



SPITALIER
AUDE BERNARD

Histologie du col normal et des néoplasies intraépithéliales

Francine Walker et Annie Cortez

Hôpital Bichat-Claude Bernard

et Hôpital Tenon

Services d'anatomie pathologique



Données épidémiologiques

- Le cancer invasif du col est le 2ème cancer féminin à l'échelle mondiale.
- L'incidence :
 - 4/100.000 en Finlande à 48/100.000 en Colombie
 - en France, 12/100.000, en augmentation chez les femmes avant 40 ans.
- Les données épidémiologiques ainsi que la biologie moléculaire ont permis de démontrer le rôle des PVH dans la carcinogenèse cervicale



Données épidémiologiques

- **Bosch & Coll.en 95 : PVH dans 93 % des cancers du col**
Chez une femme porteuse de PVH: risque de cancer augmenté de 65 fois, de 130 fois s'il s'agit d'un PVH oncogène de type 16
- **Un PVH oncogène: étape nécessaire mais non suffisante au développement d'une néoplasie.**
 - infection latente PVH: 10% à 30% des femmes sans anomalie cytologique
 - la majorité des infections à PVH est transitoire, d'autres vont persister.
 - seulement un certain % des CIN va évoluer vers un cancer invasif.
- **Des cofacteurs interviennent donc.**



Les PVH

- **Virus de petite taille (55 nm): contient une molécule d'ADN de 8000 paires de nucléotides.**
 - Dans le cas des PVH oncogènes : le génome du virus s'intègre à l'ADN chromosomique de la cellule infectée et perturbe le cycle cellulaire. Il favorise les lésions de néoplasie intra-épithéliale.
- **Plus de 100 génotypes sont connus.**
 - Les PVH 6 et 11 non oncogènes siègent dans les condylomes acuminés ano-génitaux.
 - Une quinzaine de PVH oncogènes siègent dans les lésions de haut grade (PVH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68).
- **Dans le col, l'infection virale se produit au niveau de la jonction: présence d'ADN viral à l'état épisomal dans les assises basales.**



SPITALIER
AUDE BERNARD

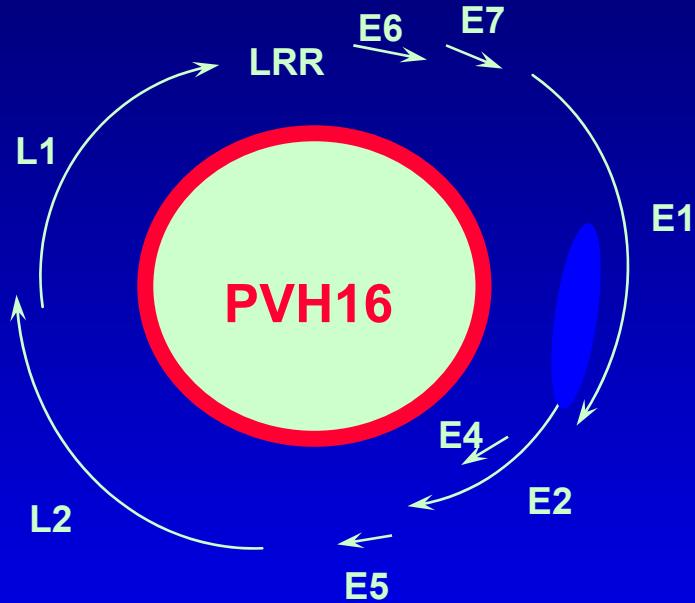
Cofacteurs

• **Persistence de l'infection virale après 30 ans ~ 5 % des cas,**

- **La charge virale?**
- **Les facteurs hormonaux :**
 - Pénis: 25 à 50 fois moins de lésions invasives que dans le col
 - 9 fois plus de risque de cancer invasif pour une femme dont le partenaire est porteur d'un PVH 16.
 - Contraception orale prise plus de 5 ans.
- **Les facteurs immunitaires :**
 - Risque accru chez les femmes immunodéprimées (greffes rénales, corticoïdes) et surtout les femmes VIH +
- **Les facteurs socio-économiques**
- **Le nombre de partenaires > 5**
- **Le tabac (par le biais d'une diminution de l'immunité).**



Schéma de capside



- **Intégration du génome viral au génome cellulaire au niveau de E2**
- **Expression d'une région spécifique du génome viral : E6, E7, qui augmente au cours de la progression tumorale**



HPV

histologie :

- **hyperpapillomatose, hyperacanthose cellules du corps muqueux koilocytes, dyskératose, corps acidophile, maturation tardive et brutale et parakératose de surface.**

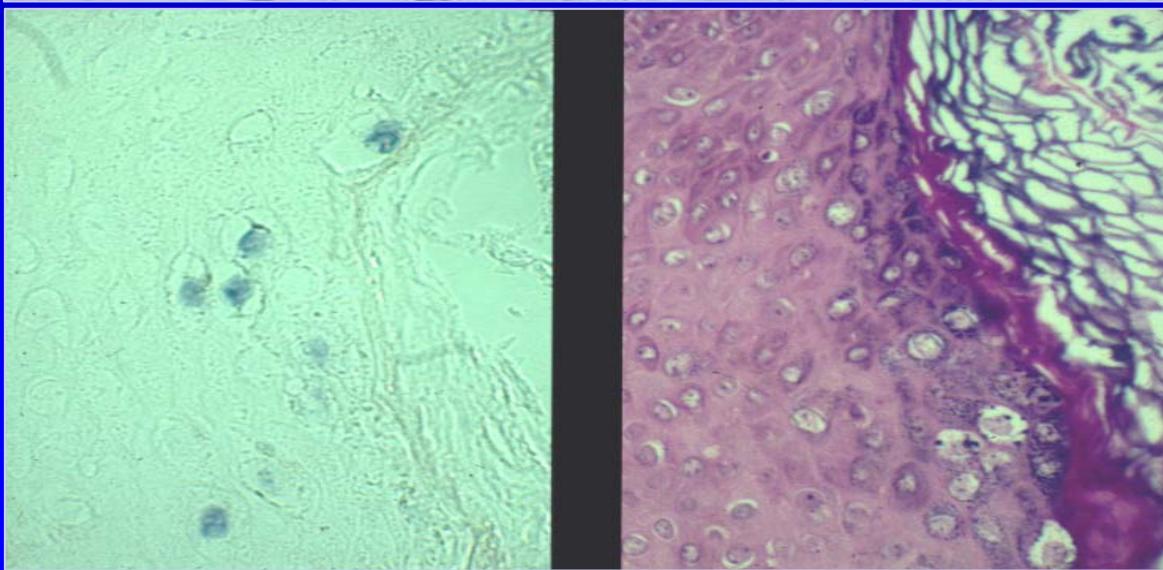
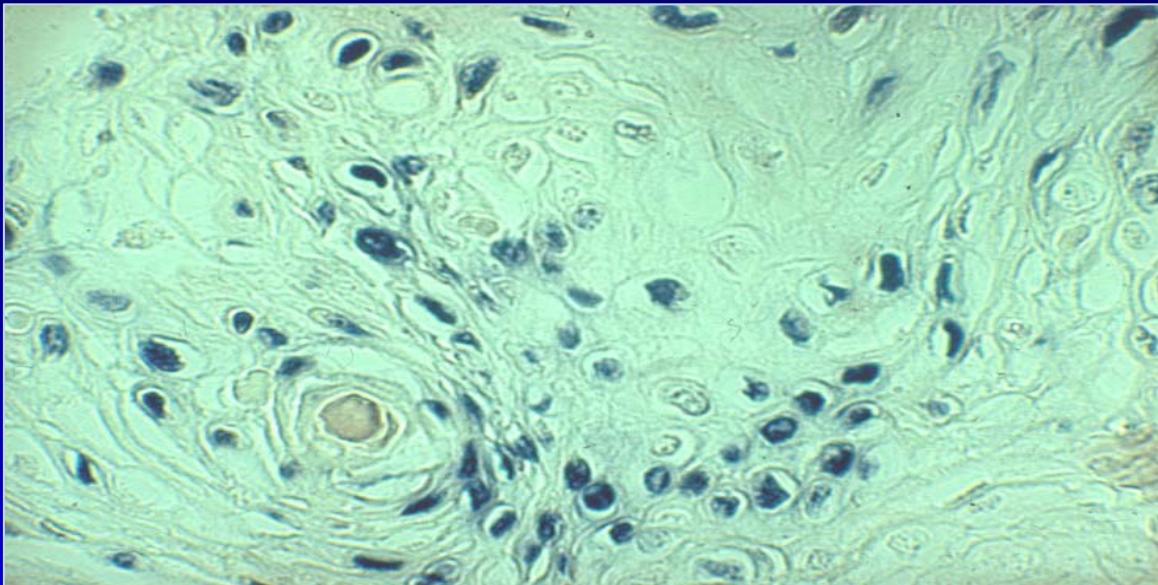
Surtout dans un certain nombre de cas :

- **apparition simultanée ou successive de dysplasie légère, modérée, sévère et de cancer in situ et invasif**
- **surveillance particulière des femmes porteuses de condylomes (condylomes plans avec HPV oncogènes: 16, 18, 31, 33).**



PVH

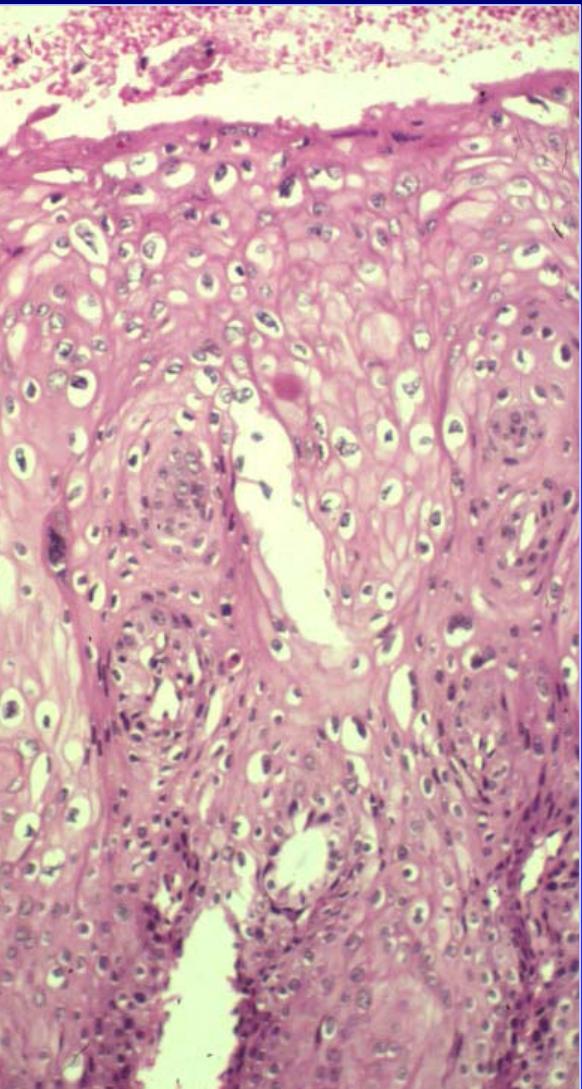
SPITALIER
AUDE BERNARD



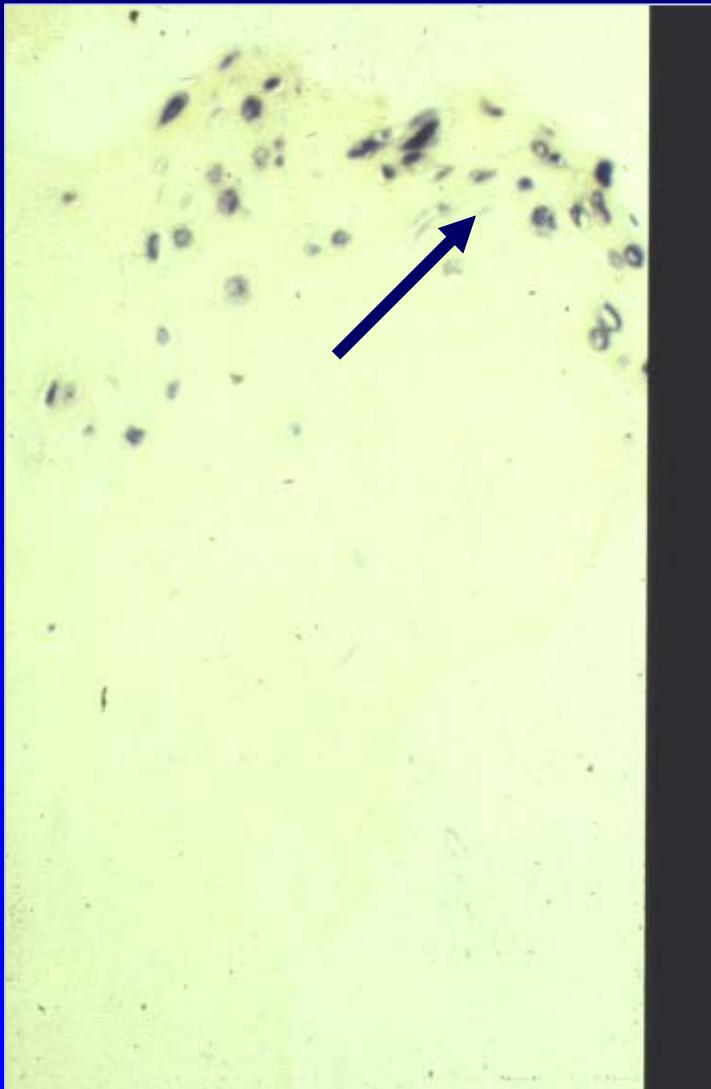
PCR-HIS PVH



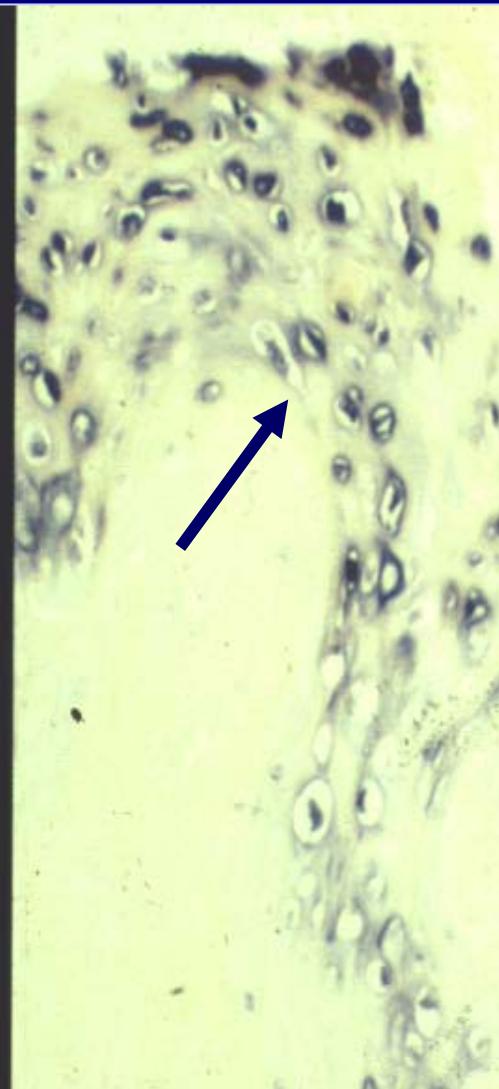
HPS



HIS



PCR-HIS



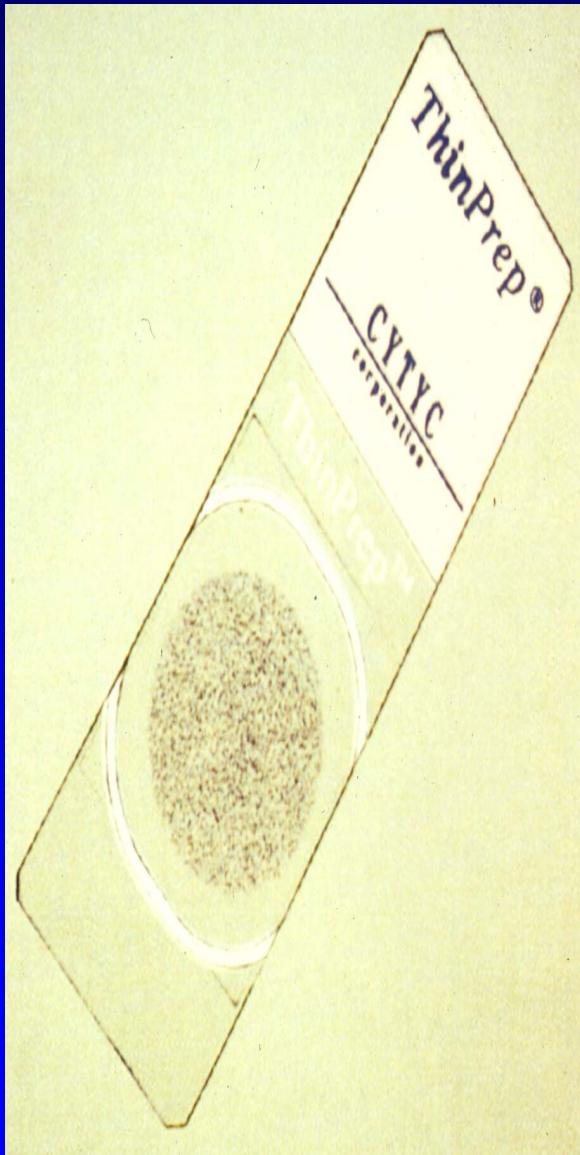


Le trépied cyto-colpo-histologique

- **Le diagnostic des lésions précancéreuses du col revient encore au trépied cyto-colpo-histologique.**
- **Les virus PVH ne se cultivent pas, seule la biologie moléculaire avec ses techniques d'hybridation permet de les typer**
- **Pour les femmes à risque, ces techniques permettent :**
 - de préciser le diagnostic,
 - d'ébaucher le pronostic,
 - d'affiner nos conduites thérapeutiques.



SPITALIER
AUDE BERNARD





RAPPEL HISTOLOGIQUE

- Le vagin : épithélium malpighien non kératinisé.
- Le col utérin: 4 portions: l'exocol, le canal endocervical, la portion isthmique et la zone d'affrontement.



