femmes sous contraceptifs. Ce prélèvement reste utile chez les femmes ménopausées

sans traitement substitutif pour évaluer le degré d'imprégnation hormonale en fonction de la maturation de l'épithélium et dépister parfois un cancer endométrial. (14)

Comme la zone de jonction ou de transformation est le siège privilégié des infections à Papillomavirus humains et de ce fait des lésions en occurrence précancéreuse ou dysplasique, il faut pratiquer 2 prélèvements à son niveau et au niveau de l'endocol.

Le prélèvement endocervical permet de dépister les lésions de l'épithélium glandulaire (néoplasies glandulaires épithéliales ou dysplasies glandulaires) et les lésions malpighiennes haut situées dans l'endocol (surtout chez les patientes ménopausées) Il est donc nécessaire également de vérifier l'intégrité de l'exocol, du vagin car cette infection est multicentrique.

II-3-4-Le prélèvement proprement dit :

Le prélèvement se fera en deux temps, au niveau de l'exocol et au niveau de l'endocol

-Au niveau de l'exocol il se fait à l'aide d'une spatule d'Ayre en bois à extrémité bifide qui reste le meilleur outil de prélèvement de la zone de jonction qu'on balaie toujours dans le même sens. La coexistence sur le frottis de cellules malpighiennes, de cellules cylindriques et /ou de cellules métaplasiques, attestera que la jonction a bien été prélevée.

Le prélèvement doit être étalé uniformément sur une lame. Il est fixé immédiatement avec le spray à vaporiser à 20-25cm de la lame pour éviter la dispersion des cellules.

-Le prélèvement de l'endocol peut se faire à l'aide d'un écouvillon en coton humecté de sérum physiologique, qui permet un accès de 1 cm de profondeur environ. Il est étalé en déroulant uniformément le coton sur la lame et fixé immédiatement.

Mais le meilleur est le Cytobrush surtout si la jonction n'est pas visible ou si l'orifice cervical est sténosé. (14)

II-3-5- La fiche de renseignement :

Cette fiche doit être jointe aux prélèvements. Elle mentionne les éléments nécessaires à l'identification de la patiente (nom, prénom, âge, adresse), la date des règles, les antécédents gynécologiques récents ou anciens (conisation, résection, laser, hystérectomie...) les traitements en cours (contraception orale et sa nature, dispositif intra-utérin et son type, traitement substitutif et son type...) enfin les références des derniers examens si la patiente est déjà suivie. (14)

II.4 - Analyse statistique :

Le logiciel Epi Info a été utilisé pour les traitements informatiques des données issues de cette étude. Onze(11) variables sont répertoriés.

Ce sont:

- l'âge de la patiente
- le motif de consultation
- la gestité
- la parité
- l'avortement
- l'âge de survenue de la ménopause
- les profils cytologiques
- les flores
- les anomalies cytologiques
- la contraception
- le THS

Voici quelques définitions des termes statistiques utilisés : (26)

- Médiane d'une variable statistique est la valeur de cette variable qui partage les individus, supposés rangés par ordre de valeur croissante (ou décroissante) de la variable, en deux effectifs égaux.
- Mode d'une variable statistique est la valeur qui correspond au maximum du diagramme différentiel(diagramme en bâtons ou histogramme suivant le cas). Le mode est ainsi le valeur la plus fréquente de la variable statistique. On dit aussi valeur dominante. Si la variable est continue, on ne peut que définir la classe modale qui correspond au maximum de la fréquence moyenne par unité d'amplitude.
- On appelle moyenne d'une série statistique le quotient de la somme des valeurs par le nombre de ces valeurs
- On appelle variance la moyenne des carrés des écarts à la moyenne
- On appelle écart-type la racine carrée de la variance

Il s'agit d'une étude rétrospective durant une période de huit années allant de 1993 à 2000.

Sur les 1131 frottis réalisés au cours de cette période, seuls 140 cas sont retenus.

991 cas sont exclus car il s'agit de femmes non ménopausées, avec des cycles irréguliers ou des jeunes femmes en pleine période d'activité génitale présentant un problème de stérilité et/ou d'infertilité.

Les traitements informatiques des données par le logiciel Epi Info ont montré que les résultats sont non significatifs. Ainsi notre étude sera une étude descriptive des variables retenues.

Troisième partie : RESULTATS

I- AGE DE LA PATIENTE :

Tableau 1 : Répartition par tranches d'age

Ages	<40 [4	0;44][45	; 49][50;	;54][55;5	9][60;6	4][65;6	9][70	;74][75;7	9]>80
Nombr	e1 1	12	42	32	20	19	7	5	1
%	0,7 0,	7 8,6	30	22,8	14,3	13,6	5	3,5	0,7

La variable « âge de la patiente » peut être représentée par le résumé statistique suivant :

-Minimum : 38 ans

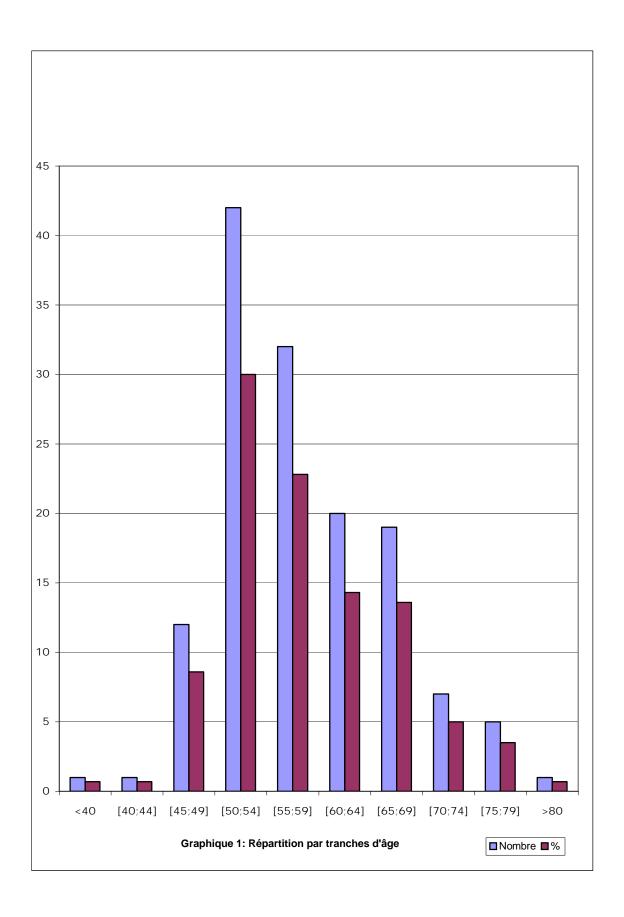
-Maximum : 84 ans

-Moyenne: 57,8 ans

-Médiane : 55, 5 ans

-Mode : 50 ans

-Ecart-type : 8,211



II- MOTIFS DE CONSULTATION:

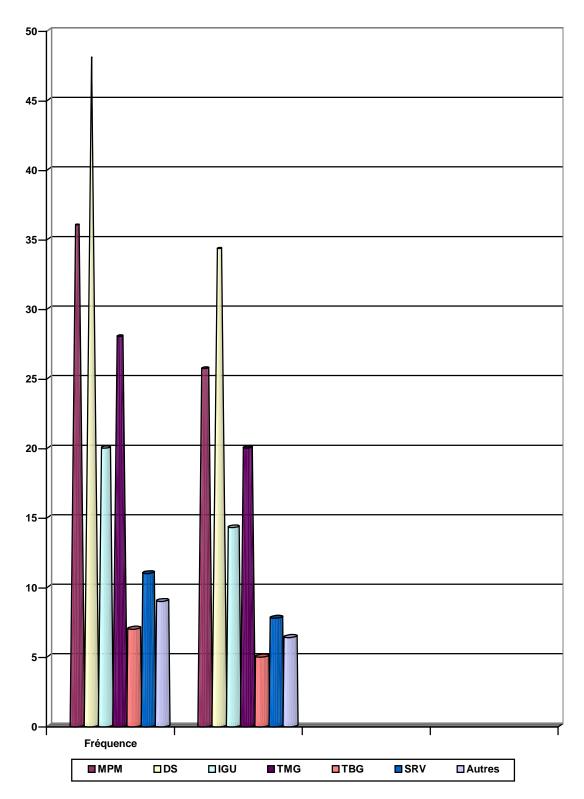
Les divers motifs de consultation ont été regroupés en :

- métrorragie post-ménopausique (MPM)
- dépistage systématique (DS)
- infection génito-urinaire (IGU)
- tumeur maligne gynécologique (TMG)
- tumeur bénigne génitale (TBG)
- surveillance thérapeutique (SRV)
- autres

Tableau 2 : Les motifs de consultation des femmes ménopausées

Motifs de consultation	Fréquence	Pourcentage (%)
Métrorragie post-ménopausique	36	25,7
Dépistage systématique	48	34,3
Infections génite urinaires	D-20	14,3
Tumeur maligne gynécologique	28	20
Tumeur bénigne génitale	7	5
Surveillance	11	7,8
Autres	9	6,4

Le dépistage systématique est le motif de consultation le plus courant (34,3 %) suivi de près par la métrorragie post-ménopausique (25,7 %).



