

# ETUDE CONJOINTE DES BIOPSIES ENDOMETRIALES ET DE LA CYTOLOGIE VAGINALE DANS L'ETUDE DES TROUBLES DU CYCLE

Dr. JEAN DE BRUX

Trois moyens d'investigation de la fonction ovarienne sont à la disposition du gynécologue et de l'endocrinologue:

- La biopsie endométriale;
- Le cycle de frottis vaginaux;
- Les dosages hormonaux.

Les dosages demandent des compétences et des techniques fines, souvent difficiles et onéreuses.

Les deux autres sont à la portée de tout clinicien ayant à sa disposition un laboratoire d'histo et de cytopathologie.

L'association des résultats fournis par l'exploration de ces deux récepteurs permet une meilleure interprétation de la fonction ovarienne.

**L'état de la muqueuse utérine** est le résultat d'actions hormonales qui, dans les conditions physiologiques normales, témoignent de l'état fonctionnel de l'ovaire.

Le récepteur endométrial répond aux actions hormonales et en **accumule** les effets, si bien que la biopsie endométriale, dans la deuxième partie du cycle en représente la somme.

**Le récepteur vaginal** est également sensible aux 2 hormones ovariennes, mais il réagit essentiellement aux œstrogènes par la croissance et la maturation totale de la muqueuse, ce qui se traduit par l'apparition d'un taux élevé de cellules superficielles à noyau pyknotique et souvent éosinophile.

La présence d'une action progestéronique importante donne la prédominance aux cellules intermédiaires plicaturées et surtout en placards agglutinés. De l'intensité de cette imprégnation dépend le caractère de la desquamation que l'on qualifie de **lutéale**. Mais la sensibilité extrême du récepteur vaginal est telle que, lorsque les actions hormonales s'effacent ou s'atténuent, la desquamation se modifie dans le même sens.

De telle sorte que nous avons, dans l'étude de l'endomètre et dans celle du cycle de frottis vaginaux, un double moyen d'étude.

—L'un, **statique**, traduit l'accumulation sur l'endomètre, de deux actions hormonales consécutives.

—L'autre, **dynamique**, permet de suivre tout au long du cycle, les modifications hormonales, memes les plus discrètes et plus particulièrement en ce qui concerne l'action oestrogénique.

Cette sensibilité tres marqués du récepteur vaginal est a l'origine des assertions de certains qui, n'oyont pas retrouvé sur leur cycle de frottis vaginaux, les aspects cytologiques classiques d'action progestéronique, alors que la biopsie endométriale montrait un stade sécrétoire, dénie toute valeur a la cytologie hormonale.

#### MATERIEL ET METHODES

Nous avons voulu vérifier l'exactitude de cette notion par l'étude simultanée de cycles vaginaux comparés a des biopsies endométriales, faites en fin de cycle menstruel, entre le 24eme jour et le 27eme jour.

Un certain nombre de ces explorations ont été accompagnées de dosages hormonaux.

Bien plus, quelques patientes ont accepté de se soumettre a plusieurs biopsies endométriales au cours du meme cycle, ainsi qu'a des dosages hormonaux. Dans ces cas, les biopsies endométriales et les dosages ont été faits au:

14eme jour; 18eme jour; 23eme jour; 25-26eme jour.

Notre matériel comporte 150 cycles menstruels, étudiés simultanément par biopsie endométriale et frottis.

Il s'agissait, soit de femmes stériles, soit de femmes présentant des dysménorrhées.

Toute biopsie qui atteignait plus au moins l'isthme, ou qui présentait des phénomènes inflammatoires, a été rejetée.

La fixation a toujours été le Bouin-Hollande, a l'exclusion de tout autre fixateur.

Les frottis vaginaux ont été prélevés tous les 3/4 jours, par un médecin ou par une technicienne bien entraînée, sur la paroi latérale du vagin.

Les frottis inflammatoires ont été éliminés.

Nous avons ainsi examiné:

12 endometres et cycles normaux.

22 endometres hypaplasiques.

12 endometres prolifératifs.

14 endometres hyperplasiques.

63 endometres présentant des signes de déséquilibres.

27 endometres dystrophiques.

#### RAPPEL HISTO ET CYTOLOGIQUE

Nous ne répéterons pas ici les principales étapes des modifications histologiques de l'endometre:

—Phase proliférative répondant à l'action isolée des oestrogènes.

—Phase sécrétoire ou, sur l'endometre ayant atteint sa croissance normale, vient s'inscrire le résultat de l'action lutéale.

Nos critères d'interprétation des biopsies endométriales sont:

—Architecturaux.

—Cellulaires.

**L'architecture** va nous permettre des constatations portant sur **les tubes glandulaires** et plus spécialement, leur nombre, leur répartition, leur calibre, leur forme, les caractères des épines conjonctives; sur **le stroma**, l'épaisseur, la densité, le nombre et la qualité des fibrilles (réticulaires et collagènes), le nombre et la structure des capillaires et des artérioles spiralées.