SPITALIER
AUDE BERNARD



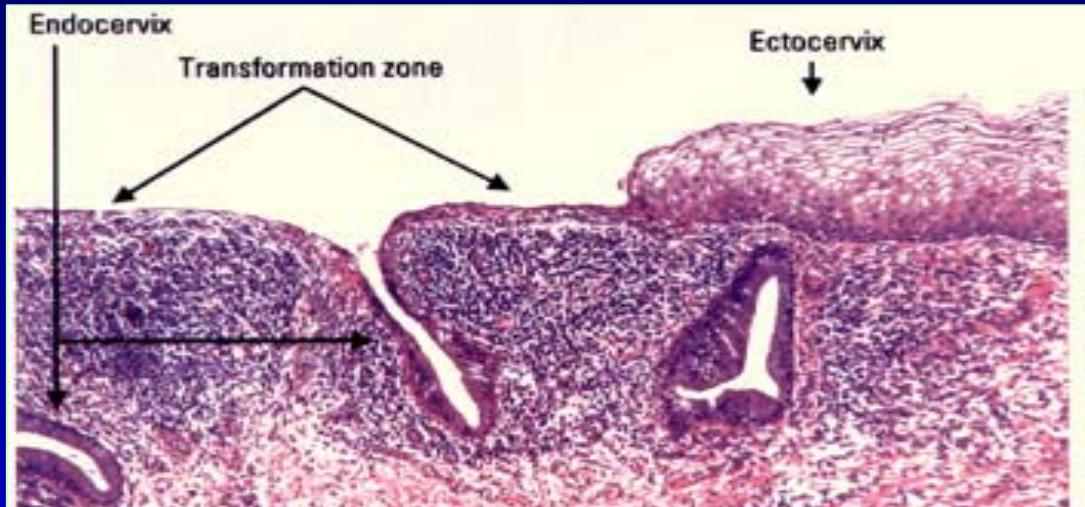


Fig. 5.11 Transformation zone of the cervix. Photomicrograph of the early (immature) cervical transformation zone consisting of a thin layer of basal cells between the ectocervical and endocervical mucosa.

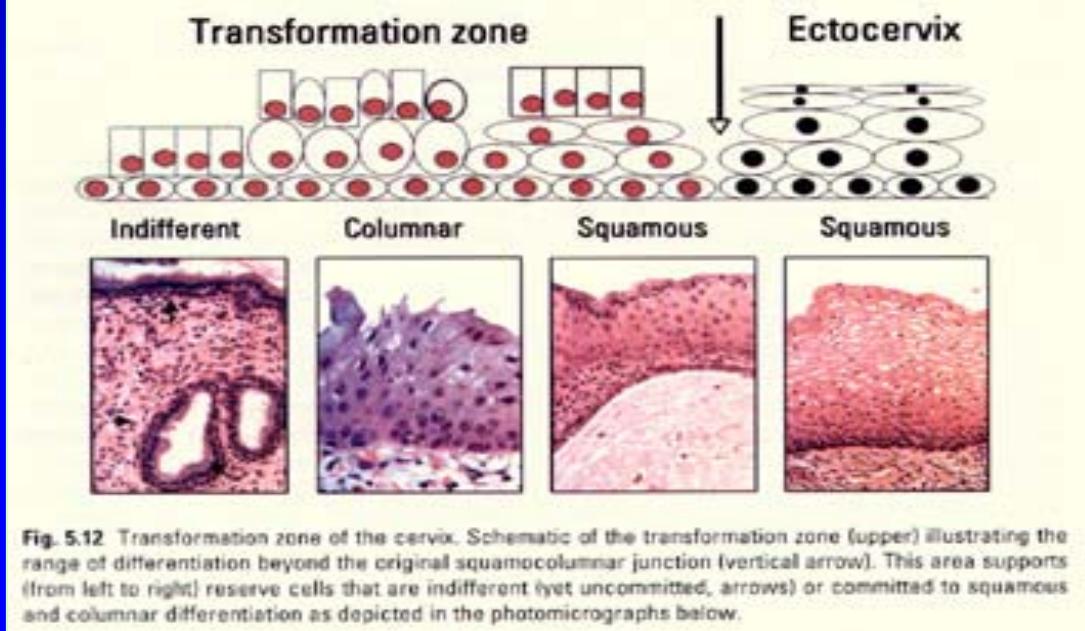
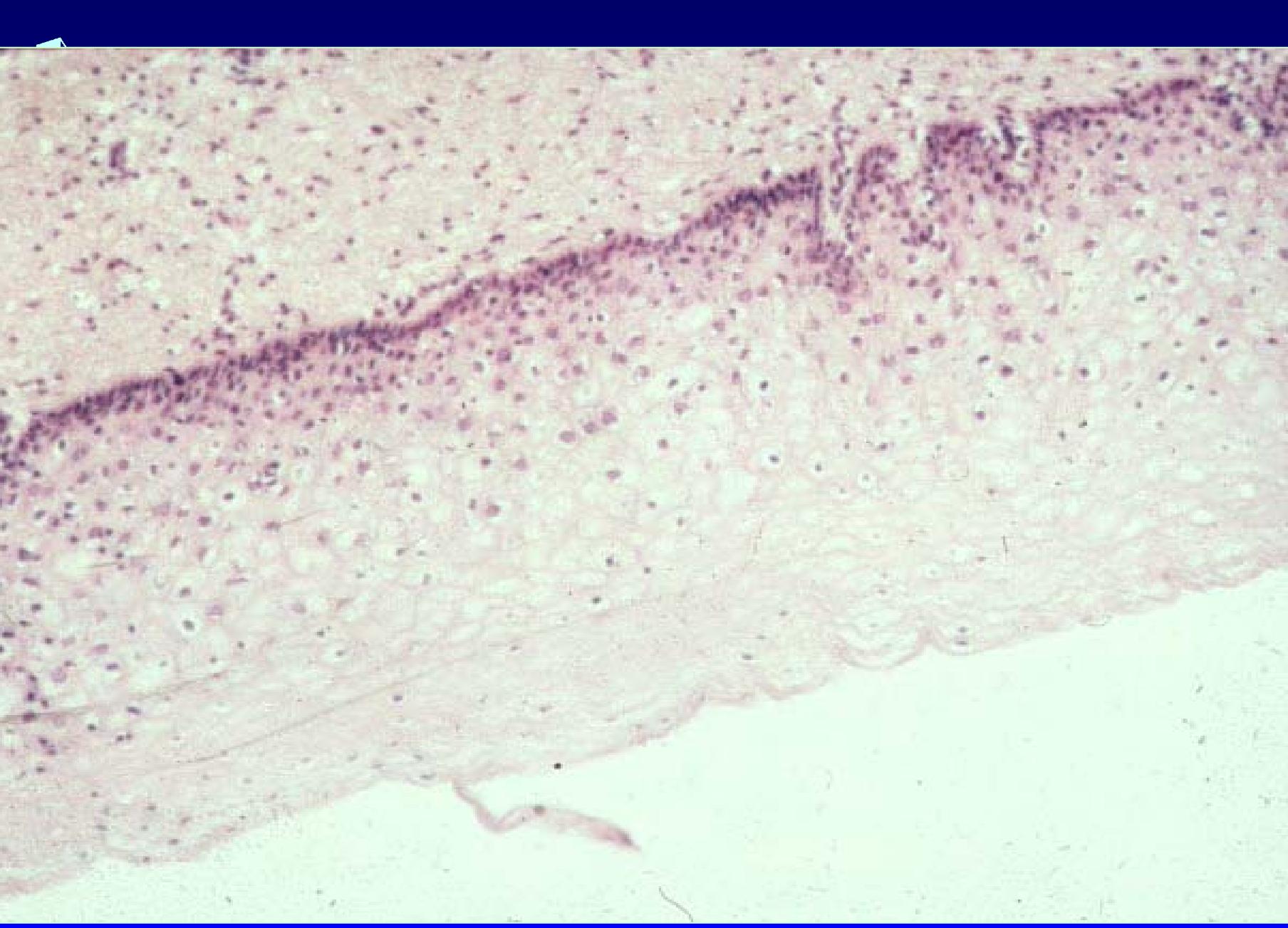
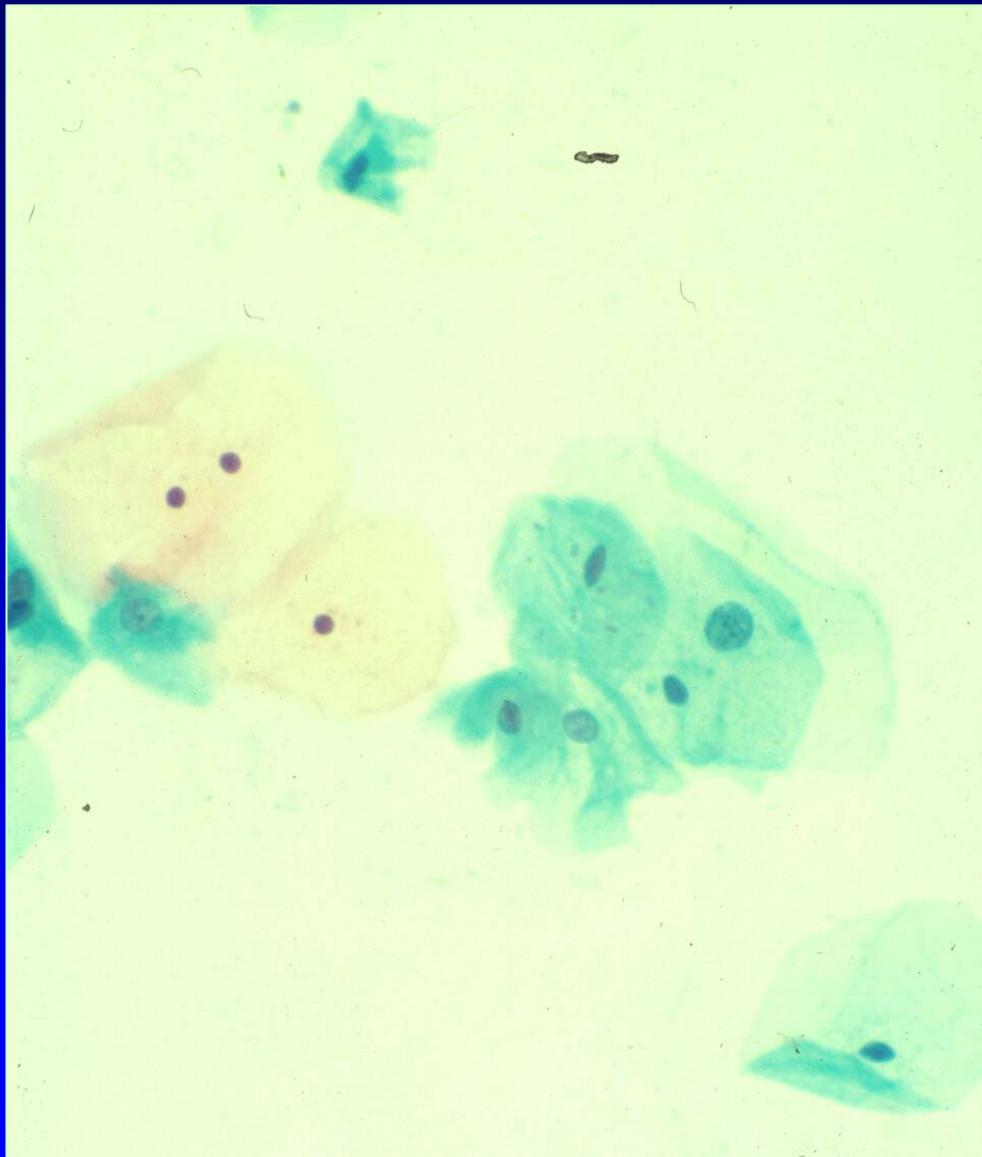


Fig. 5.12 Transformation zone of the cervix. Schematic of the transformation zone (upper) illustrating the range of differentiation beyond the original squamocolumnar junction (vertical arrow). This area supports (from left to right) reserve cells that are indifferent (yet uncommitted, arrows) or committed to squamous and columnar differentiation as depicted in the photomicrographs below.





SPITALIER
AUDE BERNARD





RAPPEL HISTOLOGIQUE

- a) L'endocol : bordé de cellules cylindriques hautes mucosécrétantes
- b) L'exocol : Tapissé par un épithèlium malpighien non kératinisé.
- c) La zone d'affrontement.

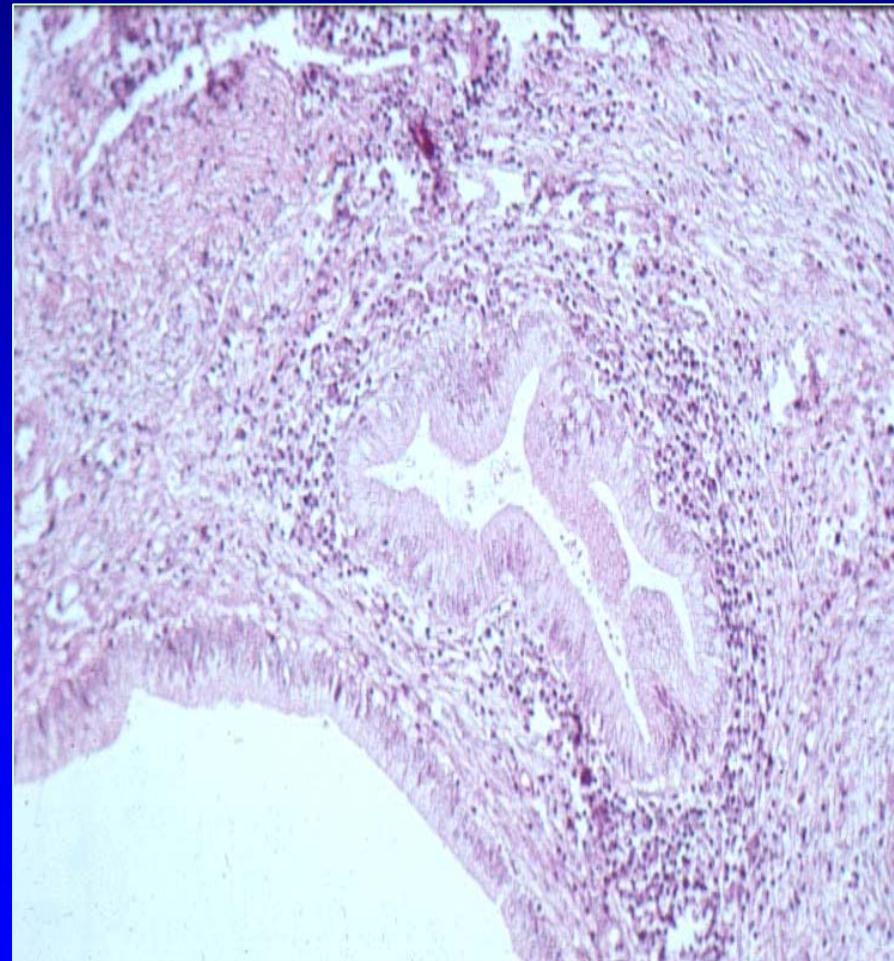
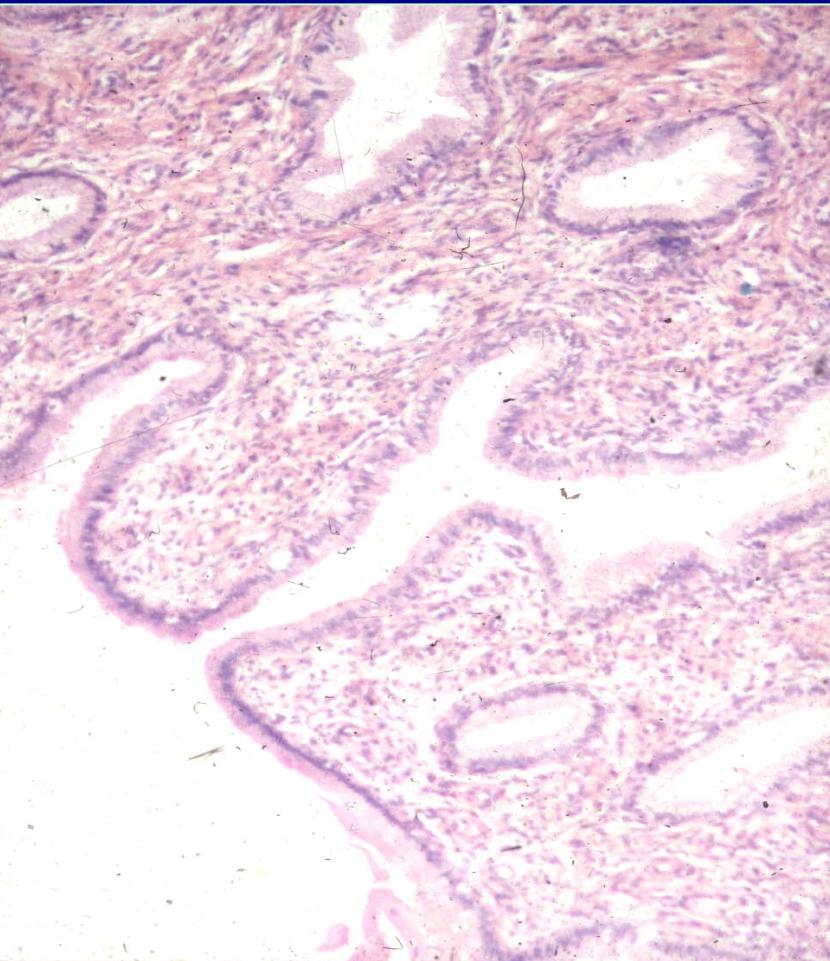
C'est à ce niveau que vont se dérouler le plus souvent les processus:

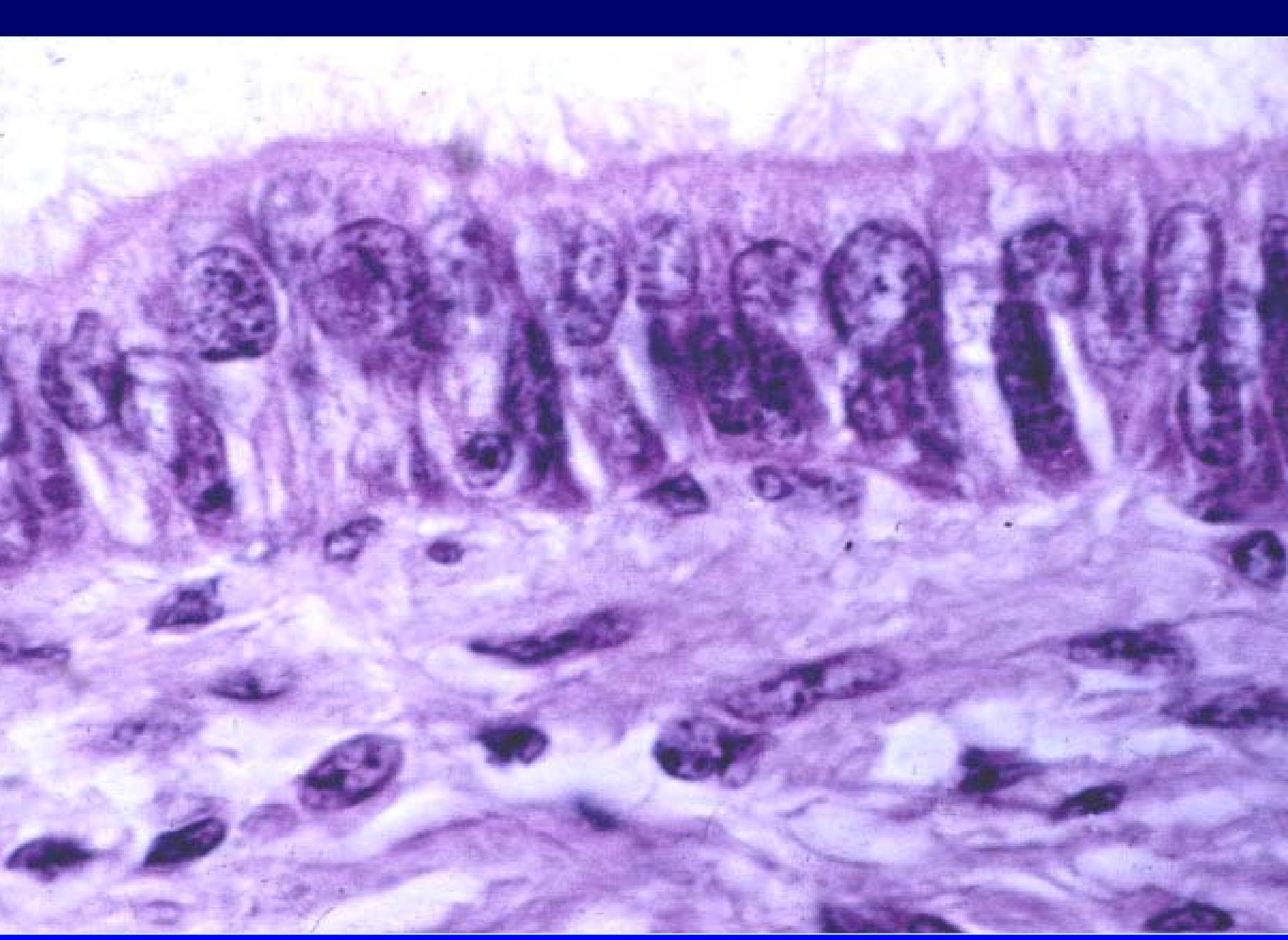
- de métaplasie
- de dysplasie
- de carcinome.