Graphe 2: Les motifs de consultation

III- RELATION ENTRE LES MOTIFS DE CONSULTATION LES PLUS FREQUENTS ET LES ANOMALIES CELLULAIRES EPITHELIALES SELON LA CLASSIFICATION DE BETHESDA :

Tableau 3: Les motifs de consultation et les anomalies cellulaires épithéliales observées

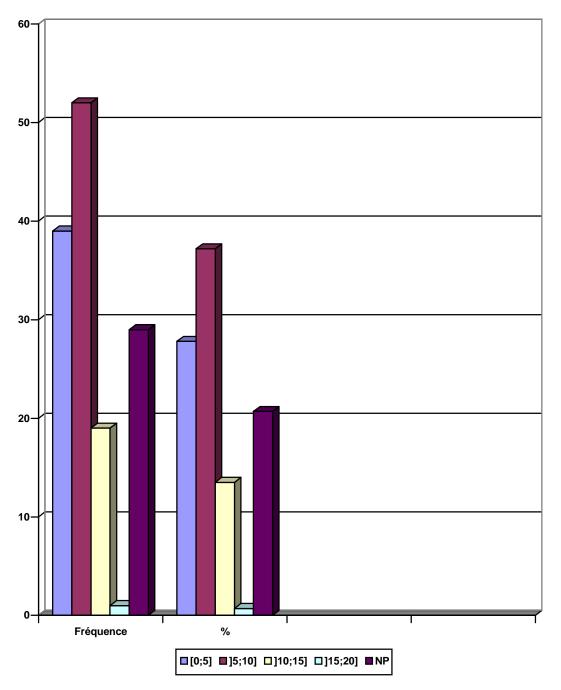
Motifs de consultation	LSIL	HSIL	CM
Métrorragie po ménopausique	ost-6	7	3
Dépistage systématique	7	4	3
Tumeur malig gynécologique	gne ₃	6	5

IV- REPARTITION SELON LA GESTITE

La classe modale de la variable «gestité » est l'intervalle] 5 ; 10] = 52

Tableau 4: Femmes ménopausées et gestité

Nombre	Fréquence	%
[0;5]	39	27,8
]5;10]	52	37,2
]10;15]	19	13,5
]15;20]	1	0,7
Non précisé	29	20,7



Graphe3 : Gestité

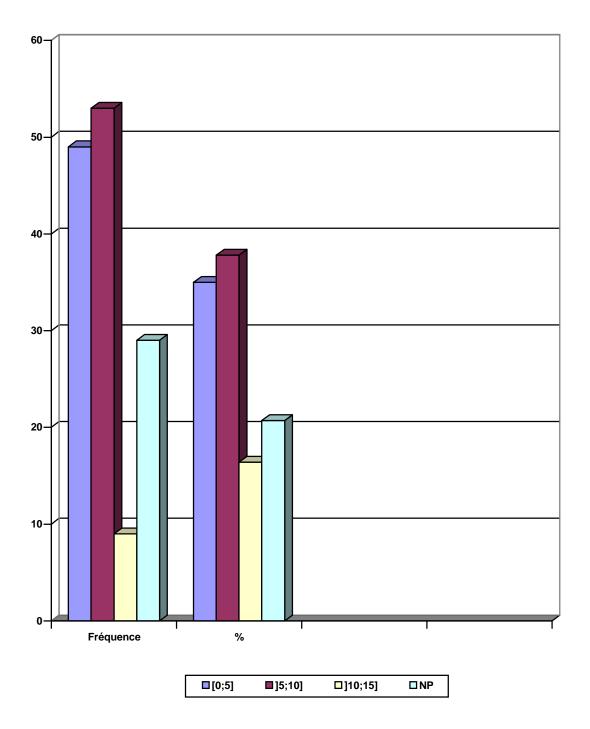


V- REPARTITION SELON LA PARITE:

Tableau 5: Femmes ménopausées et parité

Nombre parité	Fréquence	%
[0;5]	49	35
]5;10]	53	37,8
]10;15]	9	16,4
Non précisée	29	20,7

La classe modale de la variable « parité » est l'intervalle] 5 ; 10] = 53



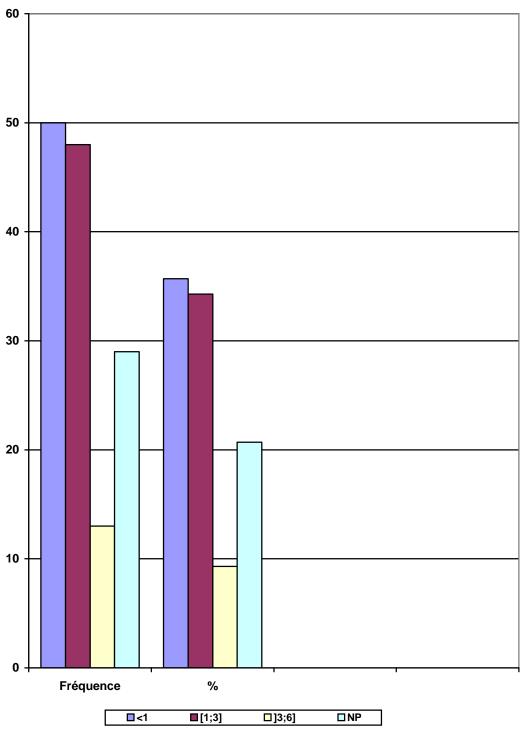
Graphe 4 : Parité

VI- REPARTITION SUIVANT L'AVORTEMENT :

Tableau 6: Femmes ménopausées et avortement

Nombre d'avortement	Fréquence	%
<1	50	35,7
]1;3]	48	34,3
]3;6]	13	9,3
Non précisé	29	20,7

50 femmes soit 35,7% des patientes n'ont aucun antécédent d'avortement.



Graphe 5 : Répartition selon l'avortement

VII- AGE DE SURVENUE DE LA MENOPAUSE :

La variable « âge de survenue de la ménopause » peut être représenté par le résumé statistique suivant :

- minimum : 37 ans

- maximum: 60 ans

- moyenne : 51,6 ans

- médiane : 50 ans

- mode : 50 ans

La ménopause précoce est définie par une aménorrhée survenue avant l'âge de 40 ans. (27,28)

Dans notre étude, nous observons 5 cas de ménopause précoce dont :

- 3 à 37 ans soit 2,1 % des cas.
- 1 à 38 ans soit 0,7 % des cas.
- 1 à 39 ans soit 0,7 % des cas.

La ménopause tardive n'est définie par l'arrêt des règles qu'après l'âge de 55 ans. (23, 27)

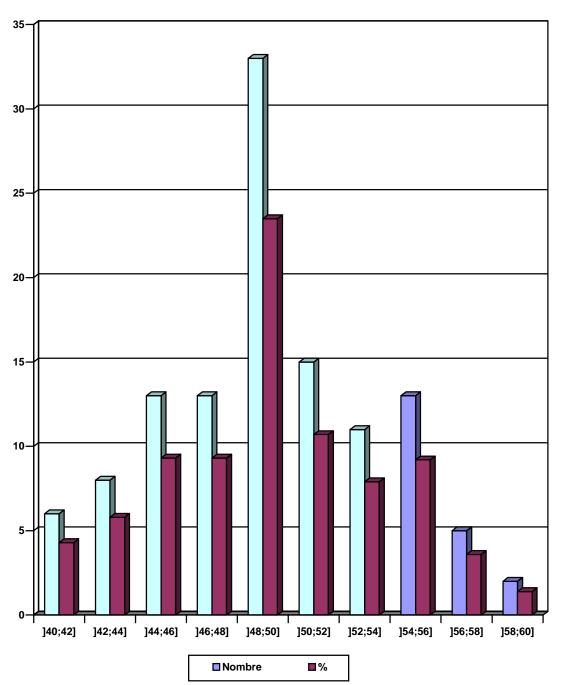
46 femmes, soit 32,9 % n'ont pas précisé l'âge de survenue de leur ménopause,

20 femmes, soit 14,2 % présentent une ménopause tardive.

Le tableau ci-dessous représente les cas de ménopause survenue normalement et les cas de ménopause tardive avec sa courbe représentative.

Tableau 7: Ménopause - Ménopause tardive

Ages]40;4	12]]42;4	4]]44;4	l6]]46;4	18]]48;5	0]]50;52	2]]52;5	4]]54;5	6]]56;5	8]]58;60
Nombre	6	8	13	13	33	15	11	13	5	2
⁰ / ₀	4,3	5,8	9,3	9,3	23,5	10,7	7,9	9,2	3,6	1,4



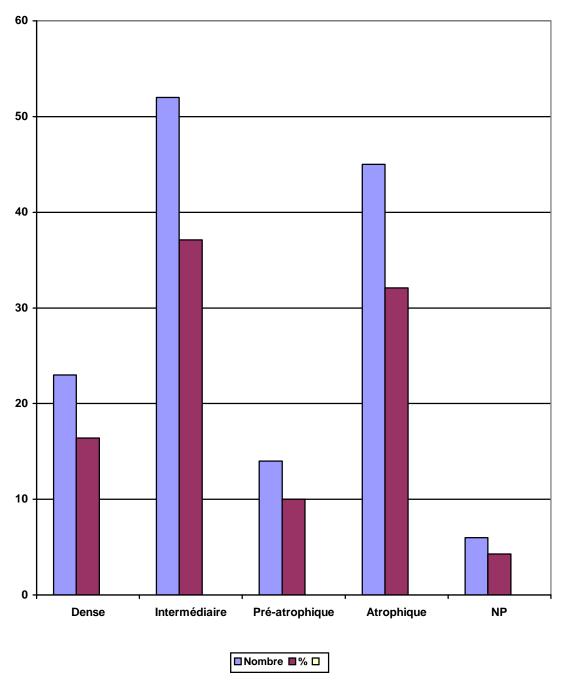
Graphe 6 : Ménopause - Ménopause tardive

VIII- PROFILS CYTOLOGIQUES:

Tableau 8 : Classification cytologique des frottis cervico-vaginaux

Type	Dense	Intermédiaire	Pré-atrophique	Atrophique	Non précisé
Nombre	23	52	14	45	6
%	16,4	37,1	10	32,1	4,3

Les frottis de type « intermédiaire » qui représentent 37,1 % des cas prédominent viennent ensuite les frottis de type « atrophique », 32,1 % des cas.