**La morphologie cellulaire** renseigne sur l'activité nucléaire et cytoplasmique qui varient selon la phase du cycle.

Dans les cellules des tubes glandulaires, nous avons noté le caractère des **noyaux**: leur forme oblongue ou arrondie, suivant la période du cycle, leur richesse en acide nucléaire (coloration de Feulgen et de Brochet), la densité de leur chromatine et son groupement en mottes distinctes au cours de la phase proliférative avec des mitoses plus ou moins nombreuses, tandis que la répartition en est régulière et la structure fine, pendant la phase sécrétoire.

L'étude du cytoplasme donne des indications importantes sur la teneur en glycogène (Carmin-Best) et en mucopolysaccharides, P. A. S. positif, après action de l'amylase.

**Dans le stroma conjonctif**, nous tenons compte des éléments cellulaires dans leurs modifications au cours du cycle:

a) **Les cellules indifférenciées mésenchymateuses**, à gros noyau basophile, à fine chromatine tassée, à cytoplasme mal limité, d'apparence syncytiale, constituent le stroma de la zone de régénération.

b) **Les cellules réticulaires de la phase de prolifération** ont un noyau arrondi, nucléolé, avec une membrane soulignée, une chromatine dense et des mitoses, le cytoplasme est étroit, allongé, à peine visible.

c) **À la phase sécrétoire, ces cellules réticulaires** se modifient: le noyau devient clair, boursoufflé, polymorphe, parfois avec des encoches. Le cytoplasme s'est élargi, avec des limites de plus en plus nettes; il devient éosinophile et contient du glycogène. Vers la fin du stade sécrétoire, la cellule est déciduiforme, voire même déciduale.

Deux faits ressortent de ces données:

**Un parallélisme évolutif de la morphologie nucléaire et également cytoplasmique** des cellules des tubes et de celles du stroma.

**L'existence d'un système de charge et de décharge nucléaires:**

—Charge nucléaire en acides nucléiques de plus en plus marquée, pendant la phase d'action oestrogénique.

—Décharge nucléaire progressive et apparition de sécrétions cytoplasmiques en rapport avec l'imprégnation lutéale. Ceci, autant en ce qui concerne les cellules des tubes que celles du stroma qui en fait, ont une origine identique.

Ces deux notions nous ont permis une meilleure interprétation des images histologiques.

**Le cycle vaginal** montre, a priori, un aspect plus schématique.

L'élévation du taux de la pycnose et de l'acidophilie témoigne de l'action des oestrogènes, avec disparition des polynucléaires et du mucus, la maturation pouvant aller jusqu'à l'apparition de cellules anucléées.

Des que le taux de la stimulation folliculinique s'abaisse, apparaît l'augmentation progressive des cellules basophiles à gros noyau et la diminution des cellules superficielles.

L'imprégnation lutéale se traduit par un effet particulier, la desquamation en larges placards compacts de cellules intermédiaires plicaturées et surtout agglutinées. Leur cytoplasme est riche en glycogène et la cellule qui témoigne le plus de cette action est la cellule naviculaire. Le taux de cellules intermédiaires, leur agglutination dépendra donc de l'intensité de l'action lutéale.

La réascension de l'action oestrogénique par exemple, à la fin de certains cycles, détermine l'augmentation de la pycnose et de l'acidophilie cellulaires, mais les placards de cellules intermédiaires persistent en grand nombre. Connaissant cette sensibilité extrême de l'épithélium vaginal aux oestrogènes, nous obtiendrons une meilleure interprétation des images cytologiques.

Pour l'étude comparative des biopsies et des frottis vaginaux, nous allons adopter l'attitude du pathologiste devant un problème posé par une stérilité ou une dysménorrhée.

Deux images schématiques se présenteront à lui:

—L'endometre est prolifératif.

—L'endometre est sécrétoire.

L'étude du cycle permettra d'affiner le diagnostic cyto hormonal.

## LES ENDOMETRES PROLIFÉRATIFS

Leur aspect est toujours identique, mais on peut les considérer comme anormaux, si on les rencontre après le 14<sup>ème</sup> jour, à une date correspondant normalement à une 2<sup>ème</sup> phase de cycle. En outre, l'épaisseur de la muqueuse, le nombre des tubes, les caractères du stroma reflètent l'intensité et la durée du stimulus oestrogénique.

En réalité, le pathologiste ne pourra donner que peu de renseignements sur l'état ovarien, s'il n'a pas à sa disposition, le cycle de frottis dont l'étude complètera le diagnostic hormonal.

Plusieurs types de courbes se rencontrent en effet:

1°—**Courbe de pycnose et d'acidophilie haute en plateau avec chute brutale** (schéma n° 1).