SPITALIER
AUDE BERNARD

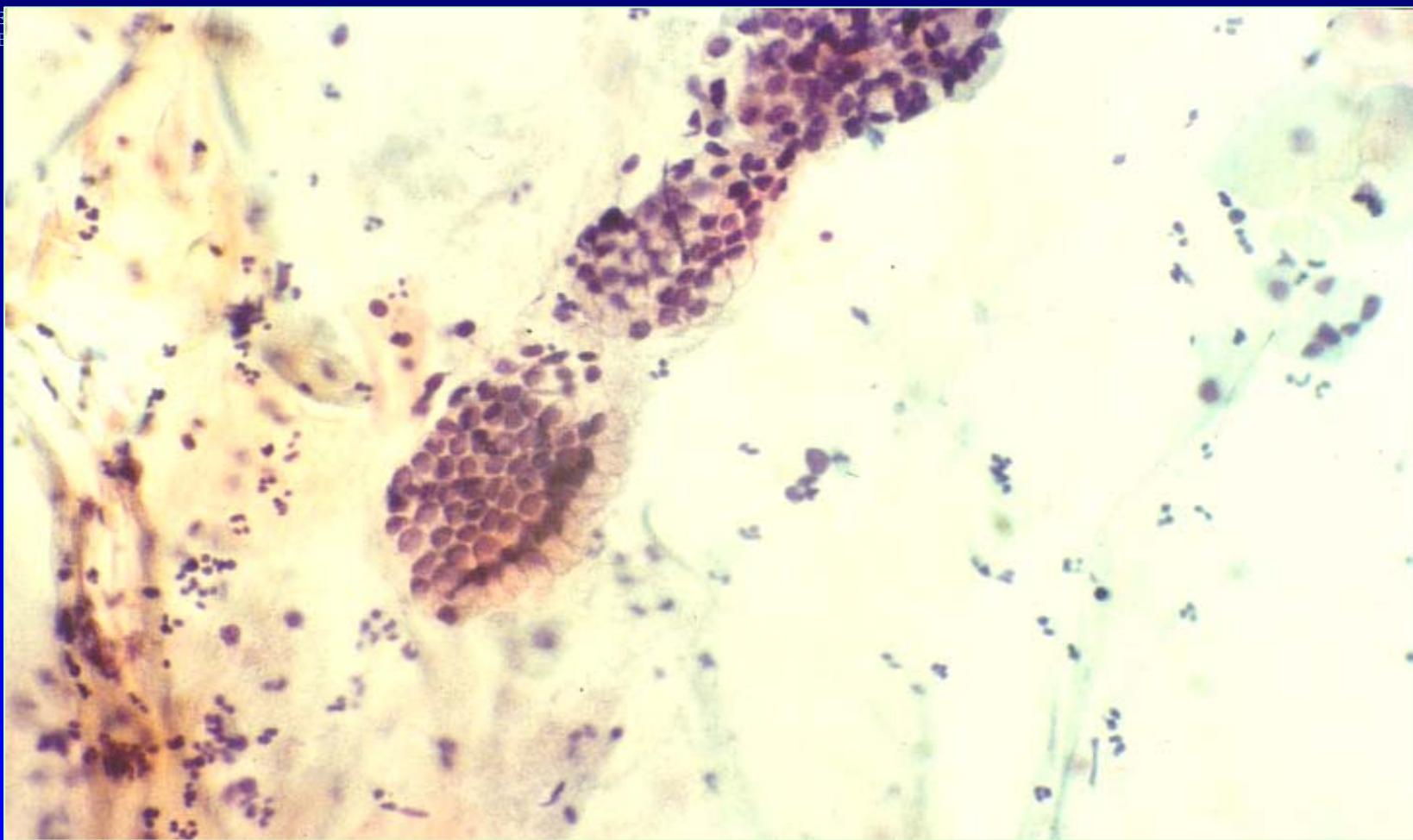
Endocol







HÔPITAL
SAINT-Louis

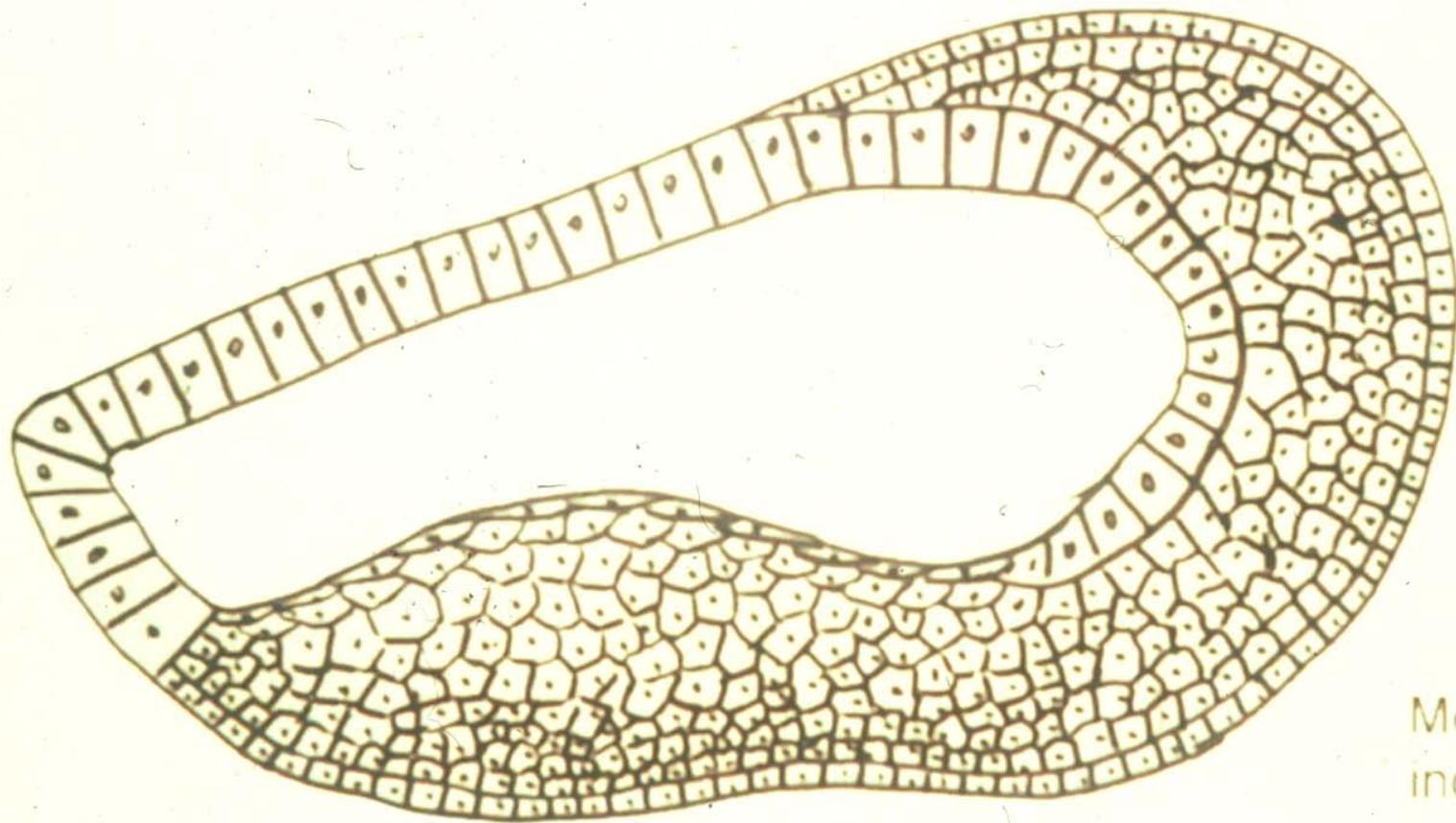




LA METAPLASIE

- Elle peut être fruste, incomplète
- Ou totale : tout vestige glandulaire ayant disparu
- Elle a lieu en surface et dans les glandes.
- Sur les frottis: cellules endocervicales dédifférenciées dégénératives, cellules parabasales de remaniement, cellules métaplasiques malpighiennes au cytoplasme étoilé.