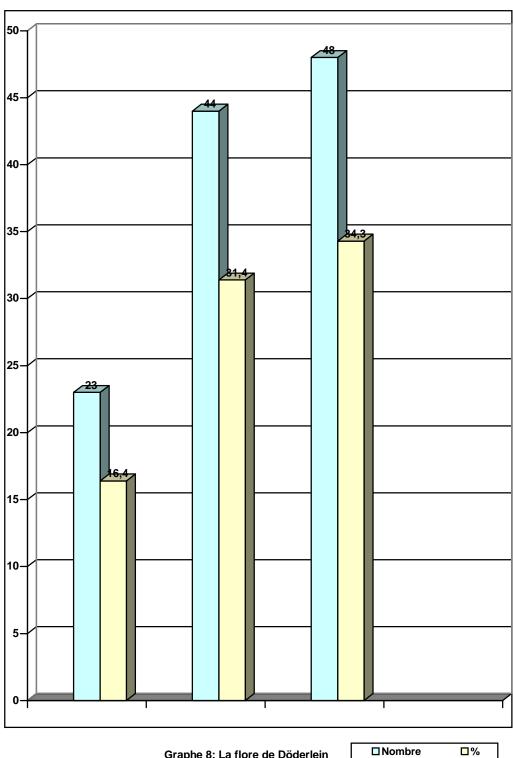


Graphe 7: Répartition suivant les aspects cytologiques normaux des frottis

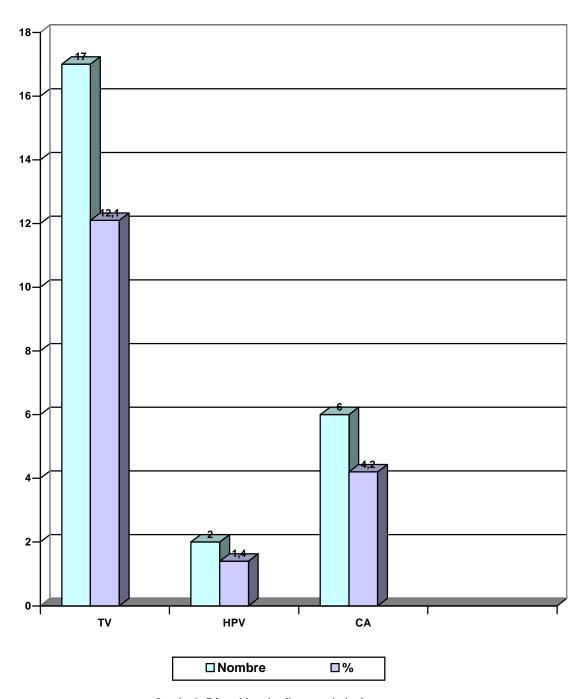
IX- FLORES:

Tableau 9: Les types de flore observées

Types de flore	Döderleii	Döderlein				CA
	Normal	Diminué	Absent			
Nombre	23	44	48	17	2	6
%	16,4	31,4	34,3	12,1	1,4	4,2



Graphe 8: La flore de Döderlein



Graphe 9: Répartition des flores pathologiques

X- ANOMALIES CYTOLOGIQUES OBSERVEES:

IX-1- ANOMALIES CYTOLOGIQUES

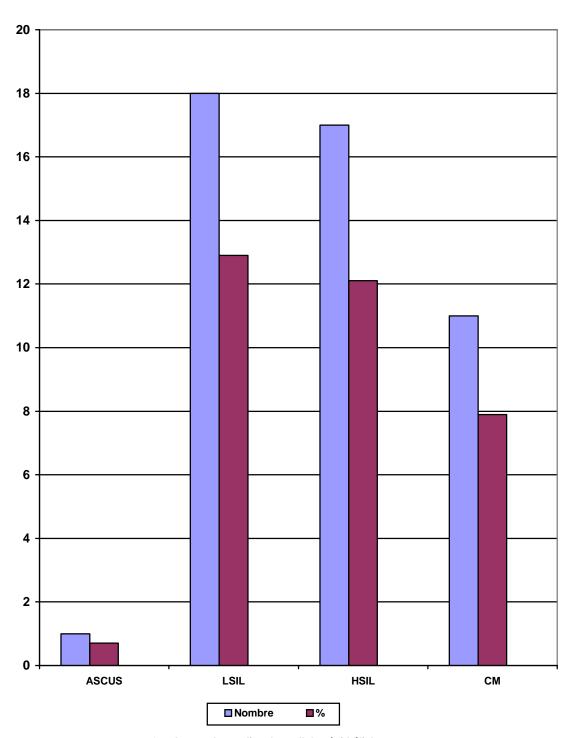
Tableau 10 : Les aspects cytologiques observés

		Inflammati	Inflammation					
	Normal	/	LSIL	HSIL	CM	Autres		
		infection						
Nombre	34	54	18	17	11	13		
<u>%</u>	24,3	38,6	12,9	12,1	7,9	9,3		

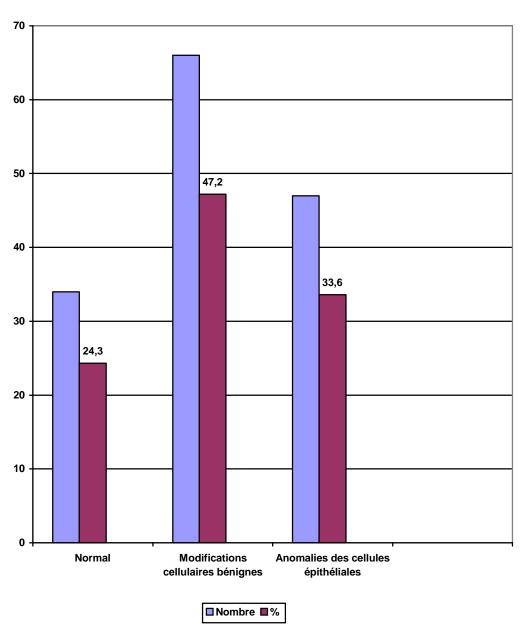
IX-2- CLASSIFICATION DES ANOMALIES CYTOLOGIQUES SELON LE SYSTEME DE BETHESDA

Tableau 11 : Classification des frottis selon le système de Bethesda

	Norm al	Modifications bénignes (Dystrophie)		cellulaires	Anomalies des cellules épithéliales					es
		Inflammati on /Infection	Atroph ie	Radiatio n	ASCU S	LSI L	HSI L	C M	AGCU S	AD K
Nombr e	34	54	9	3	1	18	17	11	00	00
%	24,3	38,6	6,5	2,1	0 ,7	12,9	12,1	7,9	00	00



Graphe 10 : Anomalies des cellules épithéliales



Graphe 11: Les frottis selon le système de Bethesda

XI- CONTRACEPTION:

Sur les 140 femmes de notre étude, seules 11 femmes soit 7,9 % des cas étaient sous contraceptif et les 129 femmes restantes n'en ont jamais pris.

XII- TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF OU THS:

Aucune femme n'a été sous THS.

Il s'agit d'une étude rétrospective faite de 1993 à 2000 au Laboratoire de Cytogénétique du CHUA/ Joseph Ravoahangy Andrianavalona.

Pour que l'étude soit statistiquement valable. Nous avons effectué une étude sur huit

(8) années car le nombre moyen d'examen annuel au sein du Laboratoire de Cytogénétique n'est que 150 et le nombre de cas de ménopause est non seulement très variable d'une année à l'autre mais aussi peu élevé.

Sur les 1131 frottis réalisés durant cette période, 140 cas ont satisfait les critères d'inclusions, soit 12,37 %. Cet effectif est faible par rapport à la série de Schwartz D.(21) qui comporte 101082 femmes dans une étude prospective qu'elle a réalisée entre 1998 et 1999 en Suisse.

Le nombre très faible de notre série s'explique par le fait qu'en milieu malgache, en général la ménopause est considérée comme une fatalité dont on n'ose pas en parler. C'est ainsi que les indications d'un frottis cervico-vaginal sont relativement rares.

Le niveau scolaire assez bas et l'insuffisance d'information tant du côté des médecins que des femmes en péri- ou en ménopause qui n'ont aucune notion de l'utilité d'un frottis cervico-vaginal, considéré surtout comme une recherche d'infection génitale, aggravent encore plus cet état des choses.

En plus, même si certaines femmes sont au courant de l'existence de ce moyen efficace de diagnostic elles ne viennent pas consulter par phobie du cancer. D'autres femmes, même si elles sont adressées pour faire un frottis cervico-vaginal, à cause des us et coutumes ancestraux préfèrent ne pas venir au rendez-vous fixé par le laboratoire car elles exigent que le prélèvement soit fait par une femme uniquement. Chose impossible dans la plupart des laboratoires car on y rencontre plus de laborantins de sexe masculin que féminin. (30)

Quatrième partie : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

I-VARIABLES DE L'ETUDE :

I-1-Age de la patiente :

L'âge des patientes qui viennent en consultation varie de 38 ans à 84 ans avec un mode à 50 ans.

30% des femmes ont entre 50 à 54 ans et 22, 8% ont entre 55 à 59 ans.

La plupart de ces femmes ne viennent en consultation que lorsqu'elles présentent une pathologie grave et à un stade assez avancé.

A Madagascar, les frottis cervico-vaginaux et les consultations gynécologiques systématiques et régulières ne sont pas de pratique courante. On note même une certaine réticence de la part des femmes qui ont plus de 45 ans.(30)

I-2- Age de survenue de la ménopause :

La ménopause naturelle se définit comme l'arrêt des règles pendant au moins 1 an. En principe elle survient entre 47 et 51 ans. Mais actuellement cet âge a tendance à reculer pour atteindre parfois les 55 ans voire plus (31)

La ménopause précoce est définie comme la cessation des cycles menstruels, depuis au moins 12 mois, avant l'âge de 40 ans (28) tandis que la ménopause tardive se définit par l'arrêt des règles après l'âge de 55 ans (24, 29)

Dans notre étude, l'âge de survenue de la ménopause varie de 37 ans à 60 ans avec une moyenne de 51, 6 ans. Cette valeur est légèrement supérieure à celle de la littérature en générale.

L'âge médian de survenue de la ménopause suscite cependant beaucoup de controverse :

- Reynolds et Obermeyer(32) lors d'une étude faite au Maroc ont trouvé que les femmes Marocaines, sont ménopausées en moyenne à 48,4 ans.
- Sievert et Hautaniemi(33) ont constaté une différence significative chez les Mexicaines selon leur origine : dans la population urbaine, la ménopause survient à 46,5 ans alors qu'elle apparaît à 49,6 ans en zone rurale. Toutefois, ils ont constaté que ces valeurs sont inférieures à celles des Etats-Unis dont l'âge moyen de la ménopause est de 51,1 ans.

Kirchengast (34) a démontré dans sa série de 76 cas que la survenue de la ménopause varie en fonction des continents et des races. Il a constaté ainsi qu' elle est plus tardive chez les Polynésiennes et les Mongols, par rapport aux femmes noires Asiatiques, aux Khoisanes africaines, aux Mélanésiennes et aux Caucasiennes indiennes de petite taille. Les causes biotiques peuvent également être influencés par les niveaux spécifiques d'hormones sexuelles différents selon les races, les facteurs socio-économiques et nutritionnels (34).

