

CYCLE MENSTUEL

Dr LAHMAR MANAR

1- INTRODUCTION DEFINITION :

La physiologie génitale de la femme a un caractère fondamental, commandé par l'axe HTHP :

le caractère cyclique. Le cycle menstruel est la **succession** d'un ensemble de **phénomènes physiologiques et fonctionnels** se répétant régulièrement en dehors des périodes de grossesse, de la puberté à la ménopause. L'ensemble de ces phénomènes est en général silencieux, et **la seule manifestation apparente du cycle est l'hémorragie menstruelle** (les règles, du latin menstrua, dérivé de mensis=mois) qui correspond à un écoulement sanguin périodique d'origine utérine, elle constitue le seul repère clinique.

Cette **physiologie cyclique est due à un cycle hormonal** sous jacent, qui agit sur les organes cibles dont l'endomètre, est à l'origine de la menstruation. L'apparition des règles à la puberté marque, pour la femme l'entrée dans la vie reproductive qui s'achève plus tard à la ménopause. La durée du cycle menstruel qui va du début d'une menstruation au début de la suivante est en moyenne de 28 jours.

La connaissance fine de la physiologie du cycle menstruel permet de comprendre et d'explorer les anomalies du cycle.

2- CARACTERISTIQUES GENERALES DU CYCLE MENSTRUEL NORMAL :

Par convention le premier jour du cycle menstruel correspond au premier jour des règles.

- Un cycle normal dure en moyenne 28 jours (25-34 j).
- L'hémorragie menstruelle dure en moyenne 4 jours (3-6 j)
- Une menstruation moyenne correspond à une perte de sang de 40 à 80 ml. 70% des pertes sanguines surviennent pendant les 2 premiers j.
- La ménarche est l'apparition des premières règles survenant vers l'âge de 12 ans.
- La ménopause correspond à la cessation de l'activité ovarienne: elle survient normalement entre 45 et 50 ans. Le mécanisme physiologique du cycle menstruel est complexe, plusieurs éléments y interviennent et tous susceptibles de perturbations.

3- CYCLE OVARIEN : L'ovaire ou gonade féminine est un organe ayant à la fois des fonctions **endocrine** (synthèse des hormones stéroïdes indispensable à la reproduction) et **exocrine (gamétogenèse:** croissance, maturation puis l'émission du gamète femelle), ces deux fonctions sont étroitement tributaires l'une de l'autre. Au cours de chaque cycle menstruel il y a une succession de deux phases :

- - **La phase de maturation et de croissance folliculaire :** 1^{ère} partie du cycle. Cette phase se termine par l'**ovulation** qui survient au milieu du cycle : ponte ovulaire = émission de gamète femelle apte à être fécondé. L'oestradiol est l'hormone dirigeante de cette phase.
- - **La phase lutéale :** phase du corps jaune ou phase progestative. En l'absence de fécondation le corps jaune cesse son activité au bout de 14 jours. Son involution est suivie de l'apparition des menstruations et un nouveau cycle recommence.

Le cycle menstruel est caractérisé par une sécrétion hormonale cyclique responsable de la périodicité de l'ovulation et va agir sur l'appareil génital et assurer sa propre régulation (régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien).

3.1- LA FOLLICULOGENESE :

Elle correspond au cycle de développement folliculaire, qui se déroule par vagues successives à début aléatoire, à partir du «pool » disponible. La majeure partie du cycle est indépendante d'une stimulation par les hormones gonadotropes. Les stades de la folliculogénèse sont rapportés dans **l'annexe 1**

3.1.1- CAPITAL FOLLICULAIRE OU RESERVE OVARIENNE :

Dès la vie embryonnaire, les cellules souches germinales (gonocytes primordiaux) vont subir une multiplication donnant des ovogonies (5^{ème} mois). Ces ovogonies débutent leur méiose pour aboutir à des ovocytes I, bloqués au stade de métaphase I (MI) qui n'ont plus le pouvoir de se multiplier. L'ovocyte bloqué en MI, s'entoure de cellules folliculaires donnant successivement des follicules primordiaux puis primaires.

Les follicules primordiaux + follicules primaires constituent la réserve ovarienne.

Constitué au 5^{ème} mois de grossesse (7 millions), le capital folliculaire décroît très rapidement pendant la vie intra utérine. A la naissance 250000 à 500000 follicules primaires et primordiaux. Le capital diminue ensuite jusqu'à 25000 à l'âge de 37 ans, puis s'accélère de nouveau pour devenir quasi nul à la ménopause (**Figure 1**).