METAPLASIE MALPIGHIENNE

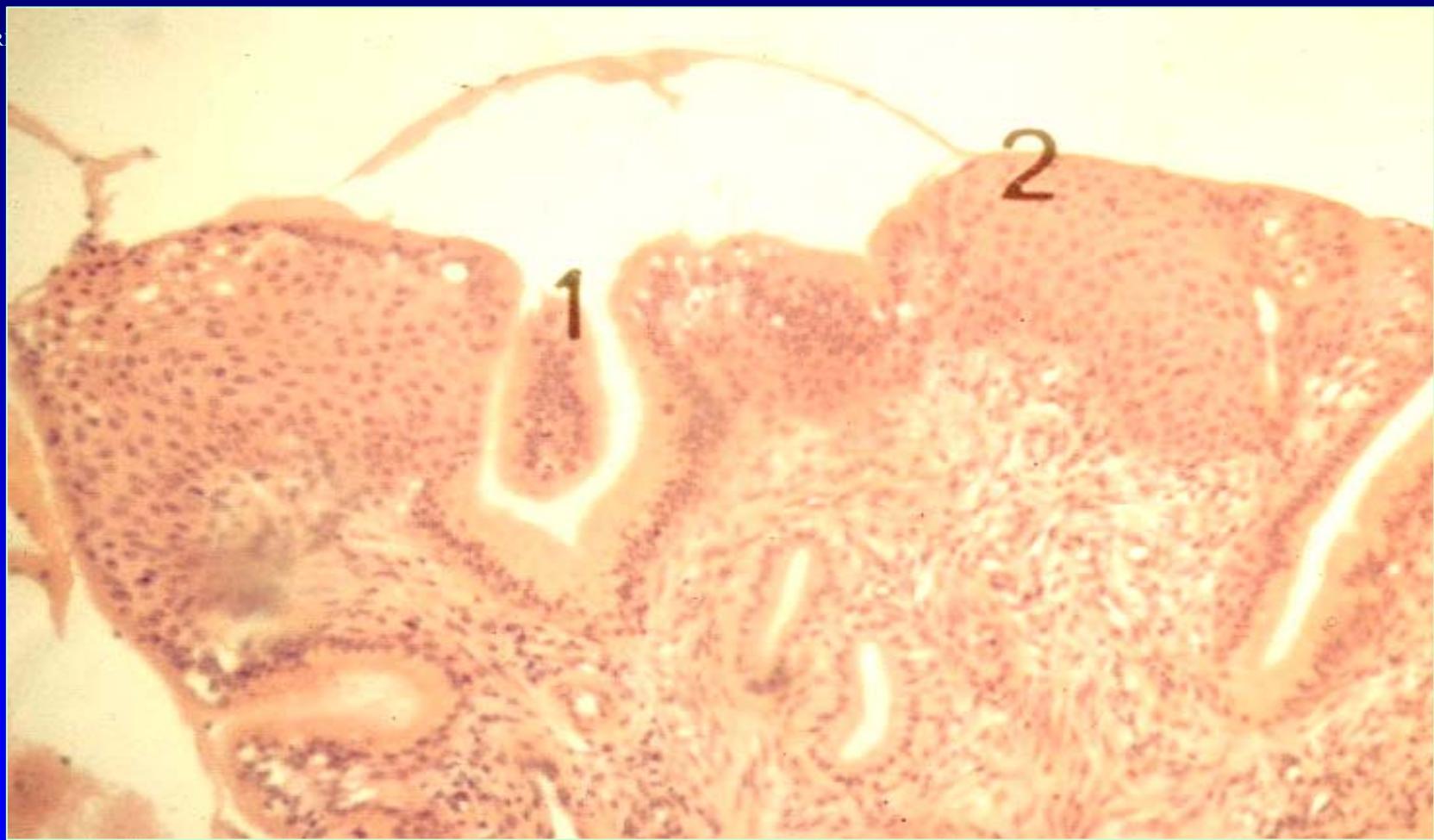


Méplasie
complète

Méplasie
incomplète

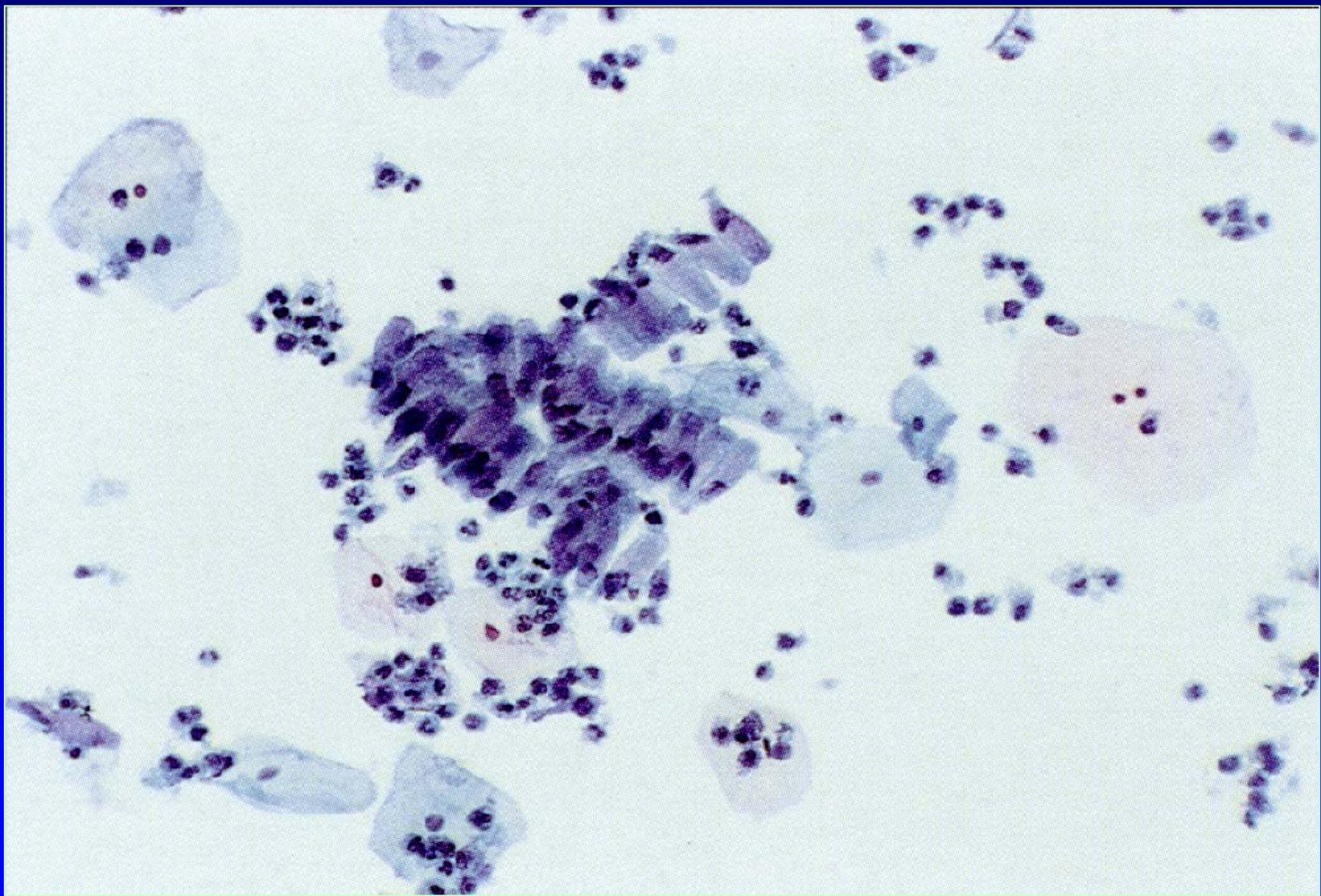


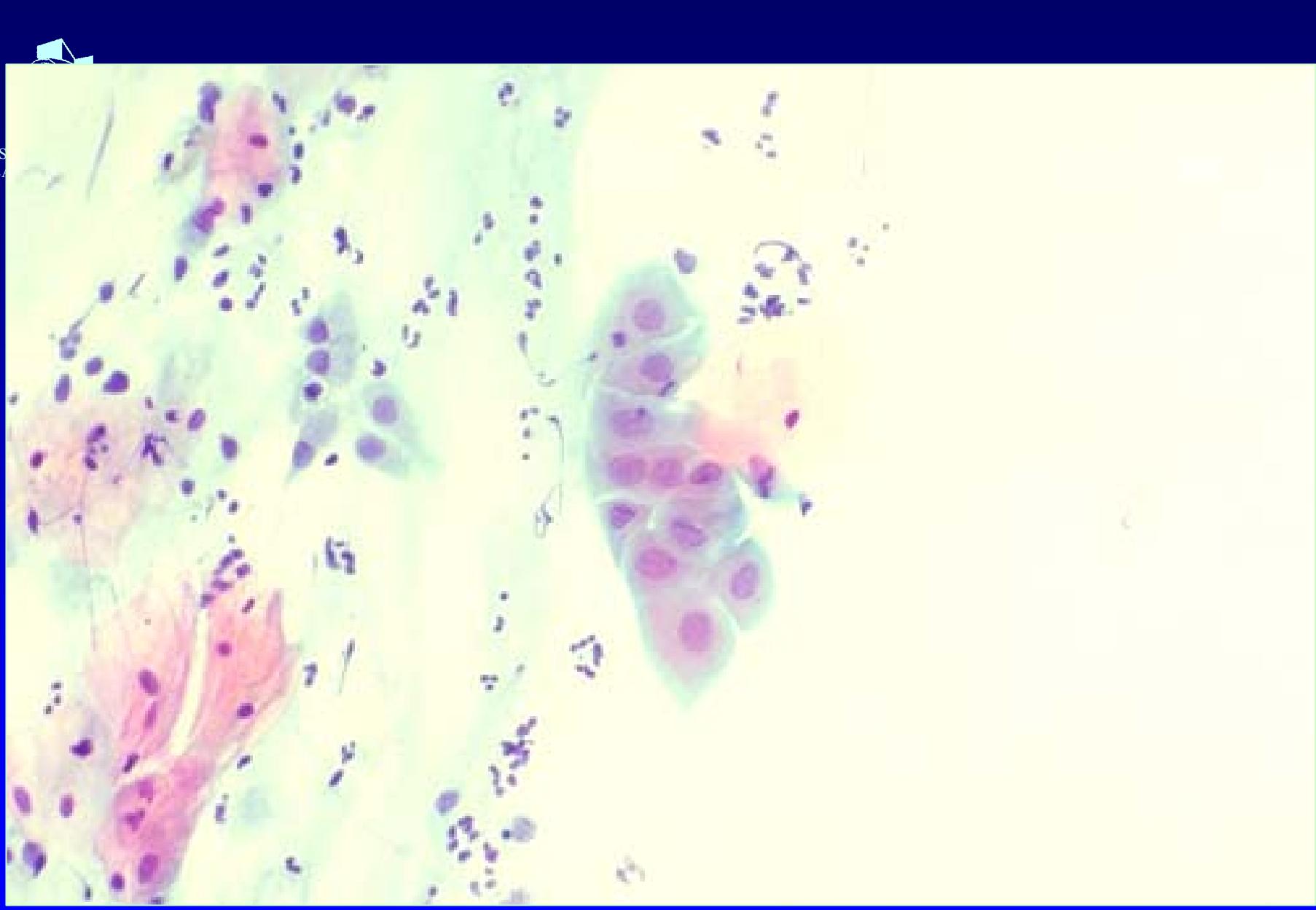
SPITALIER
AUDE BERNARD





SPITALIER
AUDE BERNARD







LES DYSPLASIES

DEFINITION :

- Il s'agit d'anomalies du développement et du renouvellement de la muqueuse :
- Elles se produisent
 - Soit dans l'épithélium malpighien exocervical.
 - Soit dans les zones de métaplasie épidermoïde endocervicales, dans les glandes.

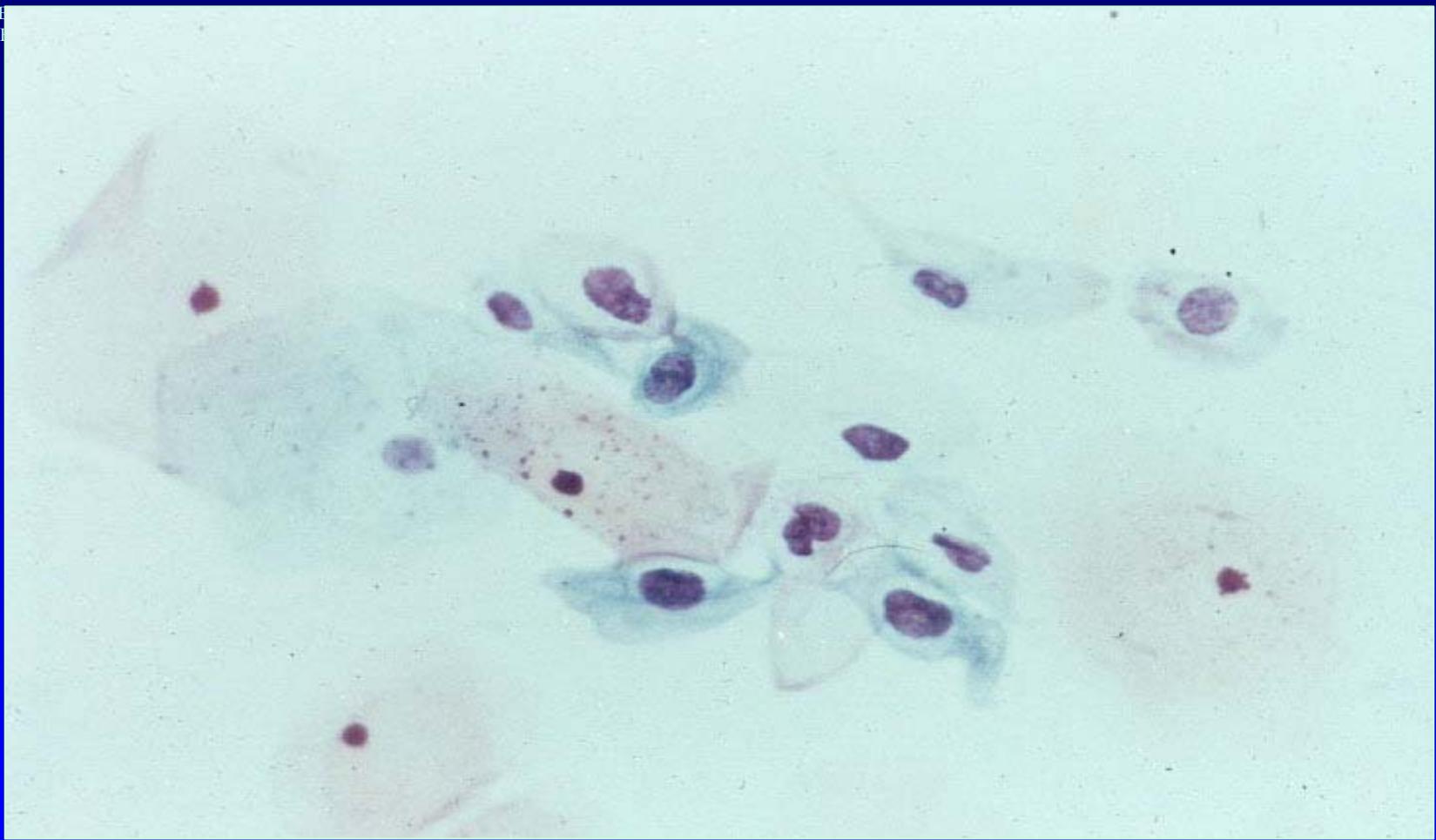


LES DYSPLASIES

- En 1961 appelées dysplasies par Palmer et D Brux : légère, modérée, sévère.
- Pour Richart, il serait préférable de parler de néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN).
 - de grade I = dysplasie légère
 - de grade II = dysplasie modérée
 - de grade III = dysplasie sévère et carcinome in situ
- Depuis Décembre 1988: Low ou high grade squamous intra epithelial lesions (SIL)

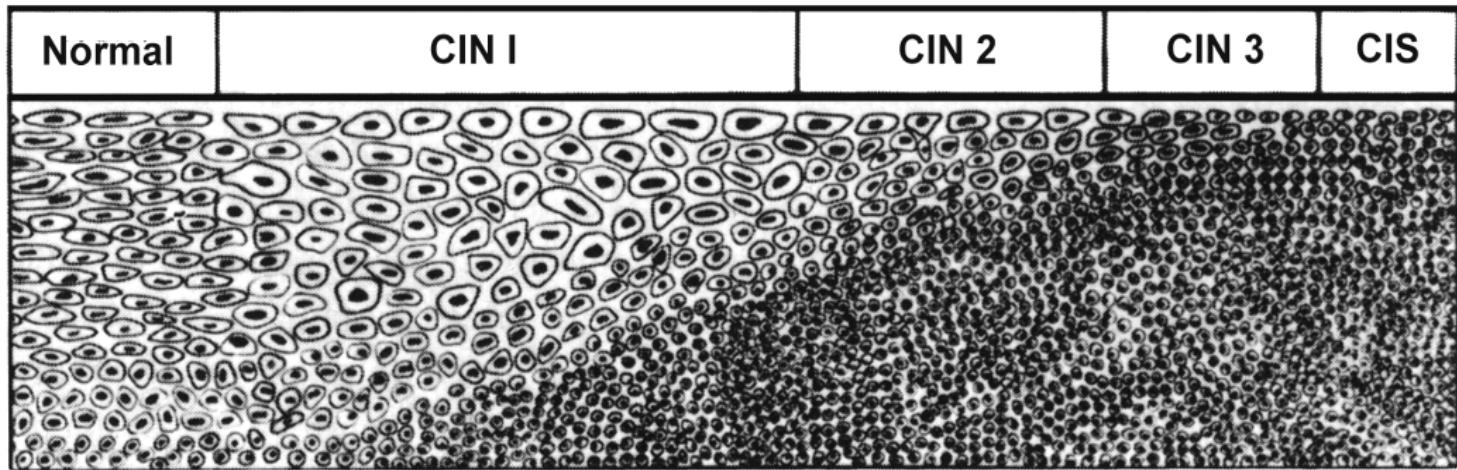


HÔPITAL
SAINT-Louis



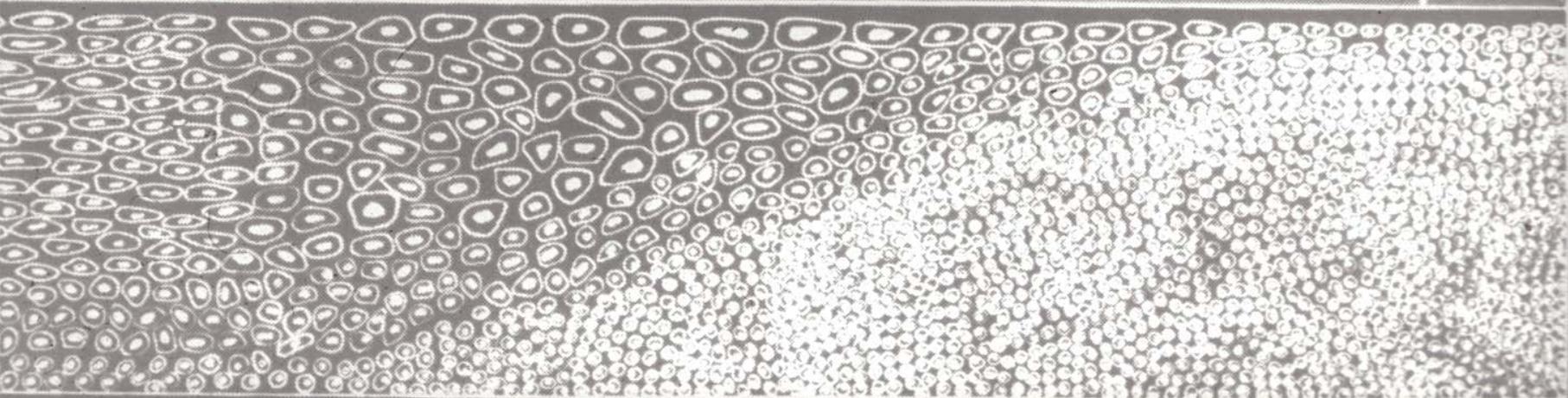


SPITALIER
AUDE BERNARD





LESION INTRAEPITHELIALE BAS-GRADE		LESION INTRAEPITHELIALE HAUT-GRADE		
CONDYLOME	C.I.N. GRADE 1	C.I.N. GRADE 2	C.I.N. GRADE 3	C.I.S.
NORMAL	DYSPLASIE LEGERE	D. MODEREE	D. SEVERE	
CLASSE I		III		IV V





DYSPLASIES

- **Les critères frontières entre les différents types ne sont pas clairs et assez difficilement reproductibles :**
- **La différence entre dysplasie sévère et carcinome *in situ* est imprécise.**
- **Le diagnostic se fait :**
 - **sur la cytologie, mise en évidence des anomalies cytologiques.**
 - **et sur l'histologie, mise en évidence des anomalies architecturales.**



SPITALIER
AUDE BERNARD

DYSPLASIE LEGERE (CIN1)

Cytologie :

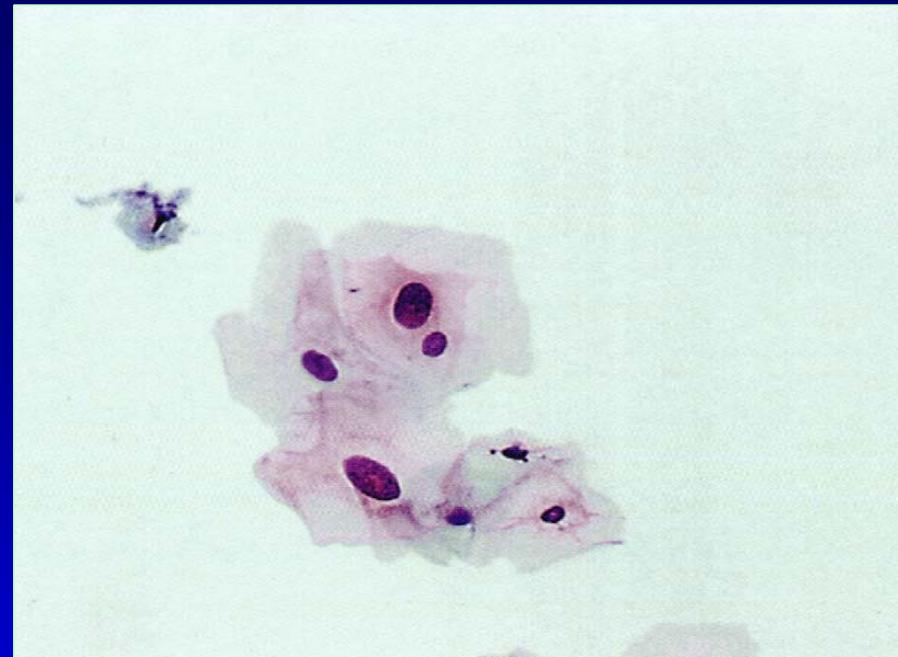
- nombreuses cellules normales
- petit nombre de cellules atypiques provenant des couches profondes
- le fond est plus ou moins inflammatoire

Histologie :

- Hyperplasie des couches basales
- Anomalies des cellules des couches profondes localisées dans le tiers inférieur
- Persistance d'une bonne différenciation en surface
- Mitoses dans le tiers inférieur