La survenue d'une ménopause précoce est connue sous le nom de défaillance ovarienne précoce ou DOP. Les étiologies médicales dominent dans sa genèse. Elles seraient dues à des affections auto-immunes telles que les polyendocrinopathies type I et II, l'hypothyroïdie, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique ou un diabète type I, ainsi que le syndrome du chromosome X fragile ou des ovaires polykystiques. D'autres facteurs sont également incriminés comme la galactosémie, la prise au long cours de certains médicaments tels que les neuroleptiques ou le tamoxifène. Dans 5 % des cas, on retrouve un caractère familial.

Récemment, on a décrit une mutation génique appelée FOXL 2 (inhibine α) qui interviendrait dès le stade fœtal dans le développement ou dans la destruction des ovocytes. (26)

Ce phénomène est observé dans les familles où la ménopause est précoce.

Si aux Etats-Unis, l'incidence de la DOP est de 1 %, dans notre série, elle serait de 3,5 % et s'observerait surtout à 37 et 39 ans.

Ses facteurs favorisants, en particulier son caractère familial n'ont pas pu être démontré dans notre étude.

Une étude ultérieure pourrait être envisagée axée surtout sur une recherche génétique, sur la présence ou non de mutation génique dans la pathogénie de la ménopause précoce.

La ménopause tardive est retrouvée chez 20 femmes soit 14,2%.

Plusieurs facteurs peuvent modifier l'âge de la ménopause dans un sens ou dans un autre :

- l'hérédité.
- le tabac et la malnutrition accélèreraient sa survenue.
- l'alcool la prolongerait.

• la race et/ ou le climat : les Méditerranéennes ou les Africaines ont une ménopause plus précoce par rapport aux femmes nordiques. (35,36)

Ni l'hérédité, ni le tabac, ni l'alcool ne sont retrouvés comme facteurs favorisants dans notre population d'étude. La thèse de l'influence de la race et/ ou du climat sur l'âge de survenue de la ménopause reste discutée. Si on considère les Malgaches comme des Africains et que notre pays se trouve dans une zone tropicale à climat chaud, on devrait observer une survenue plus précoce de la ménopause. Or ce n'est pas le cas. Les origines multiples de la population Malgache pourrait en partie expliquer sa survenue assez tardive.

Comme on ne peut pas trop se fier à l'âge exact d'un individu dans un pays comme le nôtre (absence d'acte de naissance, jugement supplétif). Il est fort probable que parmi les femmes de notre série, l'âge réel n'est pas celui indiqué sur la fiche de demande d'examen.

Le nombre de grossesses n'influence pas sur l'âge de survenue de la ménopause. Dans notre série, les femmes ont eu en moyenne 5 à 10 grossesses.

I-3-Motifs de consultation :

Bien qu'aucun programme de dépistage systématique du cancer du col n'est institué, il constitue le principal motif de consultation et représente 34,3 % des cas contre 25,7 % pour la métrorragie post-ménopausique et 20% pour les tumeurs malignes gynécologiques.

Ceci montre que malgré leur âge avancé, certaines femmes sont soucieuses de leur état de santé et pratiquent un frottis de dépistage systématique.

La métrorragie post-ménopausique constitue le 2^{ème} motif de consultation, l'apparition d'un saignement après plusieurs années de ménopause alarme toujours les femmes ce qui motivent leur venue en consultation.

La plupart des hémorragies post-ménopausiques sont bénignes mais ce caractère doit être confirmé. Tant que l'on n'a pas éliminé l'existence d'un cancer et tant qu'on n'a pas trouvé une étiologie du saignement, on ne peut avoir de répit ; il faut étendre les explorations. (37)

Delcourt et Monier en 1974 (38) on dit: « Contrairement à l'opinion classique, le cancer du col de l'utérus est plus fréquent que le cancer du corps après la ménopause ,

15 à 30 % des cas ». Les circonstances de diagnostic sont variables mais le frottis cervico-vaginal conserve une place importante.

Sur les 36 cas de métrorragie post-ménopausique, 3 cas de carcinome malpighien ont été dépisté. Tout le reste relevait d'autres étiologies.

I-4-Profils cytologiques:

En ce qui concerne les types histologiques des frottis, sont considérés comme normaux les frottis de type dense, intermédiaire, pré-atrophique ou atrophique. Ainsi 37, 1 % des femmes ont des frottis de type intermédiaire survenant 5 à 10ans après le début de la ménopause, 32,1% sont de type atrophique.

L'atrophie s'installe progressivement de façon variable d'une femme à une autre. Le frottis de type intermédiaire traduit la persistance d'une sécrétion d'æstrogènes malgré la ménopause.

I-5-Flores:

La flore de Döderlein a été estimée suivant un système de croix :

++ à +++ : normal ;

+ quand elle est diminuée;

0 en cas d'absence de flore.

34,3 % des femmes ne présentent plus de flore de Döderlein. Ce qui serait dû à un état de privation œstrogénique. En effet, la sélection de la flore est assurée par l'acidité (acide lactique) que produisent les Lactobacillus en présence du glycogène. Le glycogène est fabriqué par les cellules du col utérin et du vagin quand elles sont stimulées par les œstrogènes.(39)

Après la ménopause, si un THS n'est pas institué, on observe peu de Lactobacillus ou bacille de Döderlein. Nous avons relevé un taux relativement élevé d'infection :

12,1% par Trichomonas vaginalis; 4,2 % par Candida albicans et 1,4 % par HPV. L'infection à Trichomonas vaginalis prédomine largement dans notre série. Ce taux est largement supérieur à celui de Nadham K. Mahdi qui a trouvé 3,8 % dans la ville de Bassora en Irak. Cette infection serait due à une manque d'hygiène. Une forte persistance des infections sexuellement transmissibles est encore recensée à cet âge.

L'infection à HPV (1,4%) est nettement inférieure à celle observée en Pologne par Zietkowiak et coll.(41) : entre 45 et 49 ans, une prévalence de 48,5 % et de 26,1% après

56 ans. Le chiffre que nous avons trouvé ne reflète cependant pas la réalité car nous ne disposons pas de moyens nécessaires pour le diagnostic de l'infection à HPV comme la Polymerase Chain Reaction ou PCR ou l'hybridation in situ (HIS). La PCR permet d'effectuer le typage des virus de l'HPV. Les HPV 16, 18, 33 sont très réputés oncogènes. Ainsi certaines dispositions comme la surveillance des lésions de LSIL et HSIL doivent être prises car les HPV peuvent transformer ces lésions dyplasiques en lésions cancéreuses. (42, 43)

Nous avons recensé 4,2 % d'infection à Candida albicans. C'est une infestation qui peut se manifester dès qu'il existe un déséquilibre de la flore microbienne vaginale. Elle est en partie liée à la privation oestrogénique de la ménopause et à l'absence de la flore de Döderlein.

I-6- Anomalies cytologiques observées :

Nous avons utilisé la classification selon le système de Bethesda.

Nous avons colligé:

- 24,3 % de frottis normaux.
- 47,2 % de frottis qui présentent des modifications cellulaires bénignes. Parmi elles, 38,6 % sont dues à une inflammation et /ou à une infection ; 6,5% à une atrophie et 2,1 % à une radiation.
- 33,6 % de frottis avec anomalies cellulaires épithéliales constituées par des ASCUS (0,7%); des LSIL (12,9 %); des HSIL (12,1%); des carcinomes malpighiens (7,9 %). Aucun AGCUS et adénocarcinome n'ont été dépisté. Les glandes sont difficilement accessibles et les frottis cervico-vaginaux ne permettent le diagnostic que dans des rares cas. Ils ne sont confirmés que par la biopsie et l'examen histologique.

Nos résultats sont en général largement supérieurs à ceux trouvés par l'équipe de l'Université de Zimbabwe dans le cadre du JHPIEGO Cervical Cancer Project (44) : (tableau 12)

Tableau 12 : Etude comparative des résultats de l'Université de Zimbabwe et de notre série

Classification selon le	Notre série	Zimbabwe
système de Bethesda	(%)	(%)
Normal	24,3	60
Inflammation	38,6	13,4
ASCUS	0,7	1
LSIL	12,9	9,8
HSIL	12,1	4,2
Carcinome malpighien	7,9	0,2

Seule la valeur de notre ASCUS (0,7 %) est sensiblement inférieure à la leur (1 %)

L'inflammation serait liée à l'état de privation oestrogénique et à l'absence de THS chez nos patientes. En effet la vaginite atrophique favorise l'apparition des phénomènes inflammatoires.

Dans les pays en voie de développement comme le nôtre, le pourcentage de carcinome malpighien devrait tendre vers le pourcentage de 0,2 % comme celui observé au Zimbabwe.

I-7- Contraception:

Seules 11 femmes (7,9 %) sur les 140 ont eu une notion de prise de contraceptif oral mais comme la contraception n'influence pas l'âge de survenue de la ménopause (35) donc nous ne pouvons pas dire que l'apparition précoce ou tardive de la ménopause pourrait y avoir une relation.

I-8- Traitement hormonal substitutif ou THS:

Aucune femme n'a été sous traitement hormonal substitutif. Ce qui peut expliquer la survenue des différentes anomalies cytologiques et la présence de flores pathologiques , du fait de la privation oestrogénique.

Pourtant le THS a l'avantage d'induire une meilleure qualité de vie :

En effet il peut supprimer rapidement les troubles vasomoteurs liés à la ménopause, améliorant ainsi le sommeil et supprimant la sécheresse vaginale.

Par ailleurs il prévient :

- le vieillissement cutané ;
- l'ostéoporose;
- les maladies cardio-vasculaires.

Il améliore les troubles de la mémoire et les troubles génito-urinaires.