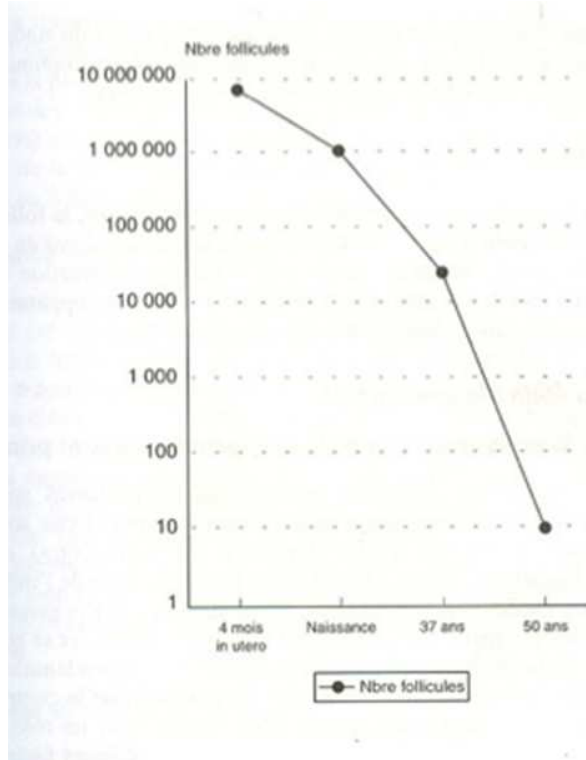


Figure 1 : évolution du capital folliculaire (stérilité du couple : ZORN J-R)

Seulement environ 450 follicules arriveront à maturité avec la rupture folliculaire et la libération de l'ovocyte (ovulation). Leur disparition vers l'âge de 50 ans entraîne la ménopause.

Dans cette disparition des follicules (**Figure 2**), les cycles menstruels n'interviennent que pour une part infime (50 Follicules/ cycles, soit au plus 2000 follicules pendant les 400 cycles qui se dérouleront en moyenne durant la vie génitale) La disparition des follicules est liée à d'autres phénomènes : atrophie tonique selon un

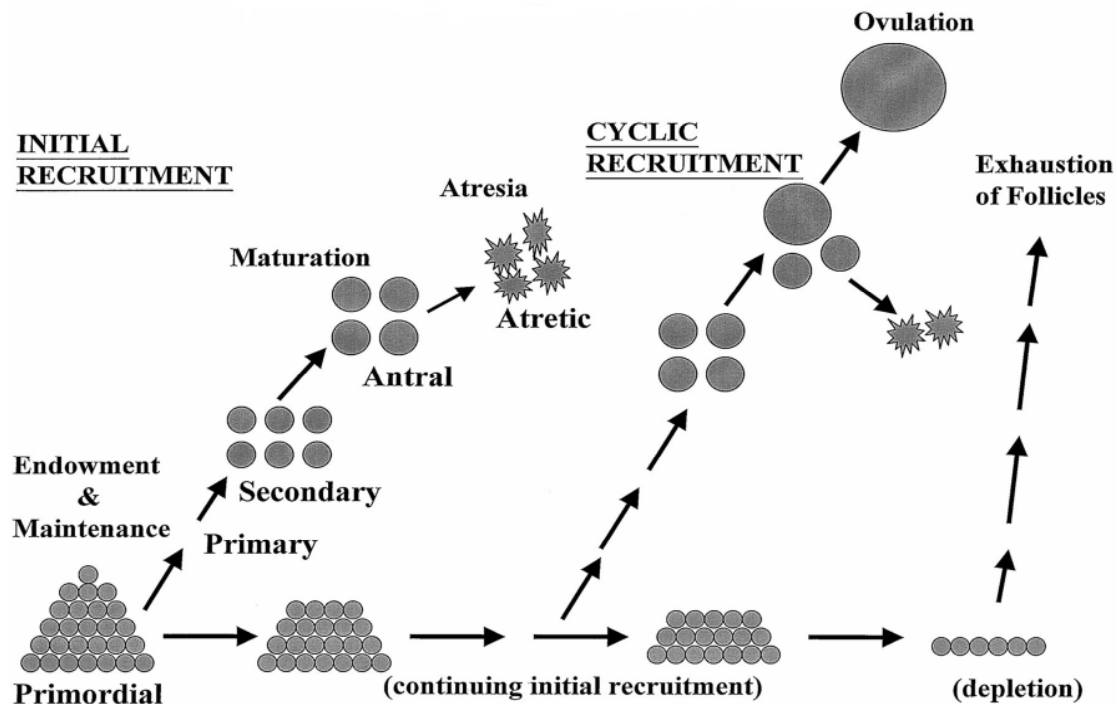
mécanisme de lyse cellulaire de **type APOPTOSE** (mort cellulaire programmée)

Figure 2 : Histoire des follicules ovariens

3.1.2- ETAPES DE LA FOLLICULOGENESE (Figure 3)