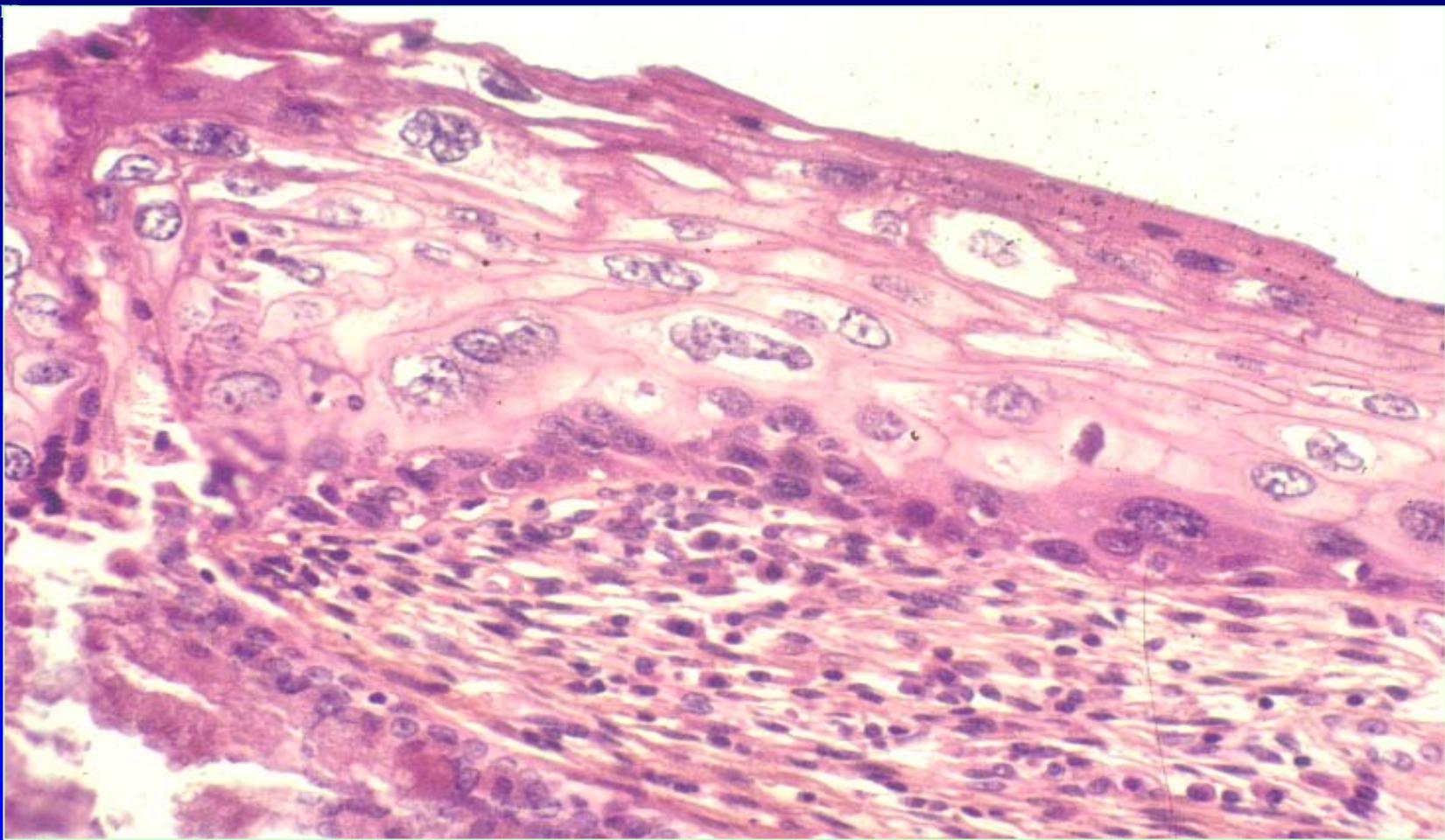


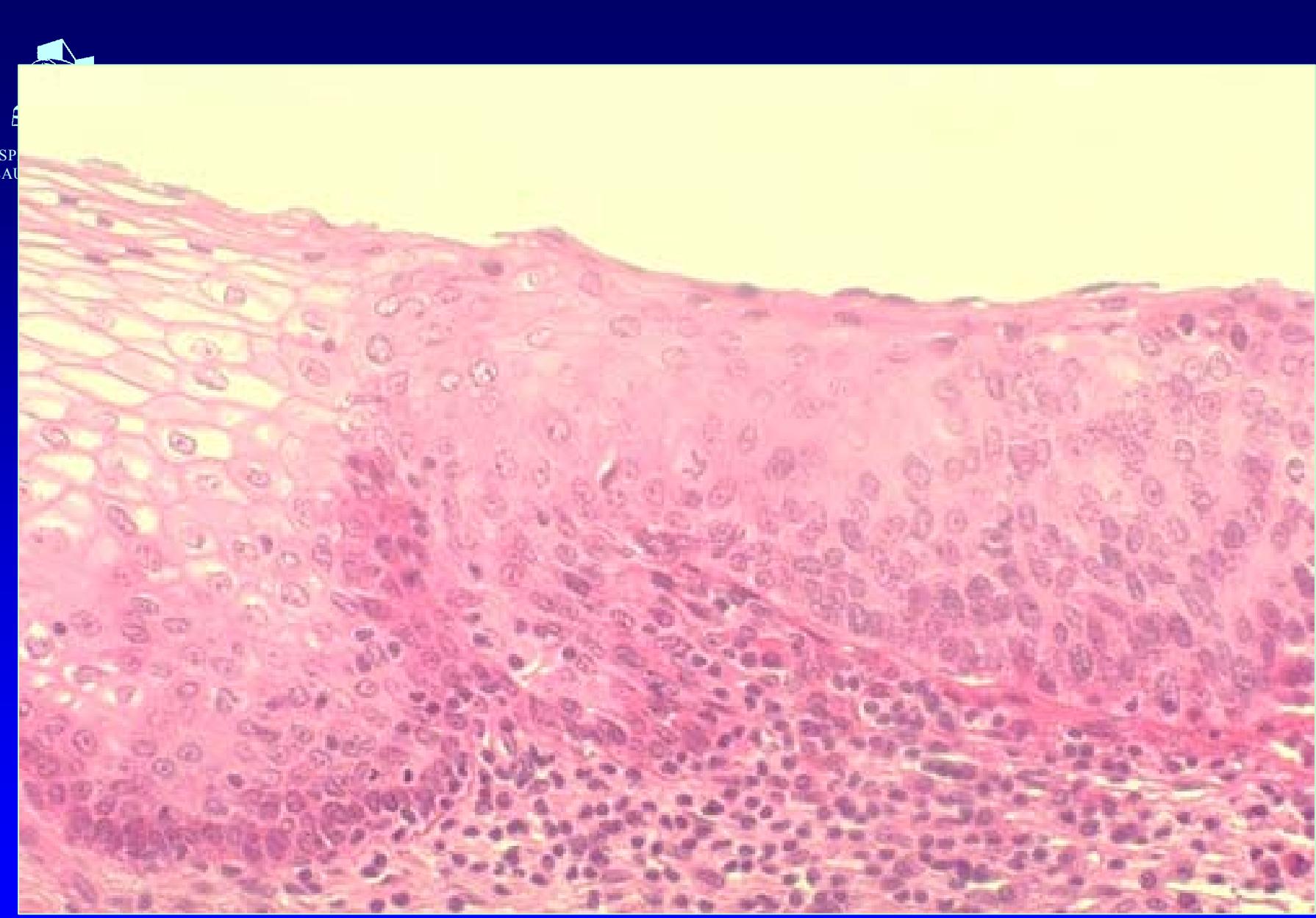
SPITALIER
AUDE BERNARD





SPITALI
AUDE B







DYSPLASIE MODEREE (CIN2)

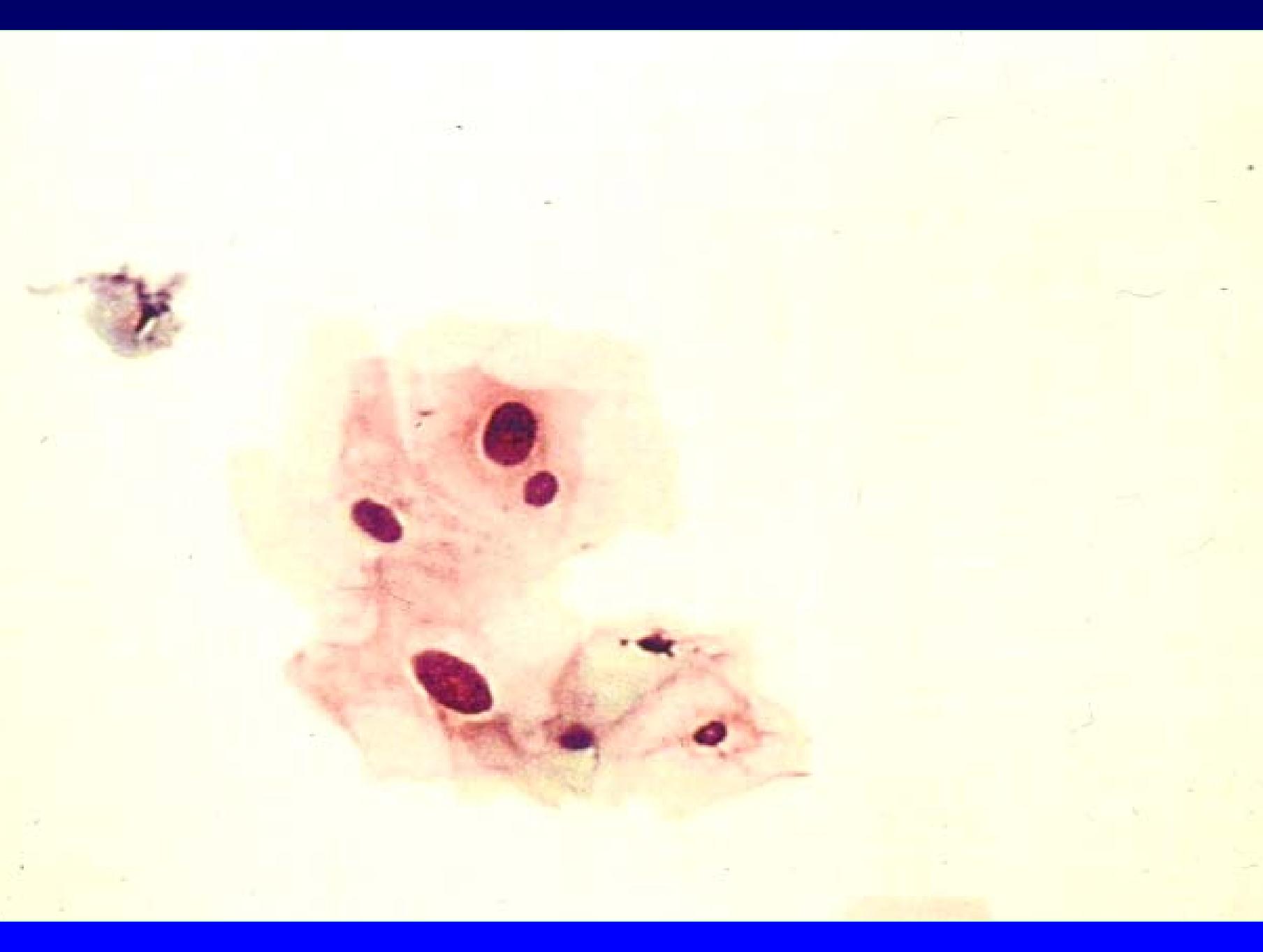
SPITALIER
AUDE BERNARD

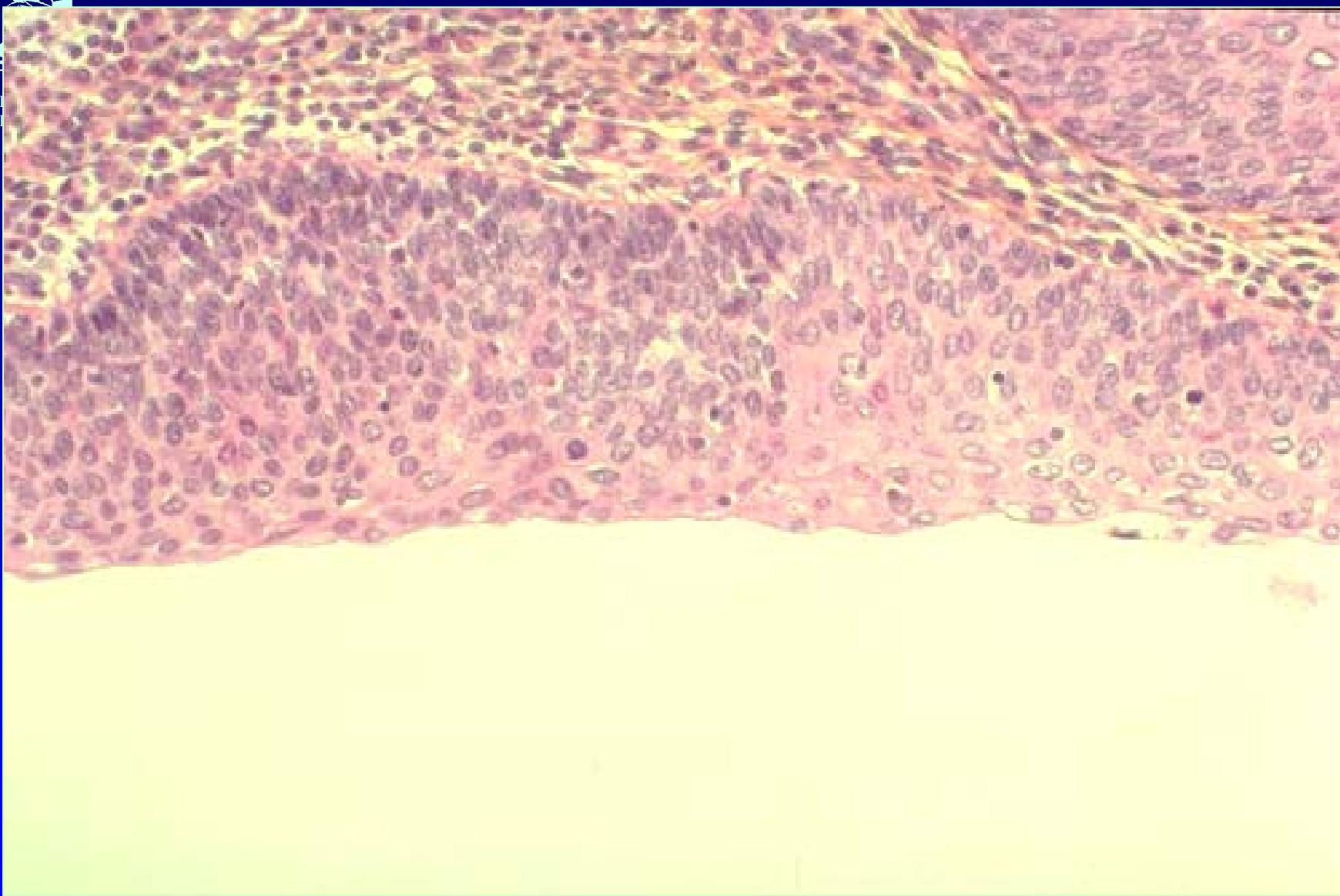
- **Cytologie** :

- Les cellules atypiques sont plus nombreuses.
Intermédiaires et parabasales
 - Il y a peu ou pas de cellules bien différenciées.

- **Histologie** :

- Anomalies cytonucléaires touchant la 1/2 ou les 2/3 de la hauteur.
 - Charge glycogénique en surface diminuée.
 - Différenciation tardive :
 - Les mitoses sont élevées jusque dans les assises moyennes.







DYSPLASIE SEVERE (CIN3)

- Assimilées aux carcinomes *in situ* pour beaucoup
- Le diagnostic différentiel devrait se faire :
 - Sur les mitoses qui n'atteignent pas tout à fait la surface pour les dysplasies sévères.
 - Ainsi que sur la persistance d'une faible différenciation en surface.



DYSPLASIE SEVERE (CIN3) :

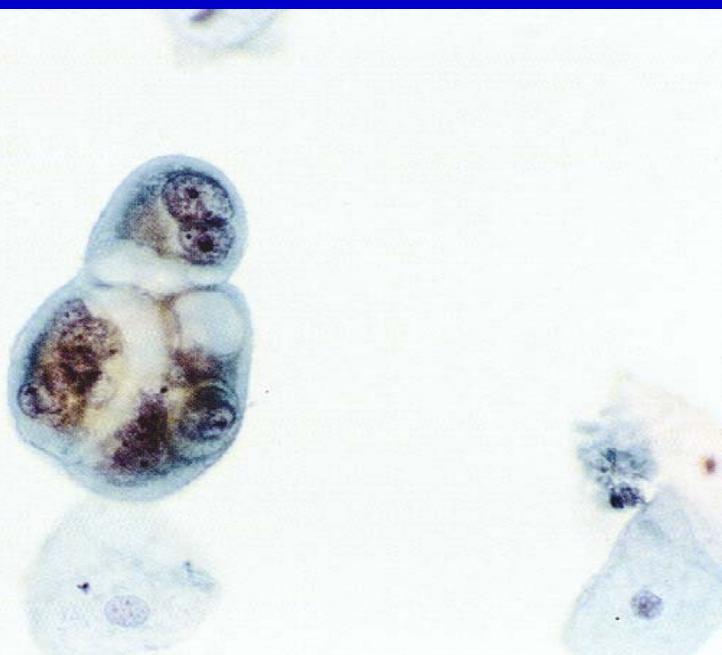
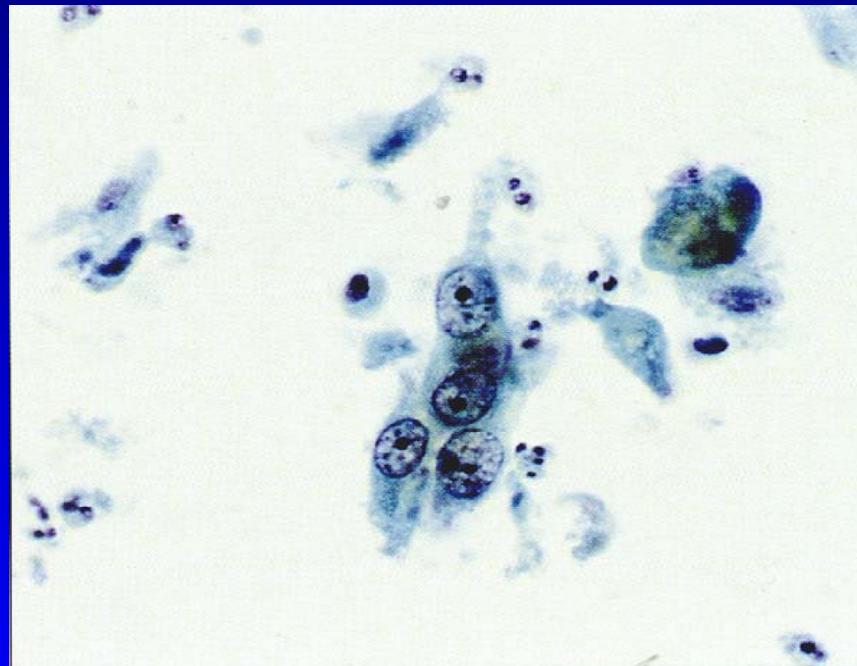
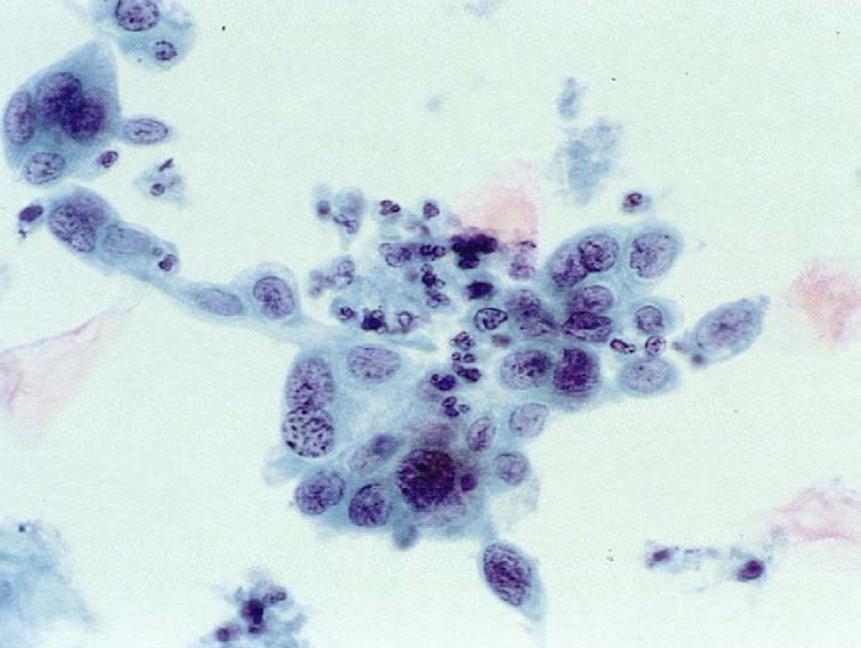
- **Cytologie** :

A

- Les cellules atypiques sont nombreuses.
- Les noyaux sont volumineux.
- Chromatine épaisse plus ou moins régulière.
- Le cytoplasme est étroit.