Mais en contre-partie, il exige une surveillance rigoureuse car à long terme le THS peut augmenter les risques de survenue du cancer du sein et les risques cardio-vasculaires.(46, 47)

II- SUGGESTIONS:

En tenant compte de ces résultats, nous voudrions soumettre quelques suggestions à l'endroit des femmes ménopausées :

- il est souhaitable d'intégrer la ménopause dans les problèmes de Santé Publique. Le rôle des médecins consiste alors à éduquer et à informer les femmes sur les désagréments inhérents à la ménopause et les avantages d'un traitement de substitution.
- il faut convaincre les femmes que la ménopause n'est plus un fatalité et qu'il faut oser en discuter.
- l'institution d'un programme de dépistage systématique du cancer du col sera bénéfique aux femmes qu'elles soient en période d'activité génitale ou ménopausées.
- un dépistage systématique et une amélioration du niveau socio-économique permettrait de mieux surveiller les LSIL et HSIL. Ce qui pourrait faire diminuer le pourcentage de cancer malpighien.

- Accroître la surveillance de toutes anomalies cellulaires épithéliales en particulier les LSIL et les HSIL, permettant une prise en charge précoce de leurs complications.
- promouvoir des recherches plus avancées en Virologie surtout sur le virus de l'HPV apporterait des informations susceptibles de dépister les femmes voire les familles à risque.
- il est nécessaire d'informer chaque femme sur l'intérêt du THS (46,47). Nous devons ainsi à nos patientes une information loyale, claire et appropriée et le consentement de la personne soignée ou examinée doit être recherchée dans tous les cas

Pour ce qui est du laboratoire de Cytogénétique du CHUA-JRA:

- L'absence de statistique fiable reste l'handicap de presque tous les pays en voie de développement. Ainsi une méthodologie de travail correcte devrait être instaurée au sein de ce laboratoire. Pour ce faire, il faut que chaque patiente fasse l'objet d'une observation médicale complète tout en sachant au préalable les paramètres à étudier.
- Tous les résultats qui sortent du laboratoire doivent avoir une double.
- Les dossiers doivent être classés correctement.
- Les lames doivent être bien rangées.

L'éducation des femmes malgaches considère en général la ménopause comme un sujet quasi-tabou. La prise en charge des femmes ménopausées laisse parfois à désirer.

Une des grandes hantises à cet âge est la survenue d'un cancer de l'appareil génital en cas d'existence de métrorragies, de leucorrhées, d'algies pelviennes, d'une augmentation de volume de l'abdomen,mais paradoxalement très peu de femmes viennent se faire consulter.

Au cours de notre étude, nous avons constaté que l'âge de survenue de la ménopause semblerait assez tardive par rapport à la population mondiale mais nous ne pouvons pas confirmer si c'est vraiment une réalité malgache du fait de son origine multiple ou s'il existe d'autres facteurs qui favorisent ce résultat (absence d'acte de naissance, jugement supplétif....).

Dans notre série, nous avons constaté que grand nombre de femmes présentent un frottis de type « intermédiaire » qui reflète encore la persistance d'une imprégnation oestrogénique. Nous notons en outre la forte prévalence des infections sexuellement transmissibles surtout à Trichomonas vaginalis.

Le frottis cervico-vaginal est un moyen qui permet de détecter les troubles hormonaux survenus au cours de la ménopause mais aussi de dépister les dysplasies cervicales voire même le cancer du col qui continue à tuer beaucoup de femmes surtout dans les pays à niveau socio-économique bas comme le nôtre.(4)

Quant à la classification de Bethesda, il permet à la fois d'évaluer la fiabilité de tout un système allant du prescripteur, en passant par le technicien qui prélève et prépare les lames jusqu'au cytologiste qui les interprète.

Ainsi, la ménopause devrait faire partie intégrante des problèmes de Santé Publique.

Il est souhaitable de mettre en place un programme de dépistage systématique du cancer du col . Il concerne tant les femmes en période d'activité génitale que les femmes ménopausées.

Ce n'est pas une fatalité; tout comme il existe des maladies de l'enfance, les pathologies propres à la ménopause ne doivent pas être négligées en insistant sur l'information, l'éducation et la communication auprès de chaque femme qui vient en consultation.

A Madagascar, à notre connaissance, la ménopause reste un vaste domaine de recherche car le sujet n'a été peu ou jamais exploité.

Une étude prospective serait un meilleur atout pour avoir des résultats fiables. En effet une étude rétrospective limite toujours les investigations.

BIBLIOGRAPHIE

- **1- Legrain G., Delvoye P., Ranjalahy Rasolofomanana J.** La santé de la reproduction paratique et opérationnelle, Ministère de la santé-FNUAP Madagascar, 2001 : 205
- 2- Racinet C. La ménopause- Cours Université Joseph Fournier Grenoble, 1995
- **3- FischerN.**, **Perrotin F.**, **Body G.** le frottis cervico-vaginal: Interprétation et conduite à tenir-Département Gynécologie Obstétrique, Médecine Fœtale et Reproduction Humaine- CHU Bretonneau-Tours, 1999
- **4- Rengaswamy S.**, **Atul M.B.**, **Rajamaniekam R.** Programmes efficaces de dépistage du cancer du col dans les pays en voie de développement à revenu faible ou moyen. Bulletin de l'OMS, 2002 ; 6 :43-51
- 5- Allouchery C. Conduite à tenir devant un frottis anormal du col utérin, 2000
- **6- Randrianjafisamindrakotroka N.S.** Apport de la Cytologie dans l'étude des cervico-vaginites à Trichomonas vaginalis. Thèse Medecine. Antananarivo, 1982;387
- 7- Langman J. Embryologie médicale. Paris : Masson, 4^{ème} édition, 1984 :274-285
- **8- Czyba J**.C.Embryologie de l'appareil genital feminine, In: Hédon B., Madelénat P..

Dargent D., Frydman S. eds.Gynécologie. Paris : Ellipses, AUPELF/ UREF, 1998 : 23-24

- **9- RouvièreH**., **Delmas A.** Anatomie humaine. Tronc. Paris : Masson, 2^{ème} édition, 1981,2 :606
- **10-La campagne**. Document protocolaire et pédagogique. http://apcc25.free.fr/dpp/chap2 2.htm, 2002
- 11- Marsan C. Cytopathologie pratique. Paris: Vigot, 1988: 4-24
- 12-Benz B., Glatthar E. Checklist Gynécologie. Paris: Vigot, 1994: 19
- 13-Kerbaum S. Dictionnaire de Medecine. Paris : Flamamarion, 6^{ème} édition. 1998

- **14- Saurel J.** Le frottis du col utérin. www.gyneweb.fr/source/cervicovag/frottis.html, 2003
- **15- Yaneva H., Rozembaum H.** Indications et limites des frottis vaginaux à la menopause, Gaz Med de France, 1979; 86:35
- **16- Tranbaloc P.** Epidémiologie des lésions cervicales pré-néoplasiques et néoplasiques après la ménopause. Reprod Hum et Horm 1997 ; 10(7) :467-470
- **17- Bastien H., Daste G., Martin E., Michiels-Marzais D., Mottot C.** Sémantique et classification des néoplasies cervicales intra-épithéliales du col utérin.www.crisap.com/Publications/Frottis92/fc92.htm, 2002
- **18- Savet C.** Incohérence des diverses classifications utilisées en Cytologie cervicale de dépistage. www.savet.com, 2002
- **19-NCI Bethesda System.** http://bethesda2001.cancer.gov/terminnology.html, 2001
- **20- Tranbaloc P.** Lexique de la Cytologie du col utérin. <u>www.aly-abbara.com</u>, 1996
- **21- Schwartz D.** Dépistage du cancer du col de l'Utérus par prélèvement en milieu liquide. Thèse Médecine. Genève, 2002 ; 10250
- **22-Bourée P.** Aide mémoire de Parasitologie. Paris : Flammarion, 2^{ème} édition, 1994 : 243-244
- 23-La ménopause: www.gyneweb.fr, 2002
- 24- Mieux comprendre la ménopause : www.menoweb.com, 2002
- 25- La ménopause : la vie devant soi www.menopause.fr, 2002
- **26- Calot G.** Cours de statistique descriptive. Paris : Dunod décision, 2^{ème} édition, 1973 : 37-45
- **27- De Ziegler D. ; Brioschi P.A**. Ménopause et ménopause précoce. Endocrinologie Gynécologique Hôpital de Nyon-Suisse. www.gfmer.ch/Presentations Fr/Menopause.htm, 2002
- **28-Mahjoub S.** Ménopause précoce. Service de médecine interne-Hôpital de Monastir Tunisie. www.stmi.org.tn/docs/Vcongres/menopsylvia.htm, 2001



- **29-Bahlous R.** Lutte contre le cancer-Jounrée de sensibilisation pour les femmes du Nord-Tunisian Science and Technology Society. http://tsts.org/pnp/print.php?sid=25, 2003
- **30-Manitouba Cervical Cancer Screening Program**. Le cancer du col menace les femmes d'âge moyen de même que les femmes plus âgées. http://www.cancercare.mb.ca, Canada 2003
- **31- Médecine et Santé.** Ménopause : Introduction, cause et symptômes. www.medecine-et-sante.com/maladiesexplications/menopause.html, 2002 ; 1
- **32-Reynolds R.F., Obermeyr C.M.** Correlates of the age at natural menopause in Morocco. Ann Hum Biol 2003; 30(1): 97-108
- **33- Sievert L.L, Hautaniemi S.L.** Age at menopause in Puebla Mexico. Hum Biol 2003; 75 (2): 205-226
- **34- Kierchengast S.** Das Menopausenalter im interttechnischen und interrassichen Vergleich. Mitt Anthropol Ges Wien, 1991; 121: 221-237
- **35- Audran G., Beau V., Detoeuf M**. La ménopause et la péri-ménopause : diagnostic, traitement, problème pratique en médecine générale. www.paris-nord-sftg.com/cr.menopause.0305.php3, Paris 2003
- **36-De Kervasdoué A**. Question de femmes. Paris : Odile Jacob, 1994 : 442-445
- **37- Netter A., Lambert A**. Hémorragies génitales post-ménopausiques. Conc Med, 1976 ; 98 (17) : 2559-2565
- **38-Delecour M., Monier J.C**. Métrorragies post-ménopausiques. Rev Prat, 1974; 24 (47): 4163-4174
- **39- Flandrois J.P., Chomarat M., Garret G.** Lamy B. Rôle naissant des Lactobacillus dans la commande et entretien de la flore microbienne bactéreinne vaginale. Faculté de Lyon-Sud. 2001
- **40- Nadhan K.M**. Urogenital trichomonasis in Iraq population: www.emro.who.int/Publications/EMHJ/0203/18.htm, 1996; 2(3): 501-505
- **41- Zietkowiak W., Zimna K., Sroka L., Uchman P., Sajdak S**. Frequency of HPV infection of the uterin cervix among perimenopausal women in Wielkopolska Region Ginekol Pol 2002; 73(11): 939-44
- **42-Guillemotonia A**. Dysplasie et carcinome in situ du col et du vagin chez la femme ménnopausée. Gyn 1988 ; 39(6) : 453-457

- **43-Bolla M., Couderc P., Malinas Y., Vrousos C**. Les cancers de l'endomètre. Paris : Masson, 1982
- **44- University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project**. Visual Inspection with acetic acid for cervical cancer screening: test qualities in primary care setting. The Lancet, 1999; 9156: 353
- **45- Raybaud H**. Union Régionale des Médecins Libéraux de la Réunion. La Ménopause. www.urml-reunion.net/grand_public/ths_benefrisk.html www.menopauseafem.com/public/index.html, 2003
- 46-Quereux C. Ménopause, L'heure des choix éclairés. Genesis, 2003: 1
- **47- Jamin** C. Etude Women's Health Initiative (WHI): Risques et Bénéfices d'un traitement hormonal « l'américaine ». Genesis, 2003 ; 2-4

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE Le Président de thèse.