La biopsie montre un endometre qui est variable. S'il vient d'être abrasé par une hémorragie, la zone de régénération est mise à nu. Au maximum de la courbe, on observe une hyperactivité mitotique.

Une telle courbe correspond à la **coexistence de follicules** ovariens fonctionnels qui subissent assez brusquement une involution, après une période de longueur variable.

2°—**Courbe de pycnose et d'acidophilie régulièrement basse en plateau, maximum 25% de pycnose**, (schéma n° 2).

L'endometre est **prolifératif**, mais peu épais: les tubes sont en effet rares, dans un stroma tassé et peuplé de cellules réticulaires, à gros noyau. C'est un endometre hypoplasique correspondant à un **follicule ovarien hypofonctionnel**.

3°—**Trois courbes différentes correspondent à un endometre hyperplasique**, épais, riche en tubes dont l'épithélium est pluristratifié, avec de nombreuses mitoses et dont le stroma est fibrillaire, fait de faisceaux entrecroisés de fibroblastes; ceci dépend moins de l'intensité que de la durée de l'action oestrogénique.

a) **Courbe de pycnose lentement croissante**, dans un cycle parfois très allongé, (schéma n° 3).

Ceci correspond à un **follicule d'évolution** prolongée, sans lut-inisation.

b) **Courbe moyenne en plateau**, (schéma n° 4). Témoignant d'un **follicule persistant**.

c) **Courbe sinusoidale** au cours d'un cycle particulièrement long, (schéma n° 5).

Cette courbe exprime la croissance d'un follicule dont l'activité fonctionnelle décroît à tel point que le taux de la pycnose et de l'acidophile s'abaisse à 30% et que le cytologiste pense à une fin de cycle, mais les règles n'apparaissent pas. Le taux de la pycnose augmente à nouveau progressivement: **un autre follicule a pris le relais**.

Le taux moyen mais soutenu pendant un temps assez long de la stimulation folliculinique, est générateur d'hyperplasie ou de polypose endométriale.

#### LES ENDOMETRES SECRETOIRES

Il existe une dissociação fréquente entre la réponse du cytologiste et celle du pathologiste.

POUR LE CYTOLOGISTE

a) **Le cycle semble anormal, sans aspect lutéal:**

—Soit que la stimulation folliculinique continue à croître après le 14<sup>ème</sup> jour.

—Soit que la stimulation se maintienne en plateau, moyenne ou élevée.

Dans ces 2 cas, cependant, une baisse relative de la pycnose (à 40%) est souvent enregistrée au 24<sup>ème</sup> jour du cycle, mais sans aspect lutéal vrai.

b) **Le cycle montre un dessin sensiblement normal, mais la baisse de la stimulation folliculinique est insuffisante et l'aspect demeure peu lutéal.**

Dans ces 2 cas, l'étude précise de la desquamation enregistre le déséquilibre hormonal: en effet,

—Aglutination et plicature relativement peu marquées, ne correspondant pas à un état lutéal normal.

—Persistance d'un taux notable de la pycnose et de l'acidophilie.

—Absence de polynucléaires, d'histiocytes et de mucus.

—Une cytolatase fréquente alors que le taux de la pycnose demeure moyen.

Cet aspect ou existent à la fois, **une action lutéale plus ou moins importante et une action oestrogénique notable**, permet, selon la prédominance de l'un ou de l'autre, de supputer le déséquilibre, sans néanmoins pouvoir dire, s'il s'agit d'une stimulation folliculinique importante ou excessive ou de son insuffisante inhibition, par une action lutéale normale ou déficitaire.

POUR LE PATHOLOGISTE

—La biopsie endométriale enregistrera seulement des **déséquilibres majeurs**.

—Seule, la confrontation avec la cytologie permettra d'interpréter et de confirmer **les déséquilibres mineurs**.

A. —**Les déséquilibres irréparables.**

Ils se caractérisent:

a) Par un retard important de l'action lutéale.

b) Par la prédominance très marquée des oestrogènes en phase sécrétoire.

Deux aspects se rencontrent:

—Au 25<sup>ème</sup> jour, l'aspect est celui d'un tout début de phase sécrétoire (15 à 17<sup>ème</sup> jour du cycle).

—Souvent, la prédominance oestrogénique se traduit par: des tubes nombreux et irréguliers, à noyaux oblongs, avec des mitoses, des invaginations dans la lumière, une charge glycogénique faible.

### B.—Les déséquilibres partiellement réparables.

Si les déséquilibres majeurs font le succès du pathologiste, certains déséquilibres sont difficilement détectables par lui. En effet, le déséquilibre hormonal peut être tardivement compensé. L'action progestéronique lente a se produire entre le 14<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour, vient néanmoins s'inscrire tardivement sur l'endomètre; si bien que la biopsie du 26<sup>ème</sup> jour ne reflète plus que des anomalies très discrètes, l'action progestéronique ayant contrebalancé la prédominance oestrogénique.