B

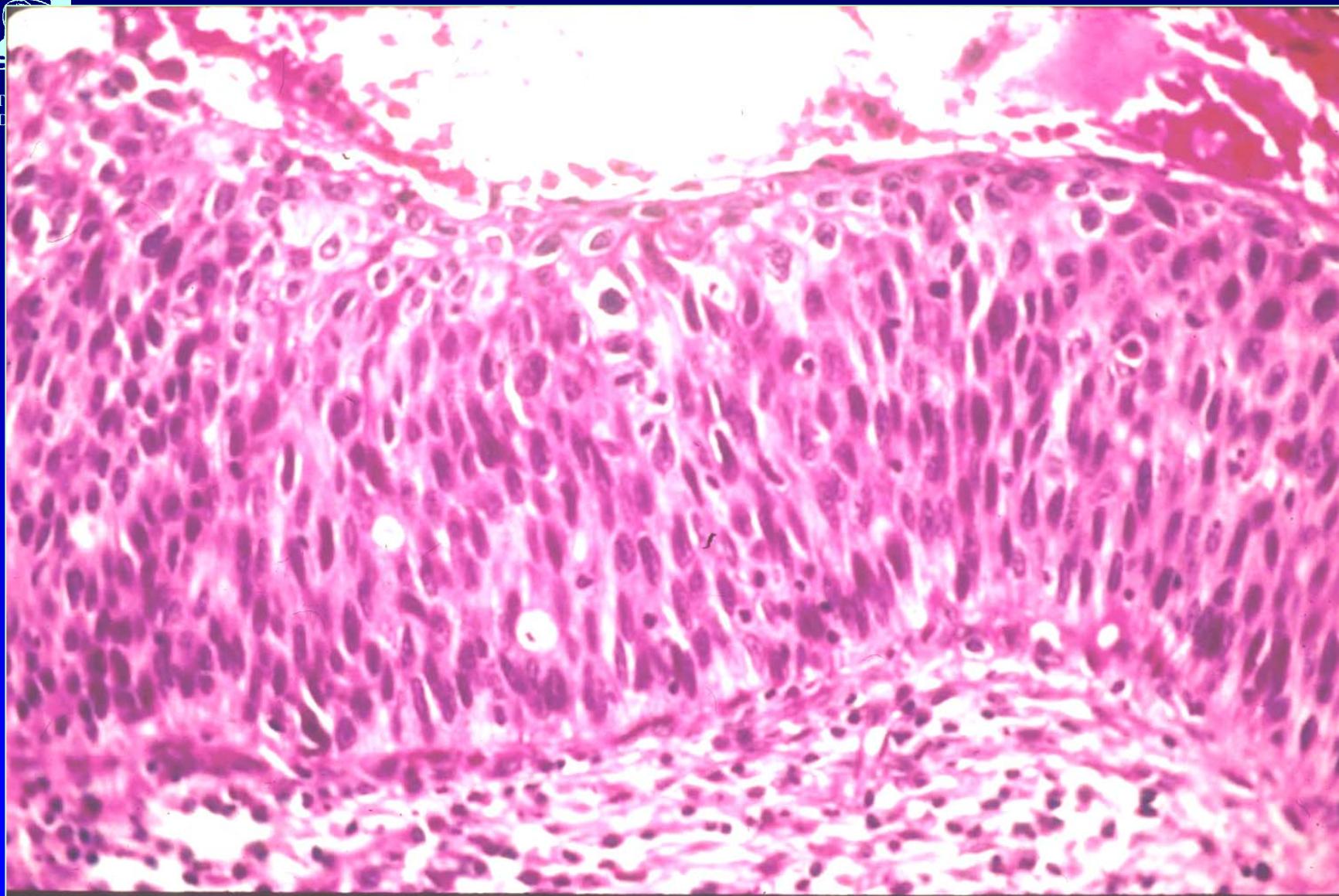
- Lorsqu'il existe une maturation kératosique.
- Les cytoplasmes apparaissent éosinophiles et orangeophiles.

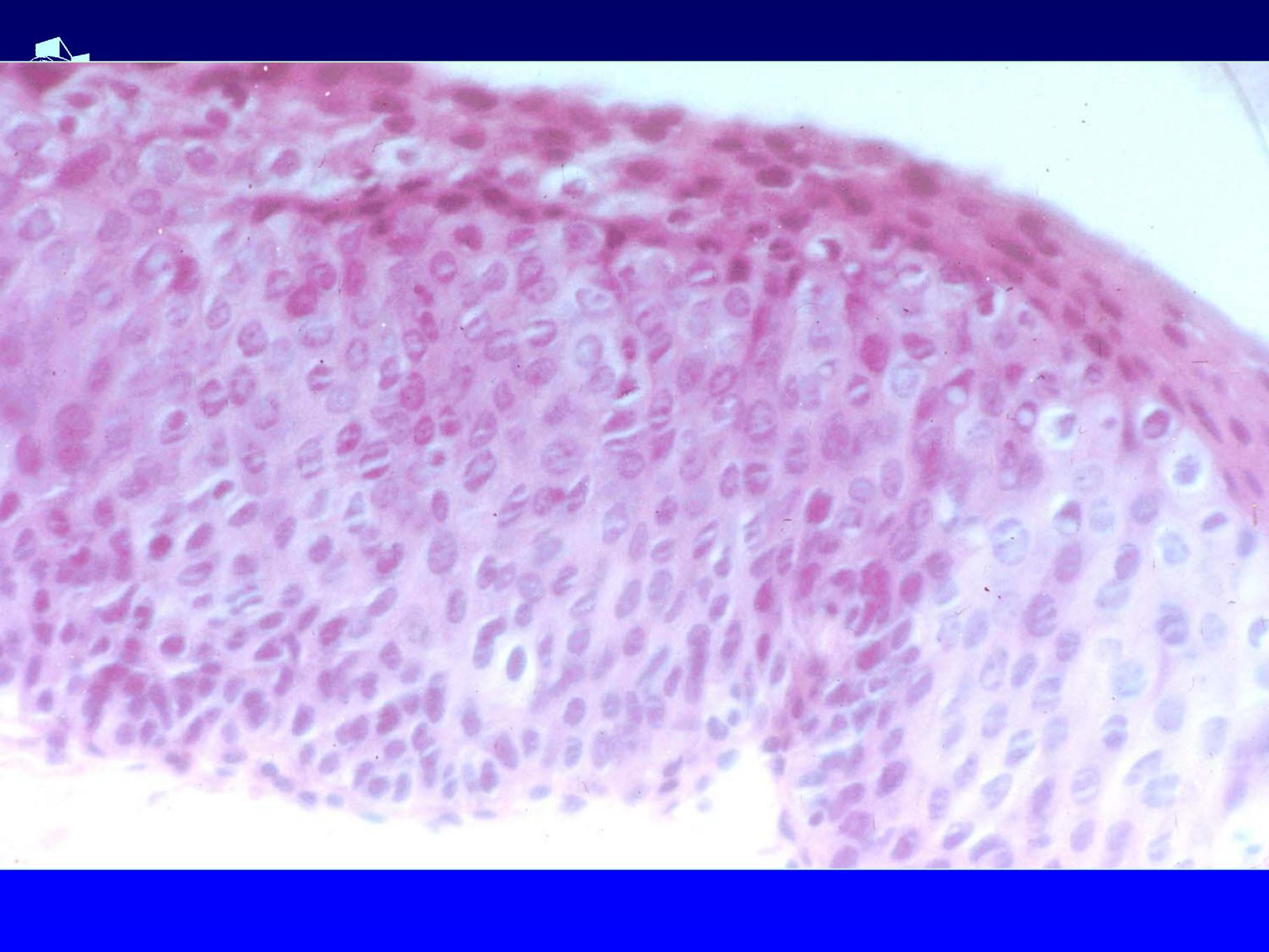




DYSPLASIE SEVERE :

- Histologie :
 - Désorganisation architecturale presque complète.
 - Anomalies cytonucléaires marquées.
 - Mitoses nombreuses dans les couches superficielles.
 - La maturation est tardive ainsi que la différenciation.
 - Cependant la densité cellulaire est moins forte que dans le carcinome *in situ*







SEMANTIQUE ET CLASSIFICATION DES NEOPLASIES CERVICALES INTRA EPITHELIAL DU COL UTERIN

Histologie

- En 1952 définition du cancer *in situ* du col
- En 1953 Reagan introduit le terme de dysplasie
- En 1968 l'OMS : dysplasies légères, modérées et sévères.
- En 1970 Richart: concept de "néoplasie cervicale intra épithéliale" CIN 1, CIN2, CIN3.
- En 1976 Meisels: condylome plan: multiplication de termes et grande confusion dans la rédaction des FCV.



SPITALIER
AUDE BERNARD

SEMANTIQUE ET CLASSIFICATION DES

NEOPLASIES CERVICALES INTRA EPITHELIALES

DU COL UTERIN

Pathologie

En 1954 : classification de Papanicolaou

En 1973 pour l'OMS : dysplasie légère, modérée, ou sévère.

En 1988 à Bethesda: nécessité d'apprécier la qualité du prélèvement, le caractère général du frottis, de décrire tout état pathologique infectieux, dystrophique, condylomateux, dysplasique ou cancéreux. Une conclusion claire doit être formulée.



SEMANTIQUE ET CLASSIFICATION DES

NEOPLASIES CERVICALES INTRA EPITHELIALES

DU COL UTERIN

Cytologie (Bethesda)

- Lésions intra épithéliales de bas grade (dysplasie légère ou CIN1) et de haut grade (dysplasie modérée, sévère et CIS ou CIN2 et CIN3).
- Consensus actuel: Tolbiac 1991:
 - Abandon des classes de Papanicolaou
 - Application de la classification de Bethesda à la cytologie
 - Condylomes associés ou non aux CIN



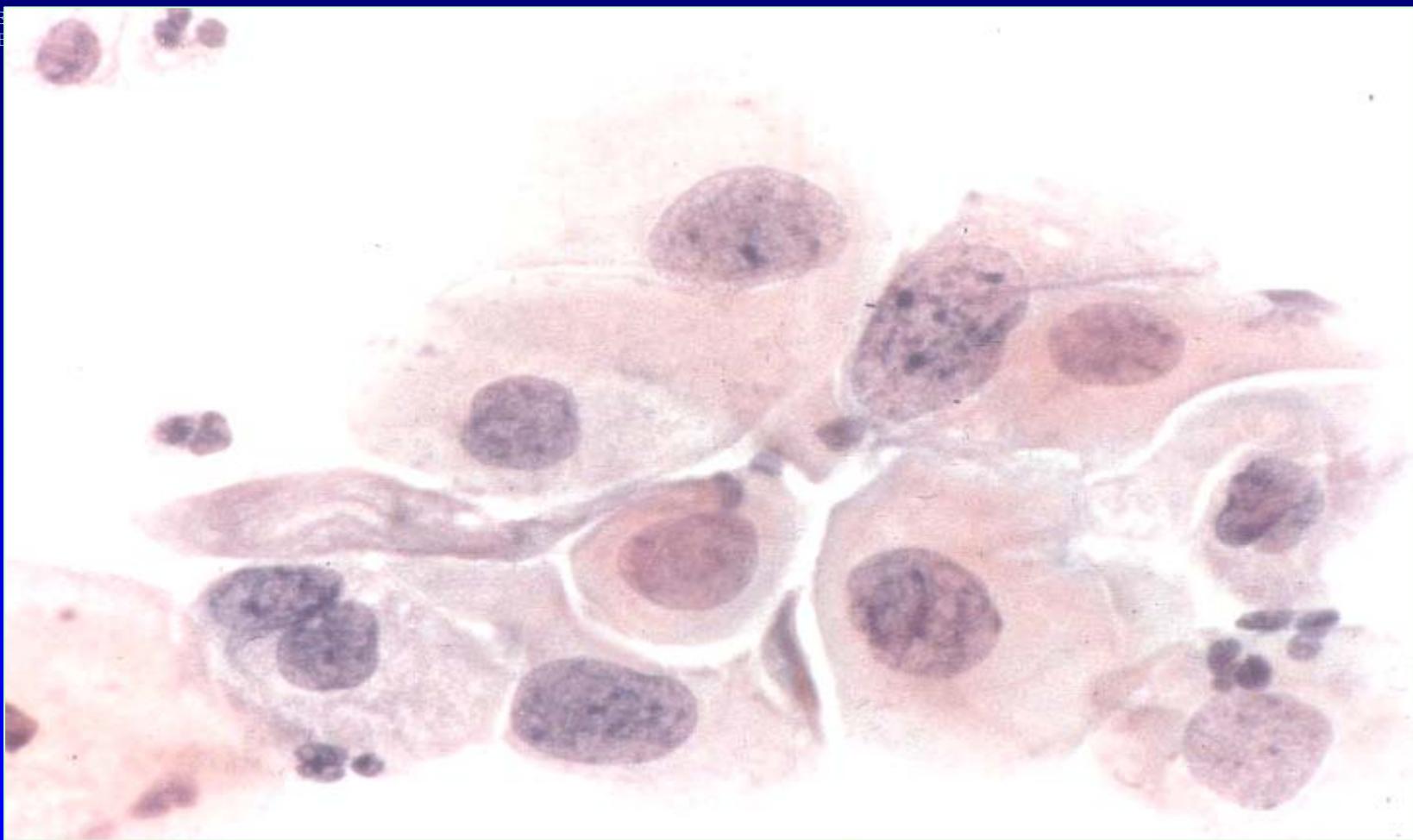
Classification de Bethesda

SPITALIER
AUDE BERNARD

- **ASCUS= Atypical Squamous Cells of Undetermined significance**
- - Cellules de catégorie indéterminée
- - Pas inflammatoire, pas prétumoral, pas CIN
- - Anomalies cytonucléaires notables mais discrètes
- - Ne permettent pas de diagnostic précis
- - Signification floue
- - Surveillance cytologique
- **ASCUS-H= ne permet pas d'exclure une lésion de haut grade**
- **AGUS= Atypical glandular Cells of Undetermined significance (a)endocol, (b) endomètre, (c) glandulaire**

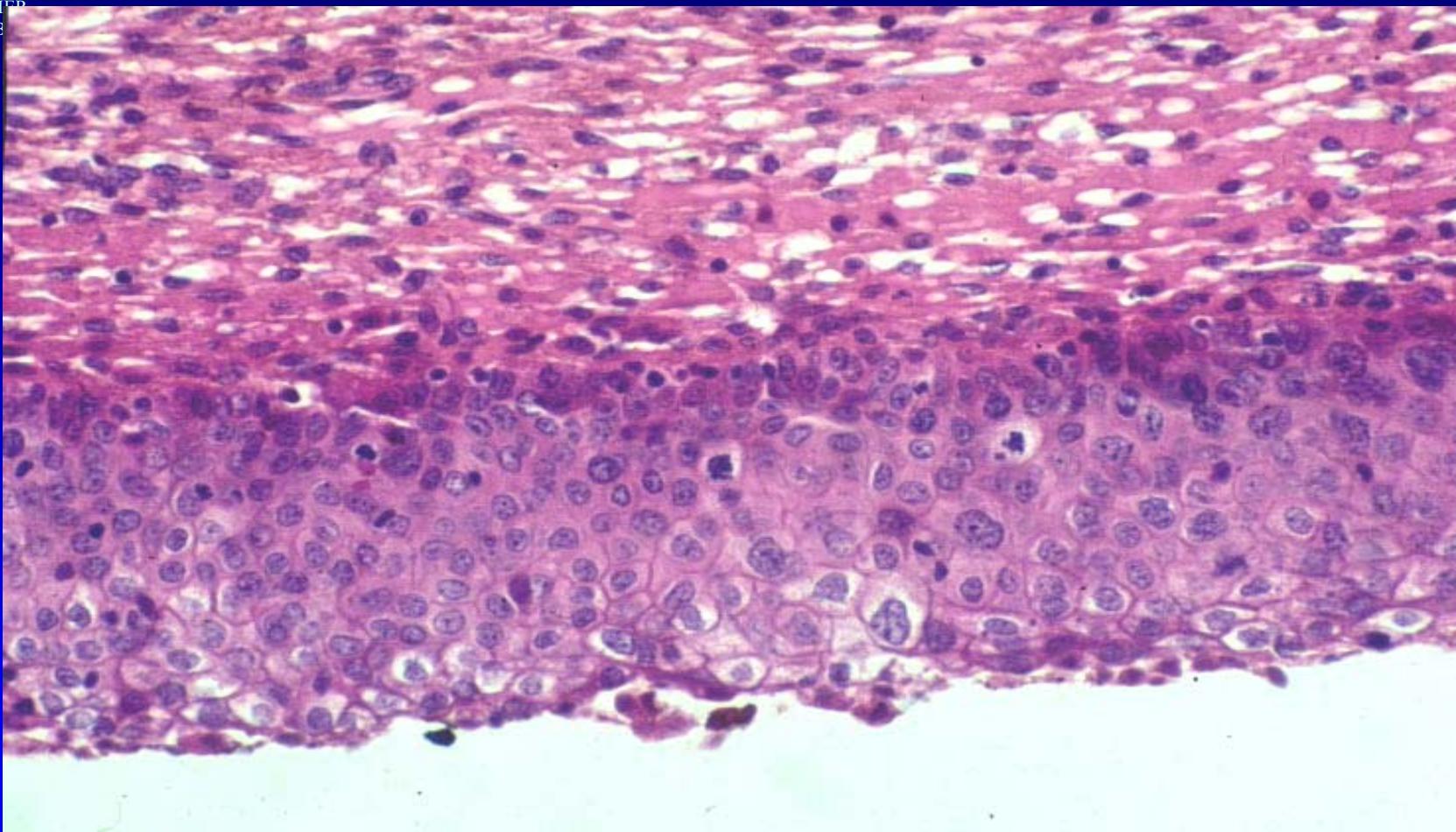


HÔPITAL
SAINT-Louis





HÔPITAL
SAINT-Louis





SPITALIER
AUDE BERNARD

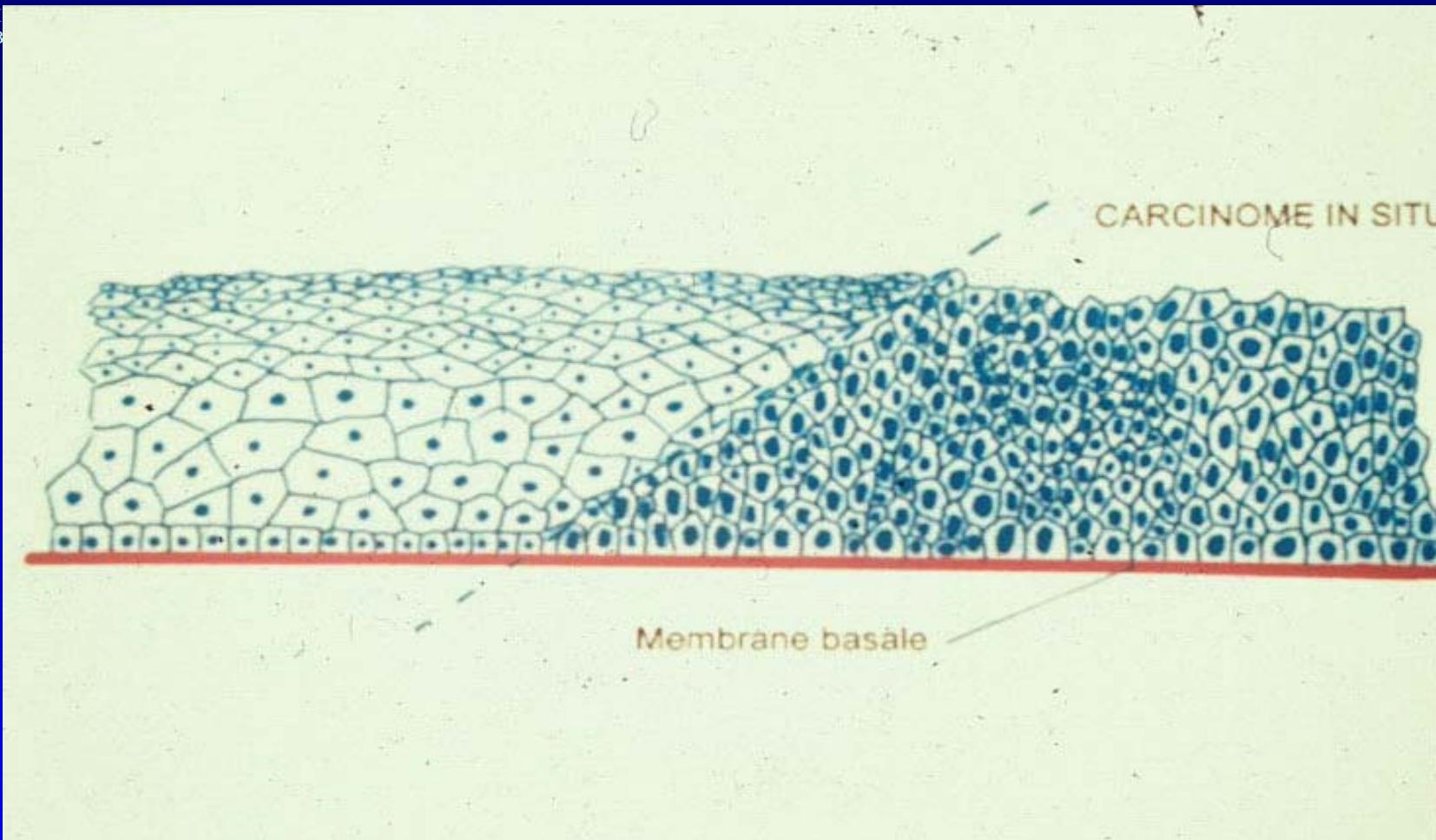
LES CARCINOMES IN SITU (CIN3)

Interprétation histologique : étude analytique d'un certain nombre de critères.