Signé : Professeur RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA Nantenaina S.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER Le Doyen de la Faculté de Médecine d' Antananarivo

Signé : Professeur **RAJAONARIVELO Paul**

VELIRANO

Eto anatrehan'i Zanahary, eto anoloan'ireo mpampianatra ahy sy ireo mpiaramianatra tamiko eto amin'ity toeram-pampianaran ity ary eto anoloan'nysarin'i Hippocrate

Dia manome toky sy miniana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo ampanatontosana ny raharaham-pistaboana.

Hotsaboiko maimaim-poan ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny tsy rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na &amin'izza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra ao an-tranon'olona aho, dia tsy hahita izay zava-miseho aho ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoafady na hanamorana famitan-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelanana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny antonjavatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona, na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalan'ny maha-olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ka hampita amin'ny taranany ny fahazaina noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy ho rabirabin'ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany.



SCHEMAS DE LA STRUCTURE EMBRYOLOGIQUE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

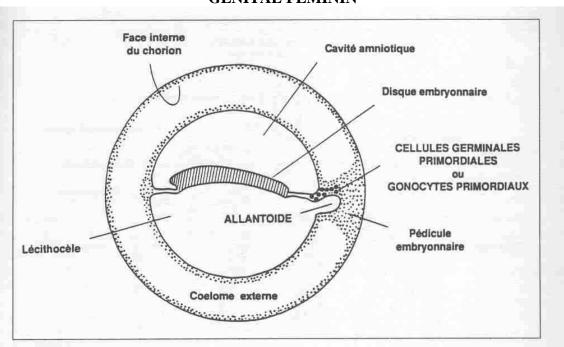


Figure 1 - Coupe longitudinale de l'œuf à la fin de la 3e semaine du développement

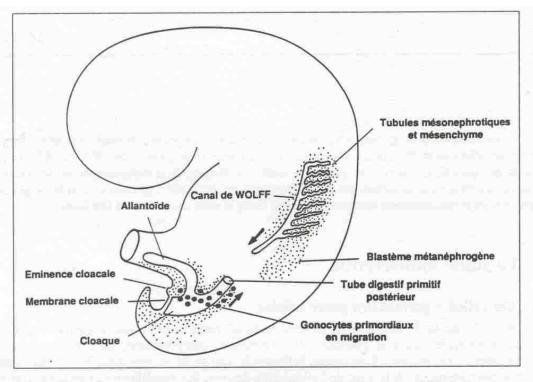


Figure 2 – Aspects de l'organisation interne de l'embryon à la fin de la 4^e semaine : le mésonéphros et la région cloacale

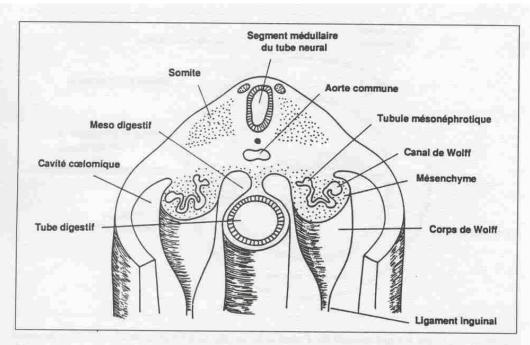


Figure 3 – Aspects de l'organisation interne de l'embryon à la fin de la 4e semaine.

Coupe transversale dans la région moyenne
du mésonephros montrant l'organisation du corps de Wolff

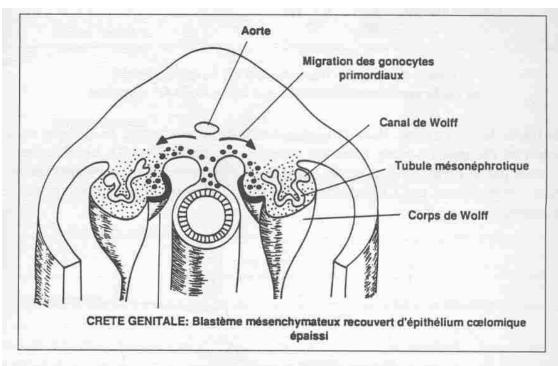


Figure 4 – Coupe transversale dans la région moyenne du corps de Wolff à la fin de la 5e semaine

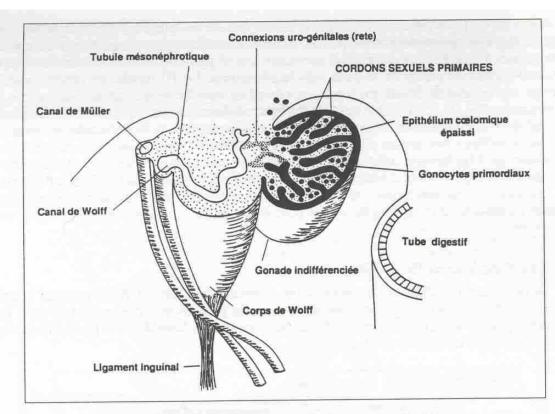


Figure 5 – Coupe transversale du corps de Wolff et de la gonade indifférenciée à la fin de la 6^e semaine

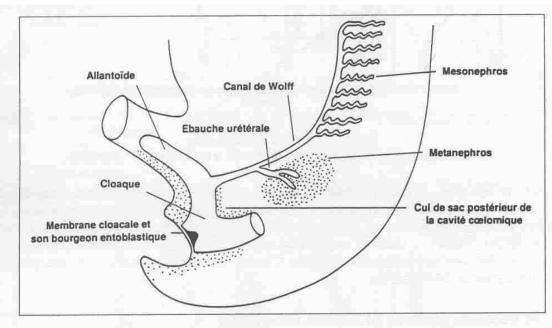


Figure 6 – Le canal de Wolff et le cloaque à la fin de la 5e semaine

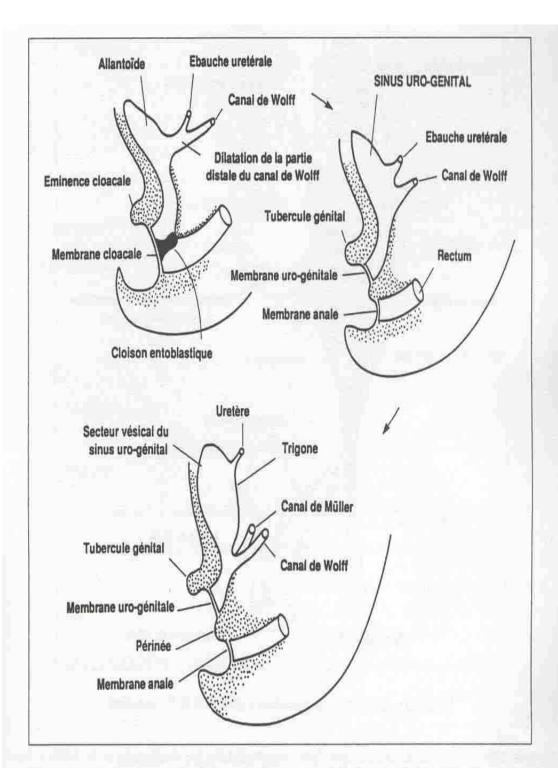


Figure 7 – Formation et évolution du sinus uro-génital, entre la 5e et la 8e semaine