Par contre, le frottis vaginal lui, enregistre jusqu'à la fin du cycle, l'anomalie, son aspect n'étant jamais parfaitement lutéal. Ainsi, le caractère dynamique de la cytologie aide à l'interprétation de la biopsie endométriale.

Nous sommes arrivés à cette notion par l'étude simultanée:

—Des frottis vaginaux et endométriaux.

—De plusieurs biopsies endométriales faites chez la même patiente, pendant un même cycle.

—Par des dosages hormonaux concomitants.

Selon l'intensité du déséquilibre, selon la date d'apparition de l'action lutéale, on distingue **3 types de déséquilibre**.

#### 1°—Le déséquilibre compensé en fin de cycle.

La biopsie endométriale faite au 26<sup>ème</sup> jour montre un aspect presque normal. Mais, avant cette date, le déséquilibre a été net:

—Retard de l'action lutéale.

—Persistance sur les frottis d'un taux de pycnose et d'acidophilie relativement élevé.

—Des dosages montrant un déficit lutéal.

Il semble donc nécessaire pour extérioriser histologiquement une telle notion de déséquilibre, de faire la biopsie endométriale, non au 25-26<sup>ème</sup> jour, mais au 20-22<sup>ème</sup> jour du cycle. (Exemple FER. . .).

#### 2°—Le déséquilibre partiellement compensé.

Dans ces cas, le déséquilibre demeure décelable à l'œil du pathologiste averti, surtout s'il s'aide de l'étude des frottis vaginaux.

La stimulation folliculinique en effet, reste prédominante dans la 2<sup>ème</sup> partie du cycle et l'action lutéale est insuffisante pour obtenir une rééquilibration même à la phase terminale.

L'endomètre traduit ce déséquilibre par des signes en apparence peu nets, tels que l'irrégularité de répartition et surtout l'insuffisance des épines conjonctives, avec présence d'invaginations dans la lumière des tubes et glyco-gène souvent abaissé. Les noyaux des cellules des tubes sont oblongs, et gardent un caractère floride. Ils sont parfois multistratifiés. La charge chromati-

nienne est dense, aussi bien au niveau des noyaux des tubes que de ceux du stroma et on doit y rechercher des mitoses. (Exemple: DAB...).

### 3°—Le déséquilibre partiellement compensé avec aspect dystrophique.

Les caracteres de l'endometre dépendent de l'intensité de la stimulation oestrogénique, associée a un déficit lutéal constant et important.

La stimulation oestrogénique foit croître plus ou moins la muqueuse; mais c'est le déficit lutéal qui signe la morphologie.

Les tubes glandulaires sont plus ou moins nombreux, mais surtout, ils sont dilatés, parfois presque kystiques, sans épine conjonctive véritable. Le glycogene est toujours tres insuffisant. Les noyaux des cellules sont assez volumineux, souvent oedémateux, avec une richesse chromatiniene dépendant de la stimulation folliculinique. On est frappé surtout par le tres important oedeme éosinophile qui s'étale dans le stroma et isole les éléments cellulaires. Les artéioles spiralées sont rares et peu visibles.

Le cycle de frottis montre un aspect lutéal faible, avec un indice pycnotique variable, suivant l'intensité de la stimulation folliculinique. Les dosoges extériorisent ce déséquilibre. (Exemple: SEN...).

Cet aspect doit être différencié de celui des endometres sécrétoires hypoplasiques, où l'on rencontre, au sein d'une muqueuse peu épaisse, des tubes rares dans un stroma tres oedémateux, pauvrement cellulaire, de mauvaise trophicité. Les épines sont pratiquement absentes, la charge en glycogene tres faible, les noyaux sont tous hypoplasiques, les artéioles spiralées rares. Cet aspect témoigne d'un déficit hormonal global.

Il reste encore d'autres anomalies qui posent des problèmes au pathologiste et au cytologiste et sur lesquelles, nous ne nous appesentirons pas.

**En particulier,** l'action progestéronique excessive donne:

- De fausses caduques, de diagnostic difficile avec une grossesse débutante.
- L'irregular shedding ou des images d'action sécrétoire intense, sont mêlées a des fragments d'endometre prolifératif, au 6ème jour des règles.

**Des interférences avec des états utérins,** et en particulier, la gravidité interrompue ou une délivrance incomplete, donnent des images cytologiques et histologiques, parfois ininterprétables, si l'on n'est pas entraîné a les reconnaître.

Quoiqu'il en soit, ceci n'est pas notre propos et nous voulions seulement mettre en exergue, l'importance du rôle conjoint de la cytologie vaginale et de la biopsie endométriale pour l'interprétation correcte de la fonction ovarienne.