- 1) Les critères cytologiques.
- 2) Les critères architecturaux.
- 3) Rapport de l'épithélium avec le conjonctif.
- 4) Les glandes endocervicales

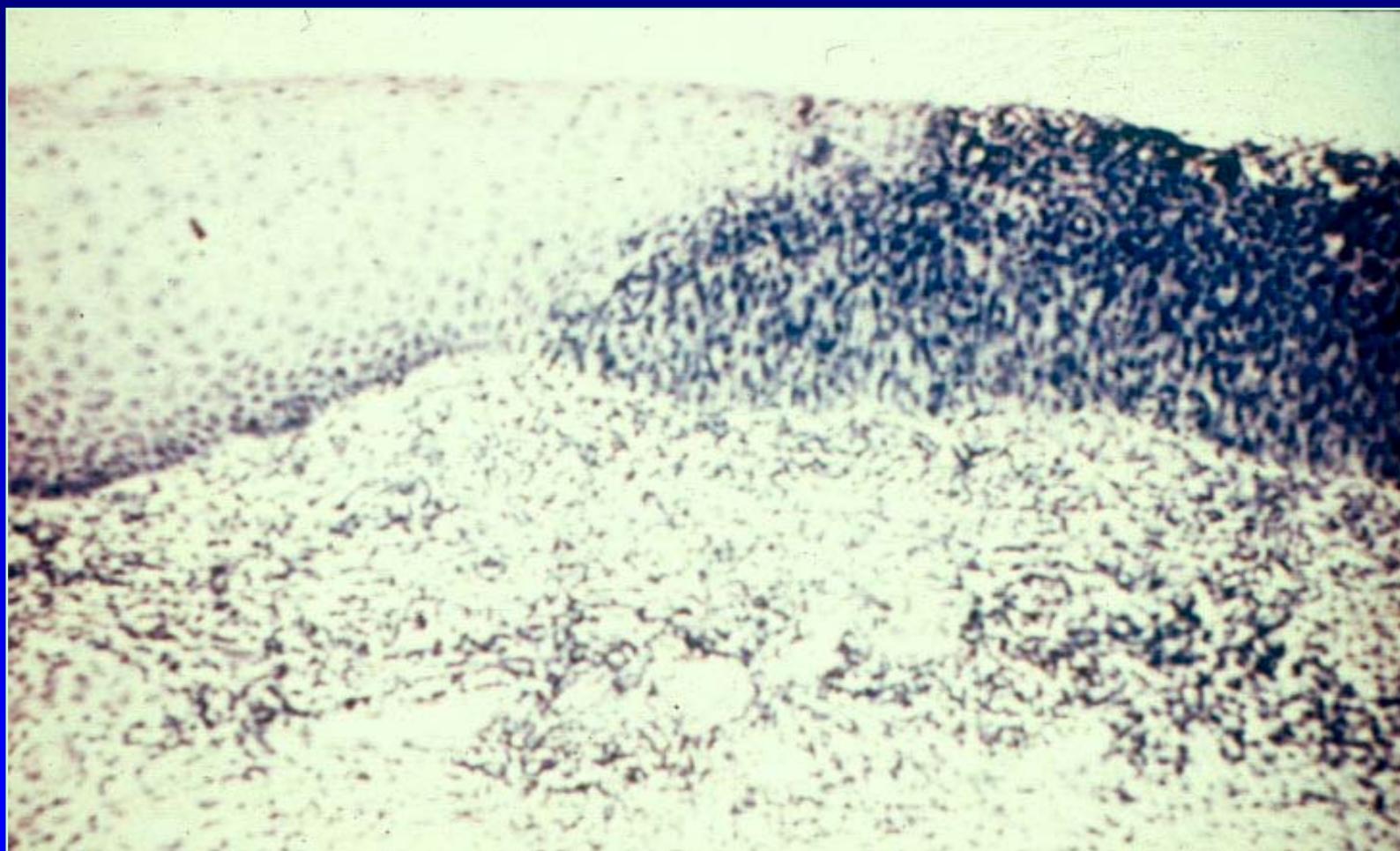


SPITALI
AUDE B

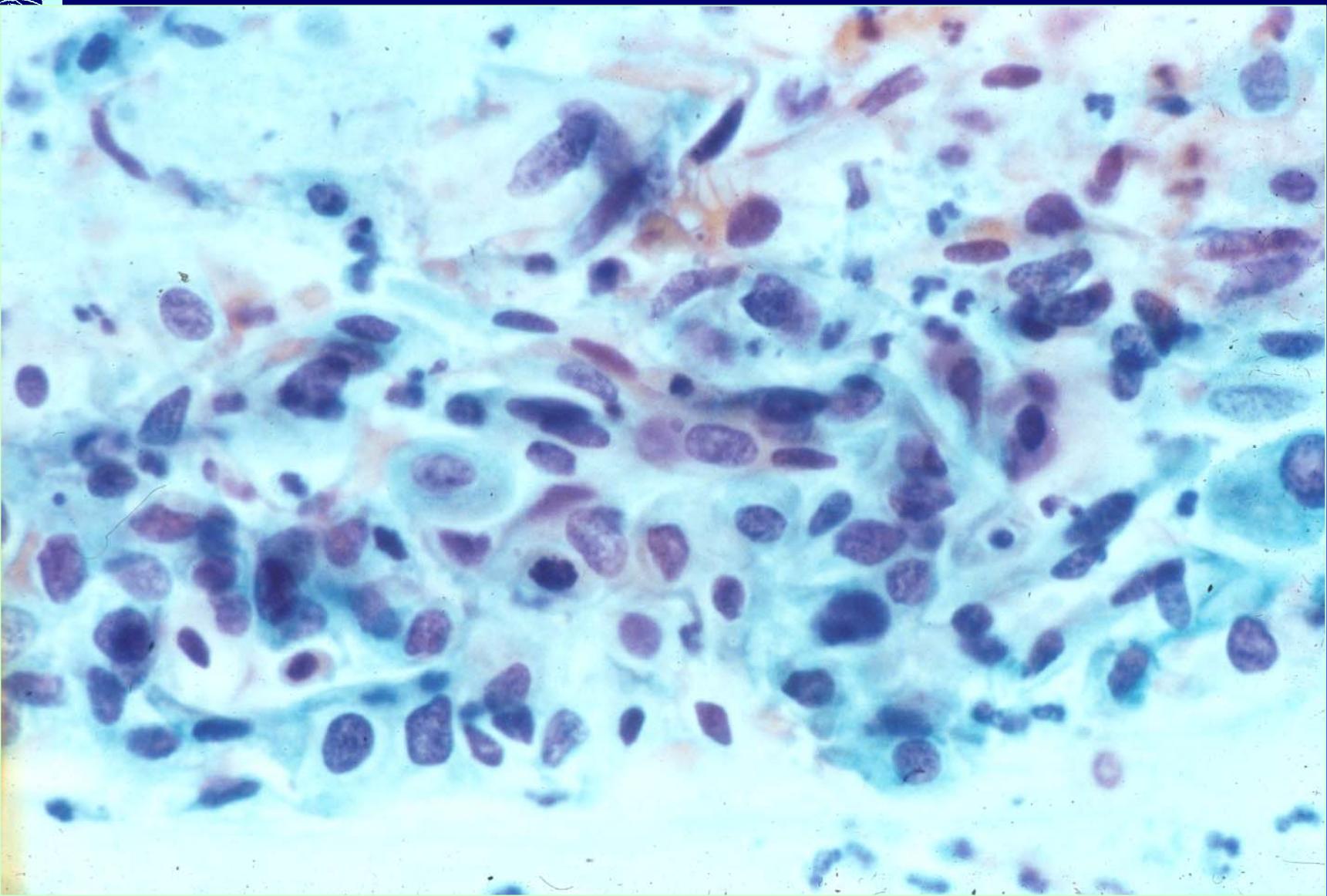




SPITALIER
AUDE BERNARD



SPIT
AUD

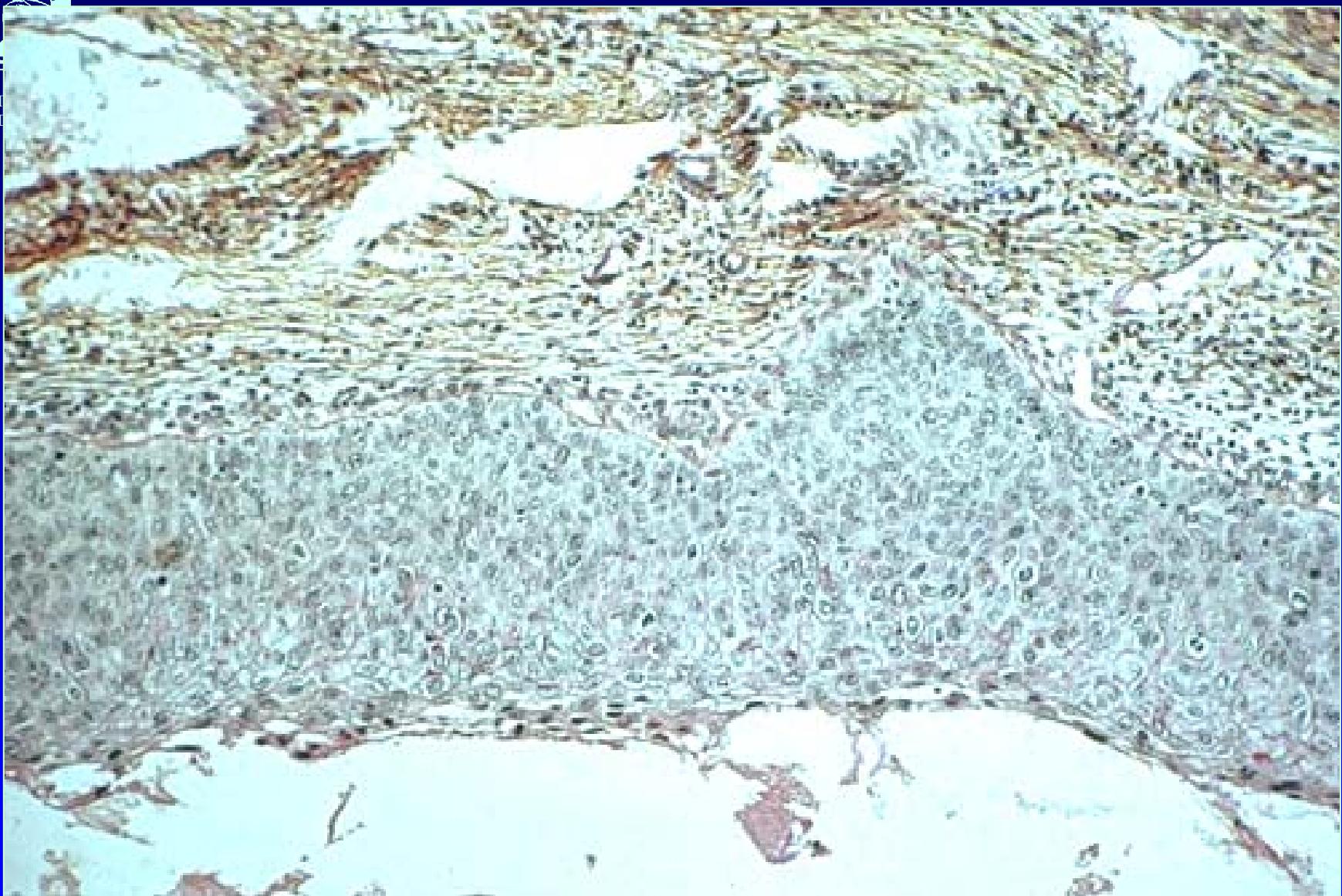




CANCER INTRA EPITHELIAL DU COL UTERIN

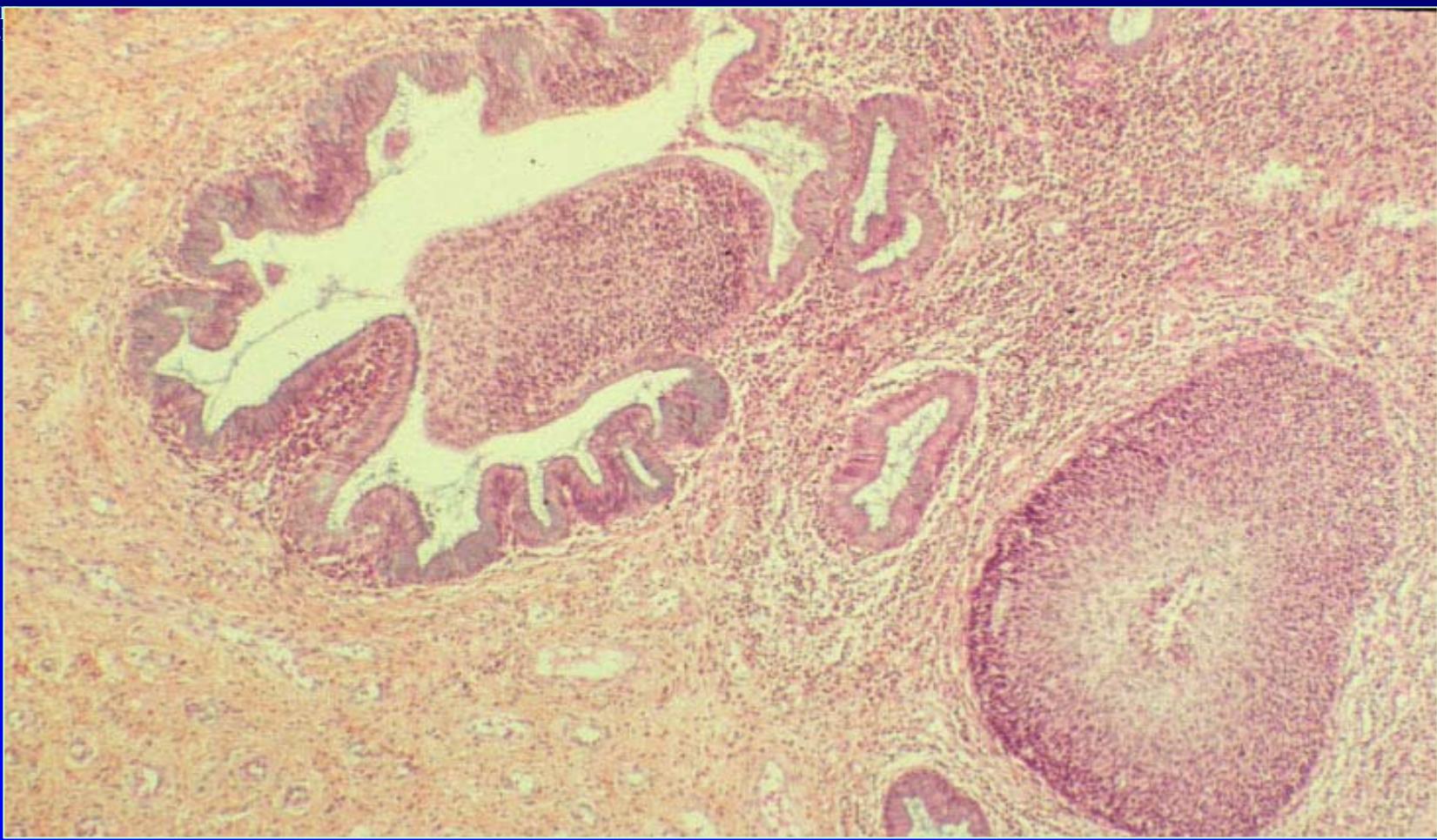
I - Définition :

- Lésion ayant tous les caractères cytologiques et architecturaux d'un carcinome, mais limité à l'épithélium de surface de l'exocol et ou de l'endocol (que cet épithélium soit normal ou métaplasique).
- Il ne franchit pas la membrane basale, et ne s'accompagne
 - ni d'extension lymphatique
 - ni de métastase.