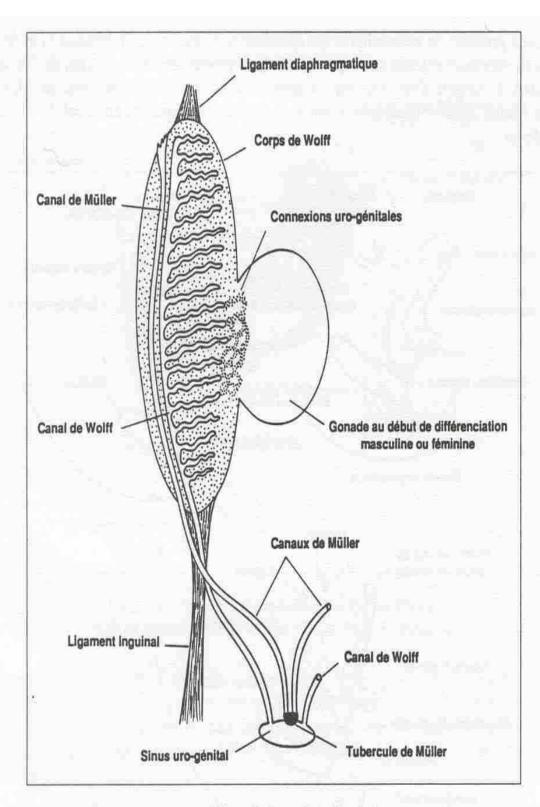


Figure 8 – Les conduits génitaux à la fin de la 8e semaine

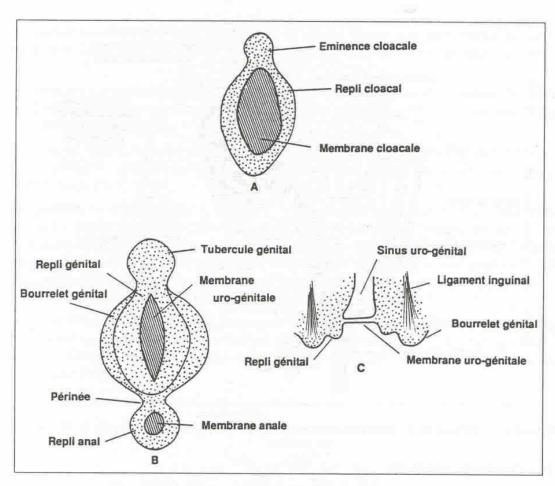


Figure 9 – Ébauches des organes génitaux externes

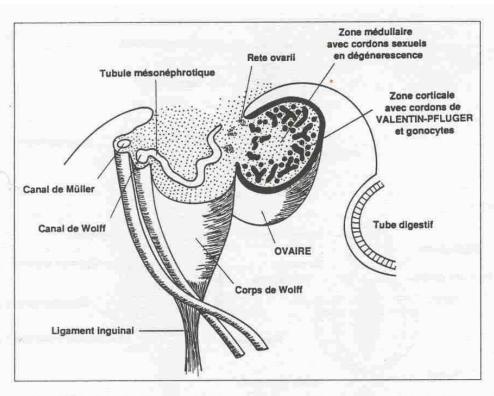


Figure 10 – Début de la différenciation ovarienne. Aspect au cours de la 9e semaine

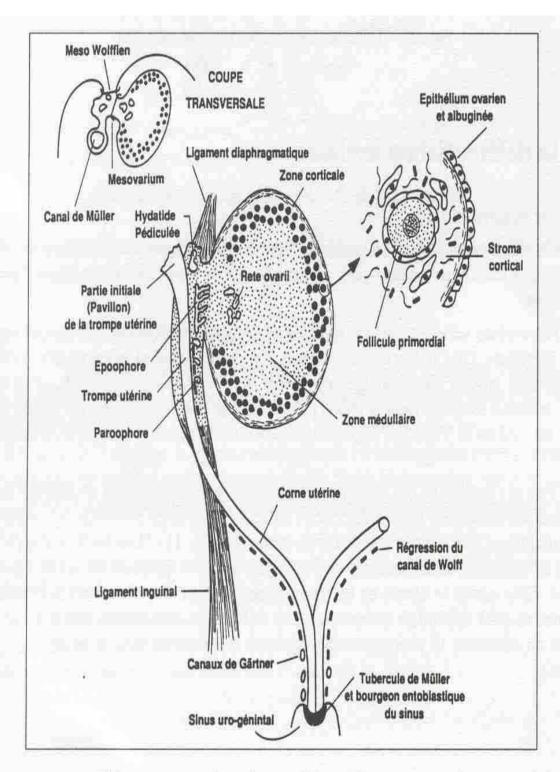


Figure 11 - L'ovaire et les conduits génitaux au 4e mois

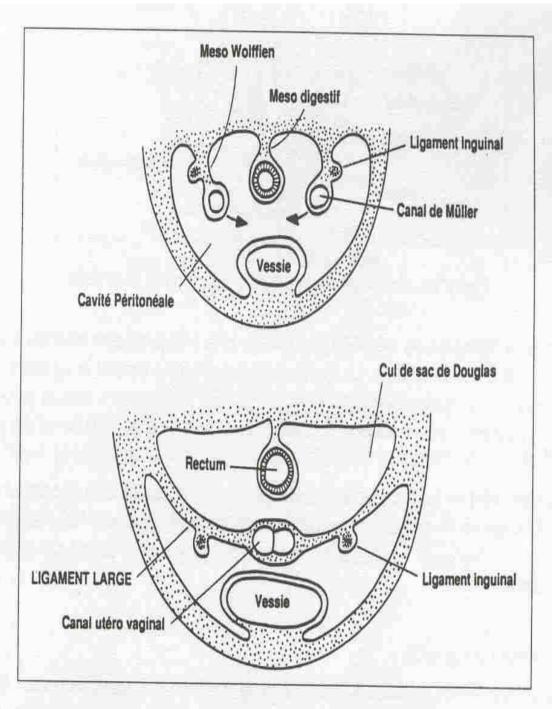


Figure 12 – Formation du ligament large et cloisonnement du petit bassin lors de la fusion des canaux de Müller

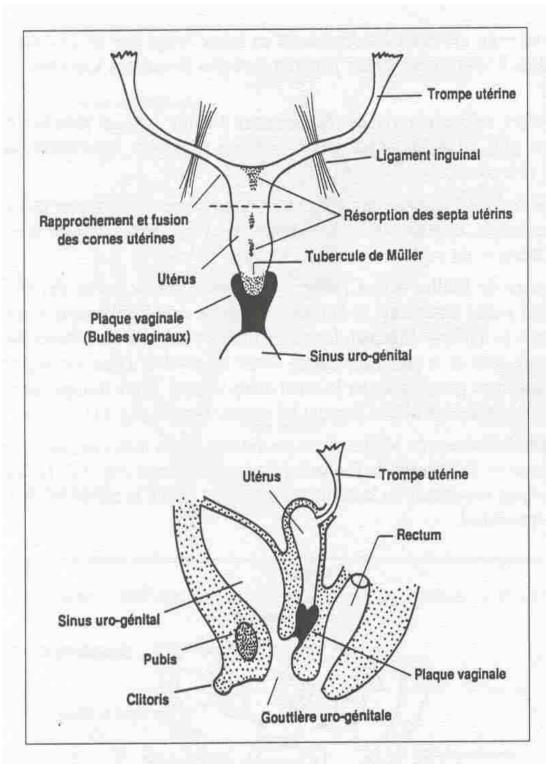


Figure 13 – Évolution des conduits génitaux après le 4e mois

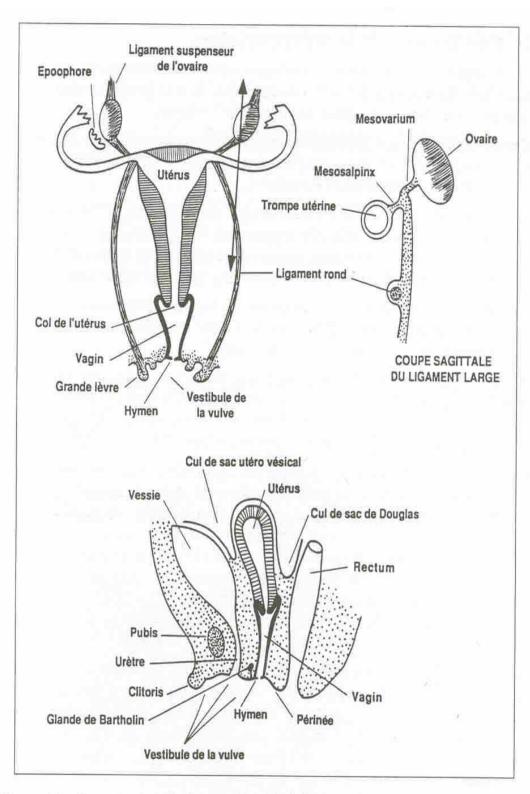


Figure 14 - Organisation de l'appareil génital féminin au moment de la naissance

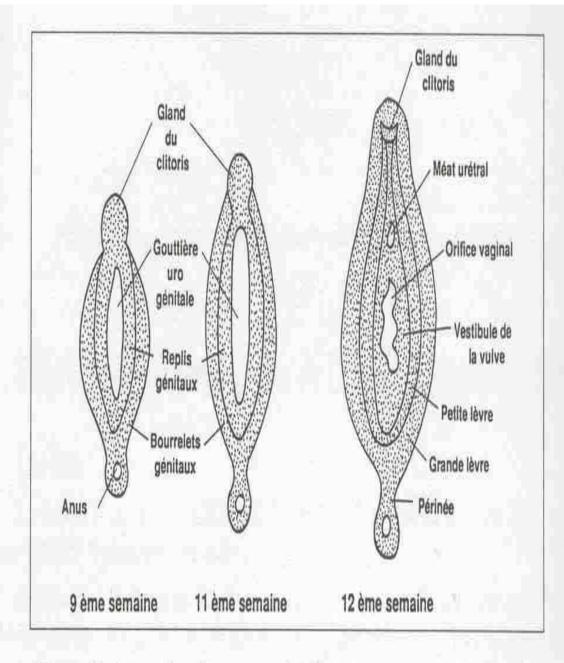


Figure 15 – Formation des organes génitaux externes au cours du 4e mois

LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS DES LESIONS EPIDERMOIDE DU

COL UTERIN ET LES CORESPONDANCES

OMS	RICHART	BETHESDA
	Lésion virale à HPV	Lésion épidermoïde intra-épithéliale
Dysplasie légère	CIN I avec koïlocytose	de bas grade
Dysplasie modérée	CIN II avec ou sans	Lésion épidermoïde intra-épithéliale
ou	koïlocytose	
Dysplasie moyenne		de haut grade
Dysplasie sévère	CIN III	
• •	CIS avec ou sans	
Carcinome in situ	koïlocytose	
Carcinome malpighien épidermoïde invasif	Carcinome malpighien épidermoïde invasif	Carcinome malpighien épidermoïde invasif
Dysplasies glandulaires	CIGNs*	Lésions glandulaires intra-épithéliale de bas et haut grade
Adénocarcinome in situ	ACIS*	Adénocarcinome in situ
Adénocarcinome invasif	Adénocarcinome invasif	Adénocarcinome invasif

*CIGNs : Cervical Intra Glandular Néoplasia * ACIS: Adénocarcinome In Situ

Annexe 1:

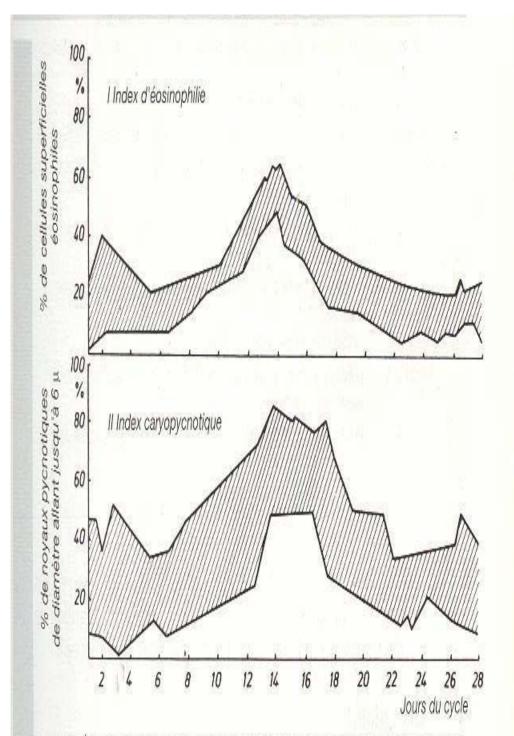


Figure 6 : Évolution de l'idice d'éosinophilie et de l'indice caryopycnotique au cours du cycle. Le maximum de ces 2 paramètres se situe au moment de l'ovulation (d'après G. Kern : Gynécologie,Thieme éd., Stuttgart 1977).