La folliculogénèse désigne l'ensemble des processus de croissance et de maturation des follicules ovariens du stade de follicule primordial à l'ovulation. Cette évolution peut être artificiellement subdivisée en :

- **Formation du follicule pré antral** , indépendante des gonado-trophines



- Puis développement du follicule directement sous la dépendance des gonadotrophines.

a- croissance folliculaire non hormono-dépendante (recrutement initial)

A partir des follicules quiescents primordiaux et primaires, la folliculogénèse aboutira à la formation du follicule pré ovulatoire de De Graaf en l'espace de 75 j. Elle évolue en étapes bien distinctes : **Formation du follicule pré antral** :

o **Reprise de la croissance des follicules primordiaux et primaires** : le mécanisme d'initiation n'est pas connu. Elle se produit de la vie intra utérine à la ménopause indépendamment du cycle menstruel, de la grossesse, des traitements hormonaux et de la contraception.

o **Formation du follicule secondaire**

o **Formation du follicule préantral** : marquée par l'apparition des cellules de la thèque interne à sa périphérie et des récepteurs à la FSH. En l'absence de stimulation hormonale par la FSH (c'est le cas chez la fille avant la puberté), le développement folliculaire s'arrête à ce stade et les follicules subissent une atresie.

b- croissance folliculaire hormono-dépendante : Développement du follicule pré-antral, elle évolue A partir de l'apparition de l'antrum (follicule tertiaire), la croissance folliculaire dépend de l'action conjuguée des gonadotrophines et des stéroïdes. **La croissance folliculaire basal**: c'est l'évolution du Follicules pré antral au follicule sélectionnable, stade où il est prêt pour la maturation finale. En l'espace de 70j (soit trois cycles), il atteint le stade de follicule sélectionnable d'un diamètre de 2mm. Le follicule sélectionnable devient de plus en plus sensible aux gonadotrophines. La FSH a deux actions sur les

cellules de la granulosa :

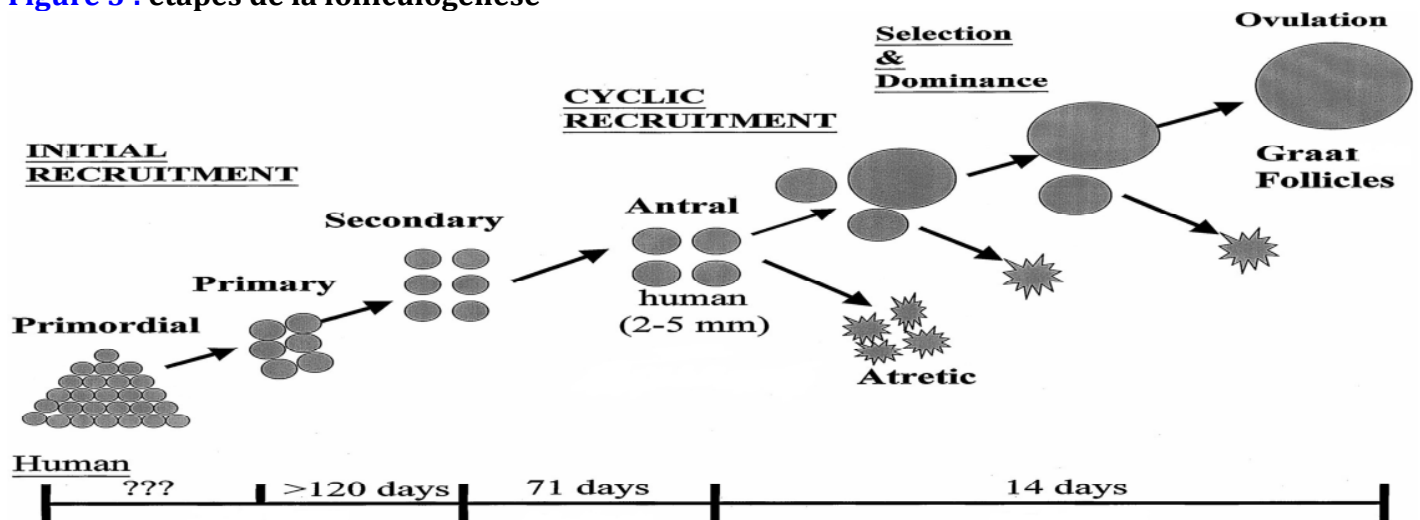
o L'une de prolifération : multiplication cellulaire

o L'autre de différenciation : apparition de l'aromatase

La maturation finale : occupe la phase folliculaire du cycle ovulatoire. Au début de chaque cycle plusieurs dizaines de follicules à petit antrum (cohorte) qui possèdent un nombre suffisant de récepteurs à la FSH sont recrutés (**recrutement cyclique**). Le nombre dépend du taux de FSH en début du cycle (5 à 10 /ovaire). Devenus sensibles à l'action de la FSH, ils continuent leur développement devenant des follicules à grand antrum.