LEXIQUE

Basales et parabasales (cellules): cellules provenant des couches profondes de l'épithélium malpighien exocervical. En période d'activité génitale, en l'absence d'ulcération ou d'inflammation, elles ne sont pas recueillies sur le frottis, la spatule ne ramenant que les éléments cellulaires des couches superficielles et intermédiaires. Elles s'observent sur le frottis en cas d'atrophie chez la femme ménopausée.

Bethesda (**système**) : Classification cytologique des frottis proposée au Etats-Unis depuis 1988. elle supprime les classes de Papanicolaou.

Elle distingue les frottis satisfaisants (présence de cellules glandulaires endocervicales et/ou de cellules parabasales de remaniement métaplasique) des frottis non satisfaisants.

Les frottis doivent faire l'objet d'un diagnostic descriptif

Pour les anomalies épithéliales malpighiennes, elle distingue :

- les lésions intraépithéliales de bas grade regroupant infection à HPV et dysplasie légère (CIN 1) ;
- les lésions intraépithéliales de haut grade regroupant dysplasie modérée (CIN 2) et dysplasie sévère (CIN3) ;
- les carcinomes épidermoïdes infiltrants.

CIN : abréviation de Cervical Intraepithelial Neoplasia. Ce sont des lésions précurseurs du cancer infiltrant du col. Le terme est synonyme de dysplasie (OMS) Selon la classification de Richart, il y a 3 grades de sévérité :

CIN 1 : dysplasie légère

CIN 2 : dysplasie modérée

CIN3 : dysplasie sévère-carcinome in situ

Condylome :lésion en rapport avec une infection d'un épithélium par un papillomavirus (HPV) qui entraîne à des degrés divers une hyperplasie épithéliale, une koïlocytose et des troubles de la maturation à type de parakératose et de dyskératose. Sur le frottis, on peut observer des koïlocytes pathognomoniques de l'infection à HPV, de la parakératose, de la dyskératose.

Döderlein : bacille physiologique qui a la capacité de métaboliser le glycogène en produisant de l'acide lactique. Une multiplication importante de ce bacille aboutit à la destruction des cellules intermédiaires (riches en glycogènes) Sur le frottis, on observe les bacilles sous forme de petits bâtonnets et de nombreux noyaux nus (sans

cytoplasme), c'est la cytolyse. Elle s'observe en deuxième partie du cycle et assez fréquemment sous traitement oestro-progestatif. Lorsqu'elle est importante, elle peut gêner l'analyse du frottis.

Dysplasie : étymologiquement signifie »construction perturbée » il s'agit de lésions précurseurs du cancer infiltrant du cancer du col caractérisées par un trouble de la croissance et de la différenciation épithéliale associant des anomalies architecturales (appréciées en Histologie) et cytologiques (visible sur frottis) par définition, la lésion est cantonnée à l'épithélium (elle reste intraépithéliale) et ne franchit pas la membrane basale. En fonction de la proportion des éléments atypiques se substituant à l'épithélium normal on distingue, selon l'OMS, en histologie :

- la dysplasie légère : anomalies nucléaires dans le tiers inférieur de l'épithélium ; équivalent de la CIN 1.
- la dysplasie modérée : anomalies nucléaires atteignant la moitié voire les 2/3 de la hauteur de l'épithélium ; équivalent de la CIN 2.
- la dysplasie sévère ou le carcinome in situ : anomalies nucléaires concernant la totalité de l'épithélium ; équivalent de la CIN 3.

Endocol : partie glandulaire du col débutant au niveau de l'orifice cervical. Elle est recouverte par un épithélium cylindrique simple, unistratifié et mucosécrétant, s'invaginant (en se ramifiant) dans le chorion pour constituer les récessus glandulaires endocervicaux. Sous l'épithélium de surface ou des glandes, on individualise des cellules de réserve assurant la régénération de la muqueuse.

Exocol : partie « externe » intravaginale du col. Elle est recouverte par un épithélium malpighien (pavimenteux) non kératinisé. Il comporte une quinzaine de couches de cellules. On distingue schématiquement de la profondeur vers la surface, les cellules basales, les cellules intermédiaires (riche ne glycogène et prenant le lugol) puis les cellules superficielles. A partir de l'assise basale germinatrice, les éléments se différencient, mâturent puis s'exfolient. Avec la spatule, on ne recueille que les cellules des couches superficielles et intermédiaires de l'épithélium.

HPV: abréviation de Human Papilloma Virus. Les Papillomavirus appartiennent à une famille de virus à ADN. On en dénombre une soixantaine de variétés. Ils sont impliqués dans la genèse du cancer du col. Les HPV de type 6 et 11 prédominent dans les

condylomes et les HPV 16 et 18 (HPV oncogènes) prédominent dans les dysplasies modérées (CIN 2) et sévère (CIN3)

Indices (ou index) : pour apprécier l'état hormonal en cytologie on a proposé divers indices évaluant le pourcentage des différents types cellulaires observés : indice éosinophilique, indice caryopycnotique, indice de maturation.

Indice caryopycnotique: la caryopycnose est une variété d'altération nucléaire observée en cas de mort cellulaire. Le noyau devient très petit, punctiforme avec une chromatine dense. Au niveau de l'épithélium exocervical, les cellules des couches superficielles qui meurent puis s'exfolient ont des noyaux pycnotiques. Cette maturation est sous la dépendance des oestrogènes qui induisent une élévation de l'indice caryopycnotique.

Indice éosinophilique : l'éosinophile ou l'acidophile est un terme signifiant une affinité tinctoriale pour les colorants acides. En pratique, les cellules acidophiles ou éosinophiles ont un cytoplasme rose aux colorations usuelles. Sous l'influence des oestrogènes, on observe une majorité de cellules éosinophiles, l'indice éosinophilique est donc élevé.

Indice de maturation : proportion, exprimée en pourcentage des cellules parabasales, intermédiaires et superficielles, permettant d'apprécier l'état hormonal. L'indice de maturation est d'autant plus élevé que l'imprégnation œstrogénique est importante.

Intermédiaires(**cellules**) : cellules provenant des couches moyennes de l'épithélium malpighien exocervical. Elles sont nombreuses en deuxième partie de cycle (imprégnation lutéale) et au cours de la grossesse (cellules naviculaires).

Ménopause (aspect cytologique de): la vitesse d'installation de l'atrophie vaginale est très variable d'une femme à l'autre. Il est banal d'observer en périménopause, au niveau de la muqueuse malpighienne cervico-vaginale, un état hyperœstrogénique. En fonction des types cellulaires observés, on décrit divers aspects cytologiques de ménopause :

- intermédiaire : cellules intermédiaires

- subatrophique : cellules intermédiaires et parabasales

- atrophique : cellules basales

- dense ou muqueuse dite « régulièrement stimulée » : cellules superficielles, intermédiaires et parabasales en proportion sensiblement égale.

Métaplasie : transformation d'un tissu ayant une structure histologique donnée en un autre tissu. Au niveau du col la métaplasie est physiologique : en permanence la muqueuse endocervicale éversée se transforme en une muqueuse malpighienne, définissant la zone de transformation. La métaplasie débute par une hyperplasie des cellules de réserve. Celles-ci en s'orientant dans le sens malpighien édifient dans un premier temps un épithélium jeune, indifférencié (métaplasie immature) qui se différencie puis se charge progressivement en glycogène. Ce processus représente également le mode de réparation des ectropions. Il est bénin mais peut être difficile à différencier cytologiquement et même parfois histologiquement (surtout en cas de métaplasie jeune, immature) d'une dysplasie.

Papanicolaou : classification des frottis qui tend à être abandonnée car elle ne tient pas compte du caractère significatif ou non du prélèvement ; les cytologistes ne donnent pas la même signification aux classes :

- classe I : frottis normaux

- classe II: frottis inflammatoires et/ou dystrophiques

- classe III : frottis dysplasiques et suspects

- classes IV et V : frottis cancéreux

Certains cytologistes utilisent encore les classes I et II (pratique pour le gynécologue et rassurant pour la patiente)

Parabasales (**cellules**) : troubles de maturation se traduisant par une kératinisation de la surface de l'épithélium avec persistance des noyaux. L'épithélium se desquame sous forme de placards denses de cellules à noyau de petite taille, à cytoplasme acidophile. S'observe dans des circonstances variées, dystrophies, infections à HPV, dysplasies.

SIL: Squamous Intraepithelial Lesion ou lésion malpighienne intraépithéliale

- de bas grade comprend les infections à HPV, les dysplasies légères (CIN 1)
- de haut grade comprend les dysplasies modérées (CIN 2) et les dysplasies sévères (CIN 3)

La difficulté de différencier cytologiquement infection à HPV et dysplasie légère d'une part et dysplasie modérée et sévère d'autre part, justifie cette classification.

Superficielles (cellules) : cellules provenant de la couche superficielle de l'épithélium malpighien exocervical. Elles sont plus nombreuses en première partie de cycle (stimulation oestrogénique)

Trichomonase : parasitose représentée par des organismes ovalaires ou piriformes souvent accompagnés de modifications épithéliales réactionnelles plus ou moins impressionnants, justifiant un frottis de contrôle après traitement de l'infection.