Vers J6 du cycle l'un d'entre eux va se détacher de la cohorte (**sélection**) et compléter sa maturation pour devenir le follicule **dominant** (10 mm de diamètre). Le follicule dominant exerce un effet inhibiteur sur les deux ovaires et par conséquent c'est lui seul qui évoluera vers le follicule mure pré ovulatoire ou follicule de De graaf (diamètre 20 mm). Les autres follicules de la cohorte vont involués. Le follicule dominant sécrète à lui seul presque la totalité de l'E2. A partir de j10, la granulosa acquiert des récepteurs à la LH dont l'apparition est induite par la FSH

Figure 3 : étapes de la folliculogénèse



c- l'ovulation

Le follicule continue à augmenter de taille, il fait saillie à la surface de l'ovaire, recouvert simplement de l'épithélium ovarien ; la paroi se distend et s'amincit au niveau de l'apex avant de se rompre, les cellules du cumulus oophorus se dissocient. La ponte ovulaire est déclenchée par le pic de LH. Ce pic survient par rétro contraction positive lorsque le taux d'oestradiol est suffisamment élevé (> 300pg/ml)

Le pic de LH a un triple effet : Reprise de la maturation nucléaire Libération du complexe cumulo ovocytaire et ouverture du follicule

Ovulation (Libération d'enzymes protéolytiques par la théque externe sous l'effet des PGE2 et PGF, Les enzymes altèrent la membrane basale entraînant la rupture, les cellules de type muscle lisse se contractent et permettent l'expulsion de l'ovocyte. La ponte ovulaire survient 36h après le pic ovulatoire

Luteinisation : Après rupture de la membrane basale, il y a envahissement vasculaire des cellules de la granulosa • perte de la distinction histologique entre les cellules thécals et les cellules de la granulosa formation du corps jaune et sécrétion à la fois de Progéstérones et d'oestrogènes **Lutéolyse**

en l'absence de grossesse, la durée de vie du corps jaune est de 14 – 16j le mécanisme de la lutéolyse n'est pas clair:

- Modification de sécrétion de la LH → progressive des récepteurs à la LH → Au cours de la grossesse: → de l'activité HCG → maintien du corps jaune.

3.2- SECRETION HORMONALE OVARIENNE : stéroïdogénèse ovarienne

L'essentiel de la stéroïdogénèse ovarienne se déroule au niveau du follicule dominant puis du corps jaune qui lui succède

Au cours de la **phase folliculaire** du cycle ovarien, la principale hormone sécrétée par les follicules en croissance est l'oestradiol, alors qu'après l'ovulation, le **corps jaune** sécrète de la progestérone (phase lutéale).

→ Les cellules de la Granulosa secrètent de l'oestradiol sous l'effet de la FSH → Les cellules thécales secrètent des androgènes sous l'effet de LH. Ces androgènes seront transformés en œstrogènes par une aromatasase qui est elle-même contrôlée par la FSH.

→ L'ovaire sécrète également d'autres peptides : activine, inhibine par les cellules de la granulosa

3.3- REGULATION DU CYCLE MENSTRUEL :

L'activité exocrine de l'ovaire (folliculogénèse, ovogénèse et ponte ovulatoire ainsi que l'activité endocrine (stéroïdogénèse) sont sous la dépendance de l'hypophyse, elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus. L'ensemble forme l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien dont tous les étages sont interdépendants

La présence d'un cycle menstruel régulier apparaît comme un témoin direct de l'intégrité de l'axe reproductif féminin et d'une aptitude à la reproduction.

3.3.1- Profils hormonaux du cycle menstruel (Figure 4)

a- phase folliculaire

La principale hormone sécrétée pendant la phase folliculaire est l'oestradiol, elle représente le reflet de la croissance du follicule pendant cette phase. → Pendant la phase folliculaire il existe une sécrétion faible de progestérone.

b- phase péri-ovulatoire : lorsque le follicule est mure et sécrète des concentrations suffisamment élevées d'E2, on assiste à une décharge importante de LH et de FSH c'est le pic ovulatoire. L'ovocyte reprend la méiose et l'ovulation survient 36 heures après le début du pic. La méiose est alors stoppée et la seconde division méiotique ne reprendra que s'il y a une fécondation.

c- phase lutéale :

Après l'ovulation les cellules folliculaires vont subir une lutéinisation pour sécréter la progestérone qui va préparer l'endomètre pour une éventuelle grossesse. → La courbe de sécrétion a l'aspect en cloche, dont le sommet se trouve vers le 22^e jour et le point le plus bas à la fin du cycle

3.3.2- Contrôle du cycle hormonal (Figure 5) → Ce contrôle fait intervenir plusieurs facteurs neuro-hormonaux qui se reproduisent avec une périodicité régulière. Au **centre** de ce contrôle hormonal se trouve le **système hypothalamo- hypophysaire** avec la **GnRH** et les deux gonadotropines **FSH** et **LH**. La libération **pulsatile** (décharge d'une quantité de GnRH dans la circulation porte hypophysaire toutes les

1 à 2 heures) est une condition fondamentale pour assurer une fonction ovarienne cyclique. Le rôle des médiateurs centraux régulant la décharge de GnRH (dopamine, GABA, ...) explique le rôle des stress, des perturbations psychologiques, des maladies psychiatriques et même des médicaments psychotropes dans les perturbations " de haut en bas " du cycle menstruel. Les cellules gonadotropes de l'**hypophyse** répondent à cette sécrétion par une pulsation de LH et de FSH.

Les **follicules ovariens immatures** réagissent à cette stimulation gonadotrope en augmentant de taille et en sécrétant des quantités croissantes d'oestradiol, qui atteint un pic circulant vers le milieu du cycle. En retour, les ovaires exercent un rôle sur la sécrétion de GnRH et de gonadotrophines, selon un mode cyclique.

L'importance de la réponse de l'hypophyse à chaque pulsation de LHRH est contrôlée par l'oestradiol qui agit directement sur les cellules gonadotropes hypophysaires. Lorsque son taux est bas en début de cycle, l'effet de feedback est négatif entraînant une diminution de la concentration de la FSH et entravant la croissance d'un autre follicule.

Lorsque au contraire l'oestradiol dépasse un seuil approximativement de 300 picogrammes/ml pendant une durée de 2 jours, ce feedback devient positif et l'effet de l'oestradiol devient facilitant et provoque la décharge préovulatoire des gonadotrophines, sans qu'une augmentation de sécrétion de la LHRH hypothalamique soit indispensable.

a- Rôles de la FSH :

Les récepteurs de la FSH existent au niveau des cellules de la granulosa, ses rôles sont:
stimule la prolifération des ϕ de la granulosa contrôle l'aromatisation des androgènes stimule l'apparition des récepteurs LH facteur de croissance des follicules

b- Rôles de la LH

Les récepteurs de la LH existent sur les cellules thécales et à partir du 10^{ème} jour du cycle sur les cellules de la granulosa, elle intervient par :

- Règle la stéroïdogenèse, pas d'action sur le développement folliculaire. ☐
- Le pic de LH permet l'ovulation ☐
- Rôle important dans la production des stéroïdes par le

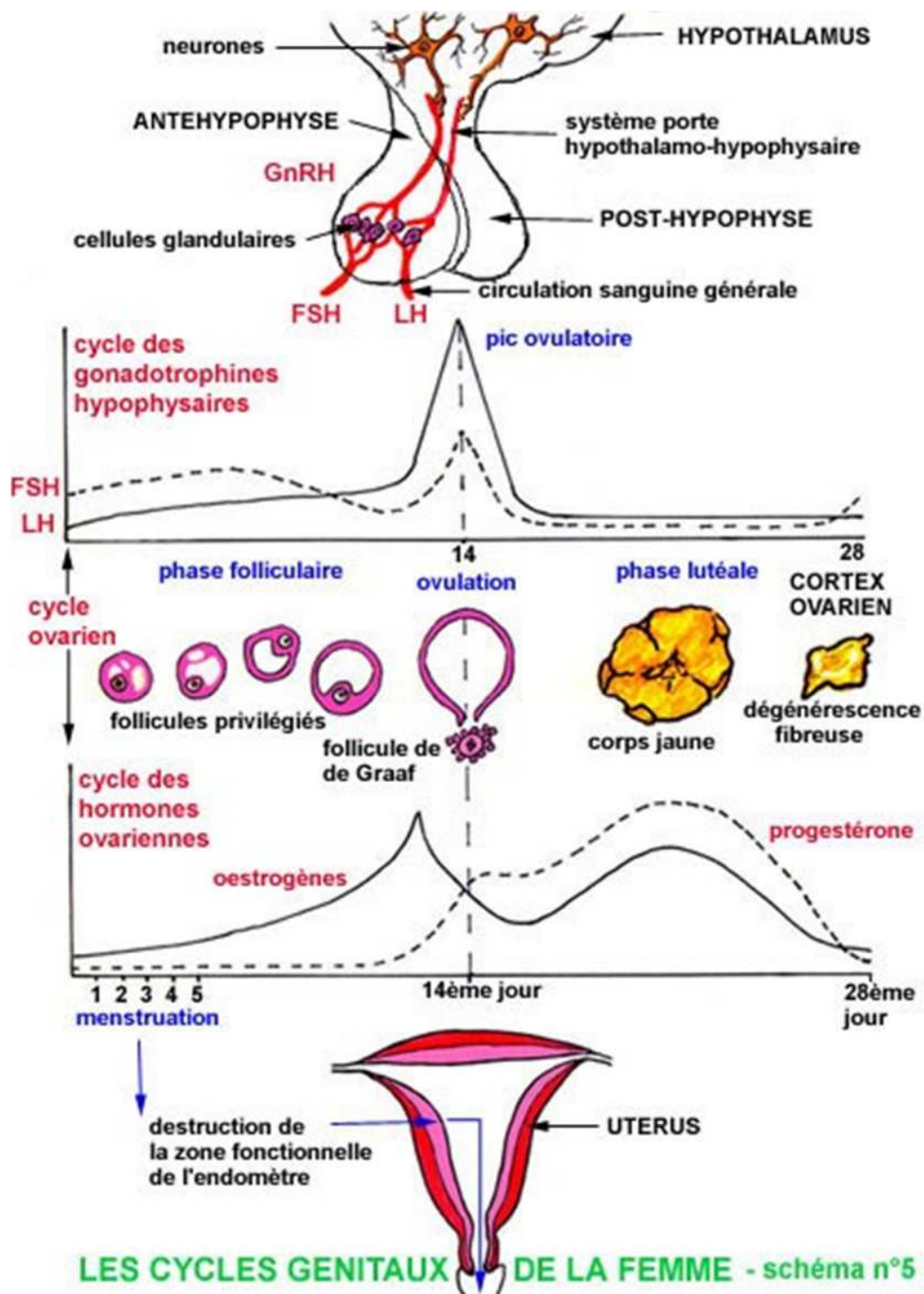


Figure 4 : Profils hormonaux du cycle menstruel

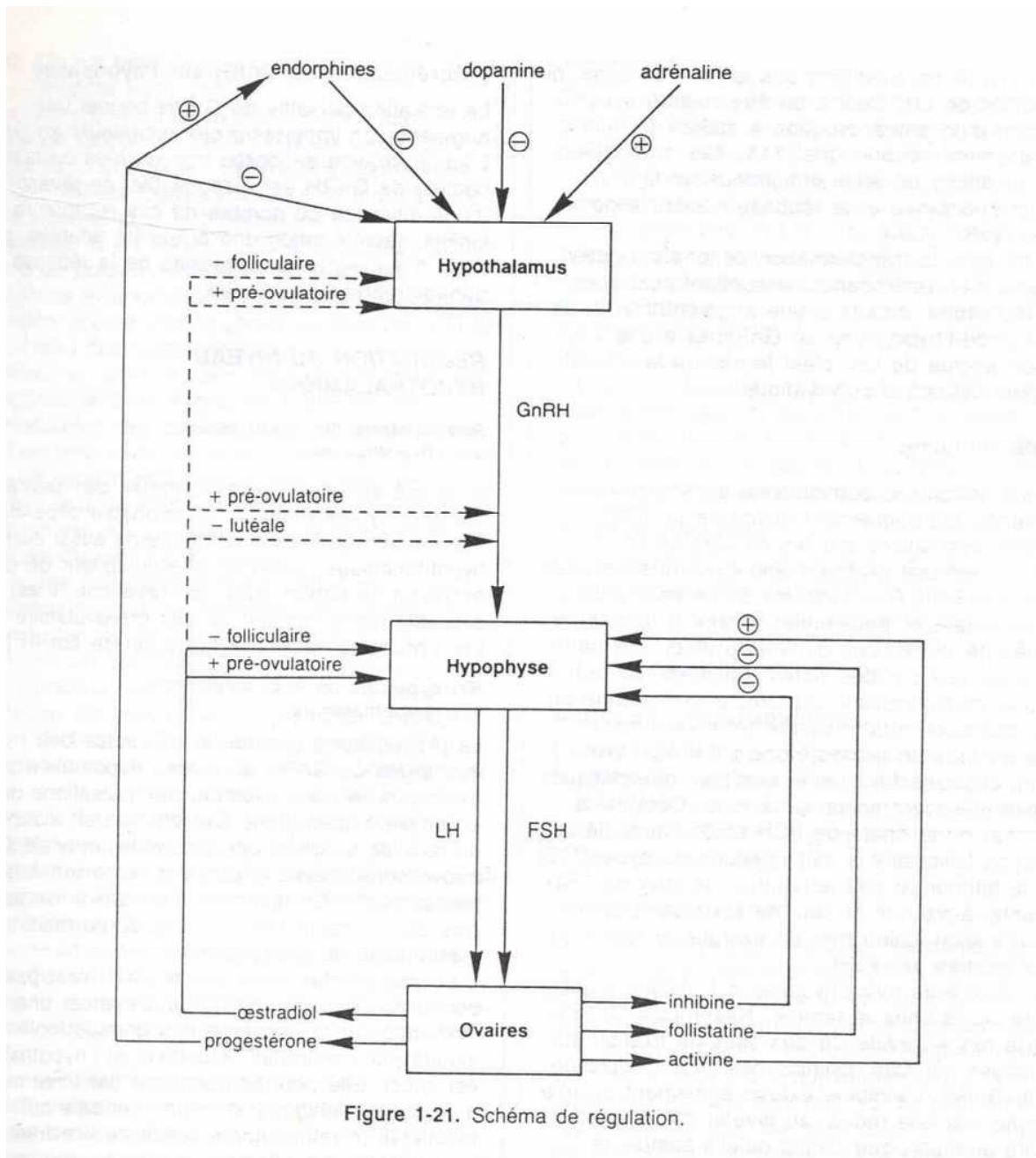


Figure 5 : Régulation du cycle menstruel

- Feed Back (+) et (-) de l'E2 ☐
- Feed Back (-) des Pg ☐

4- MODIFICATION CYCLIQUES DES AUTRES TISSUS CIBLES

Outre les cibles HTHP de rétro action des sécrétions ovariennes, le cycle hormonal touche de nombreux organes cibles en raison de la présence à leur niveau de **récepteurs spécifiques** à l'oestrogènes et à la progestérone. Utérus, vagin et glande mammaire.

4-1 CYCLE ENDOMETRIAL (Figure 6) ☐L'hémorragie menstruelle est le résultat d'une activité hormonale sur un tissu récepteur privilégié qui est l'endomètre.☐Le phénomène fondamental que constitue l'ovulation permet de diviser le cycle en **2 phases**:

☐- Au cours de la **phase préovulatoire**, les estrogènes déterminent la **prolifération** de la muqueuse utérine, qui croît régulièrement en épaisseur : (E2 = hormone de prolifération)☐

- Au cours de la phase **post ovulatoire**, la synergie oestroprogestative modifie l'endomètre de façon précise: arrêt de la prolifération et de la croissance en épaisseur, disparition des mitoses, apparition de phénomènes **sécrétoires** au niveau des glandes et des modifications stromales particulières, qui vont s'accroître dans le temps, se préparant à une éventuelle nidation. (la progestérone = hormone de différenciation). L'issue de l'endomètre est liée à celle de l'ovule précédemment émis : Si l'ovule a été fécondé et s'est implanté vers le 23^e jour d'un cycle, le corps jaune va maintenir la grossesse. S'il n'y a pas eu d'implantation, le corps jaune involue après une durée de vie de 14 jours, entraînant ainsi une chute assez brutale du taux des œstrogènes et de la progestérone. Le tarissement de ces deux hormones détermine au niveau de l'endomètre des phénomènes de nécrose et hémorragie. Les menstruations sont secondaires à la desquamation de la couche superficielle de l'endomètre.

Le **sang menstruel** qui filtre à travers la muqueuse utérine en nécrobiose est en général incoagulable du fait de la présence d'un enzyme fibrinolytique, produit local du catabolisme endométrial; lorsque la desquamation est totale, ce facteur disparaît et la coagulation redevient normale. Entre-temps une réépithélialisation débute au cours même de la menstruation, sur les territoires desquamés les premiers à partir des cellules basales

Figure 6 : le cycle endométrial

4.2- MYOMETRE

Il augmente d'épaisseur en phase folliculaire. De même son activité contractile varie au cours du cycle.

o L'œstradiol provoque des contractions du muscle utérin avec augmentation du tonus musculaire

o La progestérone, au contraire ralentit ou supprime les contractions provoquées par l'œstradiol.

4.3- COL UTERIN ET GLAIRE CERVICALE

Pendant la phase folliculaire, sous l'influence des œstrogènes et au maximum en période pré-ovulatoire, la glaire devient de plus en plus claire jusqu'à la transparence. Elle est abondante, filante, sa perméabilité aux spermatozoïdes augmente

Pendant la phase lutéale : tous ces critères s'inversent sous l'influence de la progestérone. L'abondance diminue et la viscosité augmente

4.4- LE VAGIN

Le vagin est, comme le col de l'utérus et l'endomètre, très sensible aux variations des hormones ovariennes. Le vagin a une structure cellulaire proche de celle de la peau. A la partie inférieure du vagin se trouvent les poches de Shaw qui permettent la réabsorption des sécrétions du col de l'utérus et du vagin.

Dans la période pré-ovulatoire, les œstrogènes ont une action de régénération, de prolifération et de maturation sur la muqueuse vaginale et agissent sur les poches de Shaw, permettant la réabsorption des sécrétions expliquant ainsi les jours secs durant cette période. **Dans la période ovulatoire**, les poches de Shaw ne sont plus stimulées et ne réabsorbent plus les sécrétions, permettant ainsi à la femme de mieux se rendre compte des sécrétions.

Dans la période post-ovulatoire, la progestérone a une action de destruction et de desquamation des cellules vaginales superficielles et permet la réabsorption des sécrétions par les poches de Shaw.

4.5- SEIN

L'œstradiol est l'hormone responsable de la différenciation et du développement de l'arbre galactophorique. Le tissu conjonctif entourant les canaux galactophores est aussi sensible à l'action des œstrogènes.

La progestérone agit sur la partie distale du galactophore en permettant sa différenciation en acinus.

5- EVOLUTION DU CYCLE MENSTRUEL AU COURS DE LA VIE :

La période du cycle n'est pas constante au cours de la vie. Trois périodes peuvent être distinguées :

- o **La période post pubertaire** qui dure 5 à 7 ans. Elle est caractérisée par un raccourcissement progressif de la durée des cycles de 33 j à 30 j
- o **La période comprise entre 20 et 40 ans** où la durée des cycles est comprise entre 25 et 30j
- o **La période pré ménopausique** caractérisée par un allongement des cycles devenant en moyenne de 44j. L'arrêt de la fonction menstruelle traduit la ménopause.

6- EXPLORATION DU CYCLE MENSTRUEL :

6.1- CLINIQUE

La menstruation constitue la seule manifestation apparente du cycle et le seul point de repère dans la vie génitale féminine. C'est le premier jour des règles qui a été choisi comme le premier jour du cycle menstruel. La durée de ce saignement génital étant variable en fonction des individus.

La détermination du moment de l'ovulation ne peut pas être établi avec précision avec les seuls moyens cliniques.

L'interrogatoire est un temps essentiel.

☑ Age et mode d'installation des premières règles

☑ Rythmicité menstruelle

☑☑ Abondance et durée des règles☑

☑ Saignement en dehors des règles☑

☑ Signes associés/ hirsutisme, bouffées de chaleur, galactorrhées ...☑

Courbe méno-thermique : prise journalière de la température pour voir s'il y a ou non ovulation et la qualité du corps jaune☑

Examen physique : Caractères sexuels secondaires, aspect du col et de la glaire

6.2- ECHOGRAPHIE

o Aspect de l'endomètre

o Croissance folliculaire

6.3- HISTOLOGIE – CYTOLOGIE :☑Frottis cervico-vaginal : apporte des renseignements sur l'imprégnation oestrogéniques (index de pycnose et d'eosinophilie) avant la pratique des dosages hormonaux☑Frottis endométrial ou biopsie de l'endomètre vers le 24^e jour du cycle pour le diagnostic de l'insuffisance lutéale

6.4- EXPLORATION HORMONALE

Le dosage se fait idéalement en début du cycle : E2, androgènes, FSH, LH et prolactinémie. Le dosage de la progestérone à j23 peut nous renseigner sur la qualité du corps jaune☑

7- ANOMALIES DU CYCLE MENSTRUEL

• Motif fréquent de consultation en gynécologie. ☑

• Elles touchent les femmes durant leur vie reproductive, à n'importe quel âge ☑

• **7.1 Aménorrhées:** Absence du flux menstruel chez une femme en âge d'être réglée.☑

o Primaires: Absence d'apparition des premières règles à partir de l'âge de 16 ans. ☑

o Secondaires: Arrêt des règles depuis plus de 3 mois chez une femme antérieurement réglée.

7.2 Anomalies de la durée du cycle menstruel:

• Spanioménorrhée: Cycle long (>35 jours). ☑

• Polyménorrhée: Cycle court (<21 jours). ☑

• Cycle irréguliers: alternance de cycles longs et de cycles courts

•

- **7.3 Troubles des menstruations:**

- Hypoménorrhée: durée des règles <3 jours peu abondantes.
- Hyperménorrhée: Règles trop abondantes (>80 ml).
- Ménorragies: anormalement long (>7 jours).
- Dysménorrhées: Douleurs pelviennes au moment des règles.
- Métorragies: Hémorragie utérine survenant en dehors des règles.

-

- **8- CONCLUSION**

- - **Le caractère cyclique** : caractère fondamental de la physiologie génitale de la femme- Les menstruations représentent le seul repère clinique. - Dans les conditions physiologiques, le cycle menstruel évolue en deux phases : folliculaire puis lutéale, avec l'ovulation entre les deux. - Nécessite une intégrité anatomique et fonctionnelle des différents acteurs de ce cycle - L'axe hypothalamo-hypophyso ovarien constitue le cœur de régulation de ce cycle - Les modifications hormonales sous jacentes sont responsables des modifications cycliques au niveau des organes cibles (endomètre, col, vagin, sein) - la connaissance fine de la physiologie du cycle menstruel permet de comprendre et d'explorer les anomalies du cycle.