SPITALI
AUDE B





CANCER INTRA EPITHELIAL DU COL UTERIN

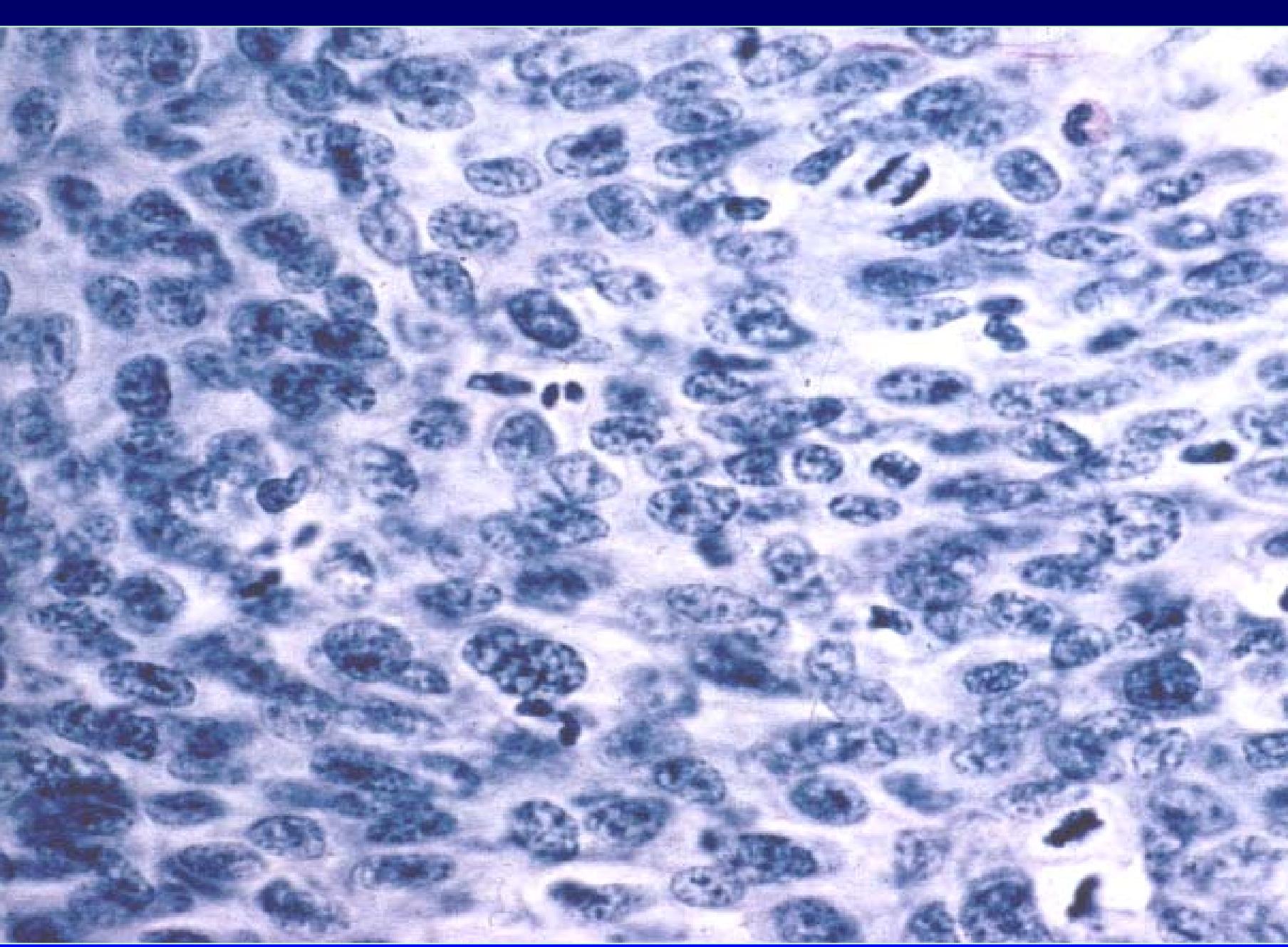
I - Les moyens de diagnostic sont de trois ordres :

1) Les frottis cervico vaginaux :

- L'intérêt du dépistage par frottis a été démontré en particulier par le recrutement des carcinomes invasifs qui sont passés aux Etats-Unis.
- de 33/100.000 dans les années 47-48
- à 15/100.000 dans les années 69-70

2) La colposcopie

3) L'histologie : Par biopsie, par conisation.





HISTOLOGIE

SPITALIER
AUDE BERNARD

- CIE indifférencié

cellules identiques, sans différenciation et maturation

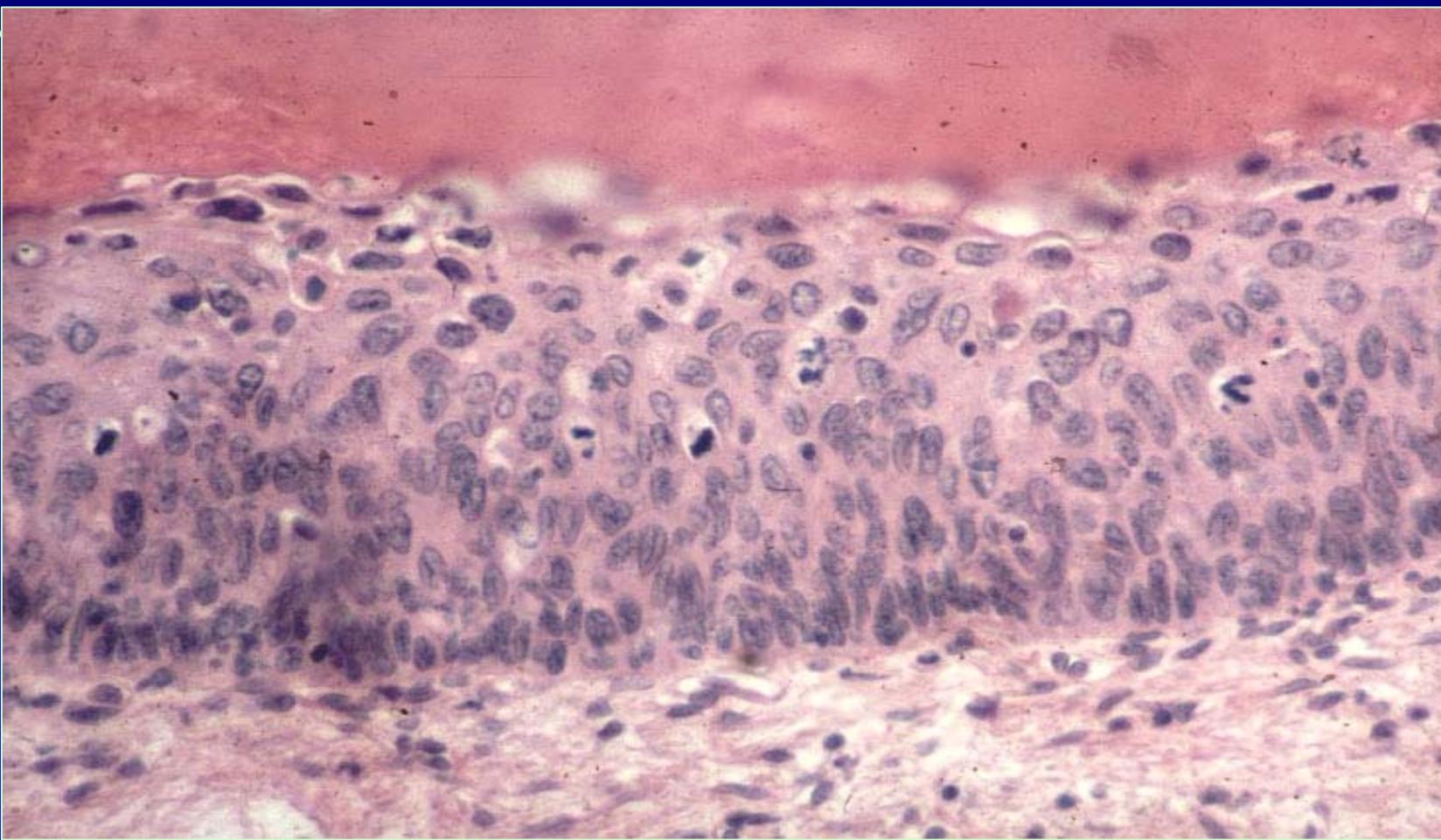
architecture : tassemement des cellules, jointives, perpendiculaires à la surface

aspect en colonne à partir de la membrane basale intacte

- sur frottis :
- cellules de type basal
- avec un fond propre



SPITALIER
AUDE BERNARD



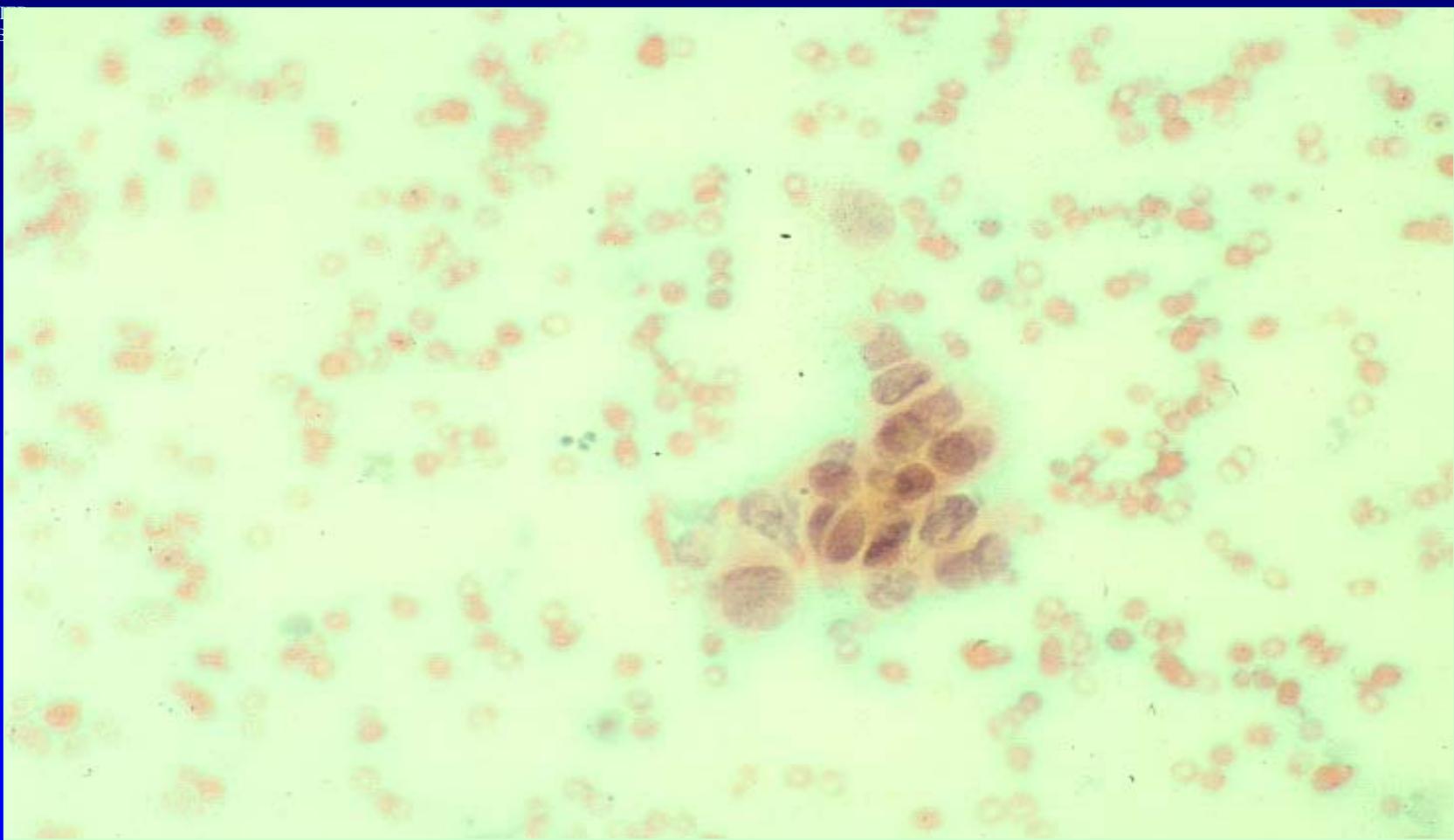


Dysplasies glandulaires

- Lésion glandulaire caractérisée par des anomalies nucléaires plus importantes que celles vues dans les atypies glandulaires réactionnelles
 - Pluristratification épithéliale
 - Hyperchromatisme nucléaire
 - Aspect papillaire ou cribiforme
 - Mitoses
- Précèdent l'adénocarcinome *in situ*?
- L'adénocarcinome *in situ* surviendrait de 10 à 15 ans avant l'adénocarcinome invasif (l'invasion est souvent difficile à affirmer)
- Rôle des HPV oncogènes (HPV18)
- Diagnostic cytologique et histologique difficile

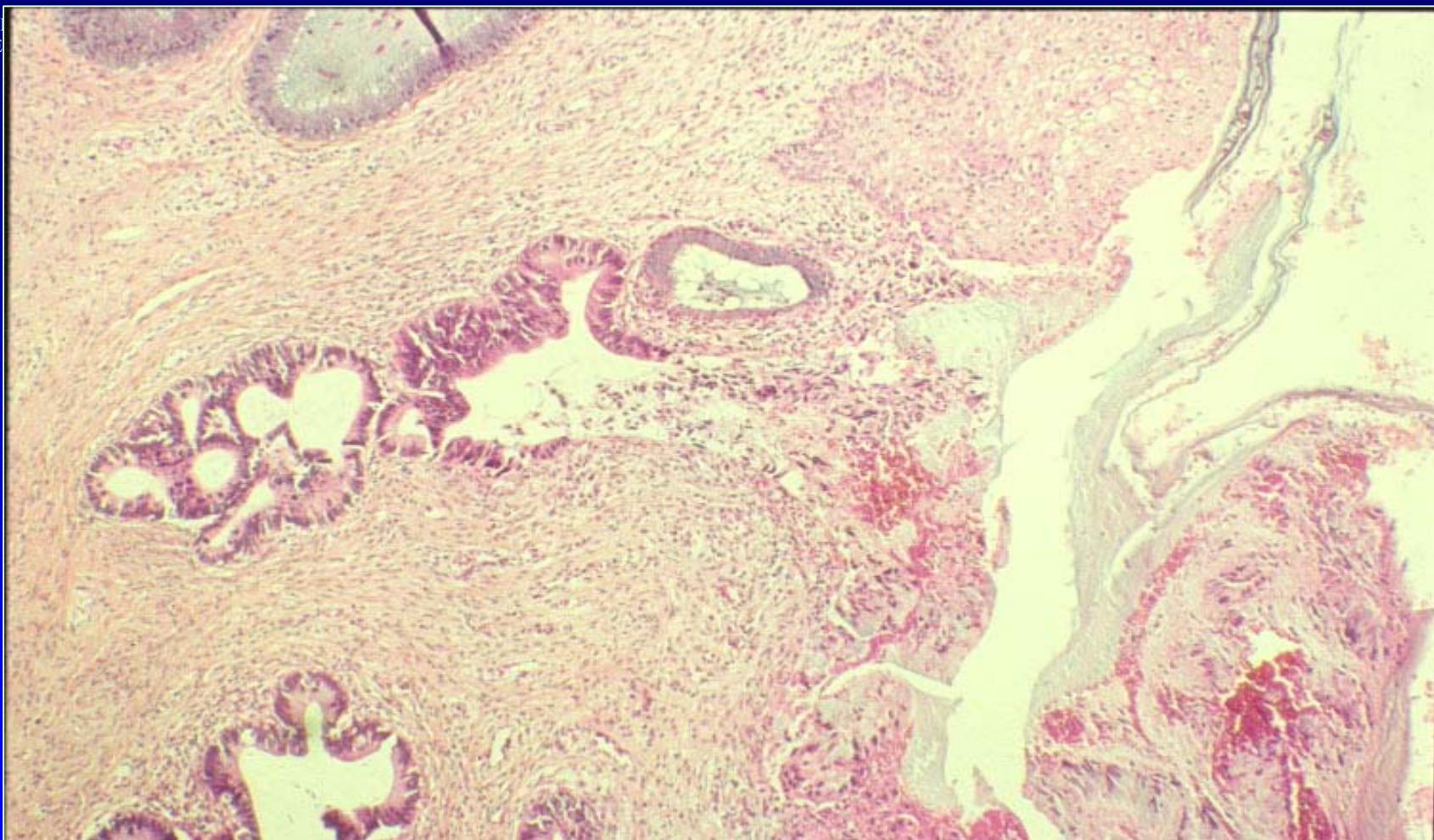


HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE





SPITA
AUDE





DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Les viroses :

1) - Herpès

80 % des femmes avec cancer :

Ac anti herpès II.

Mais la responsabilité du virus pas prouvée.

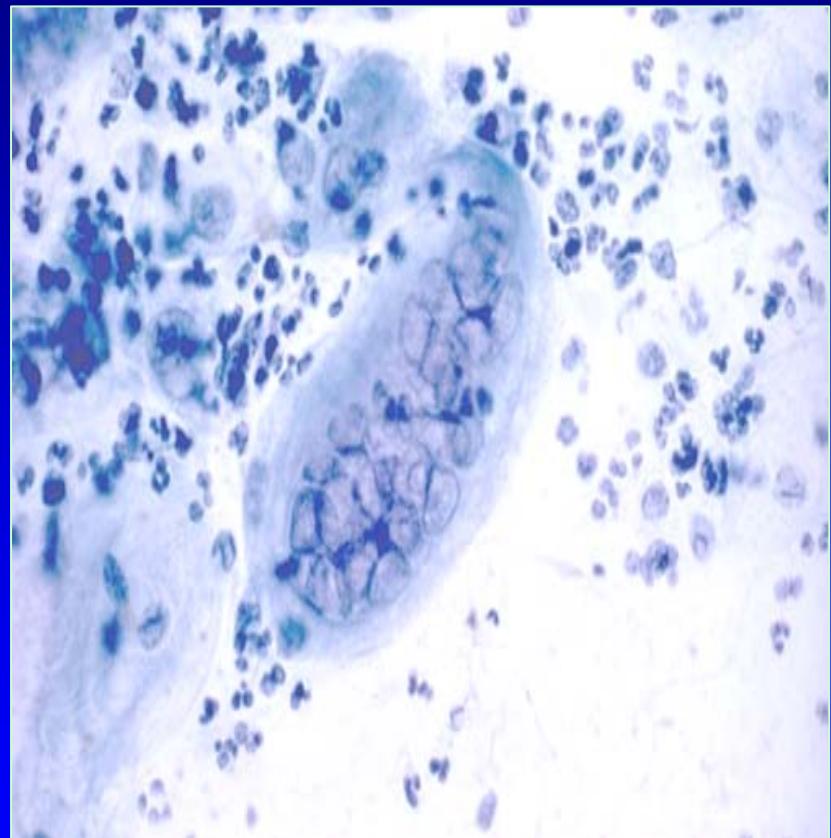
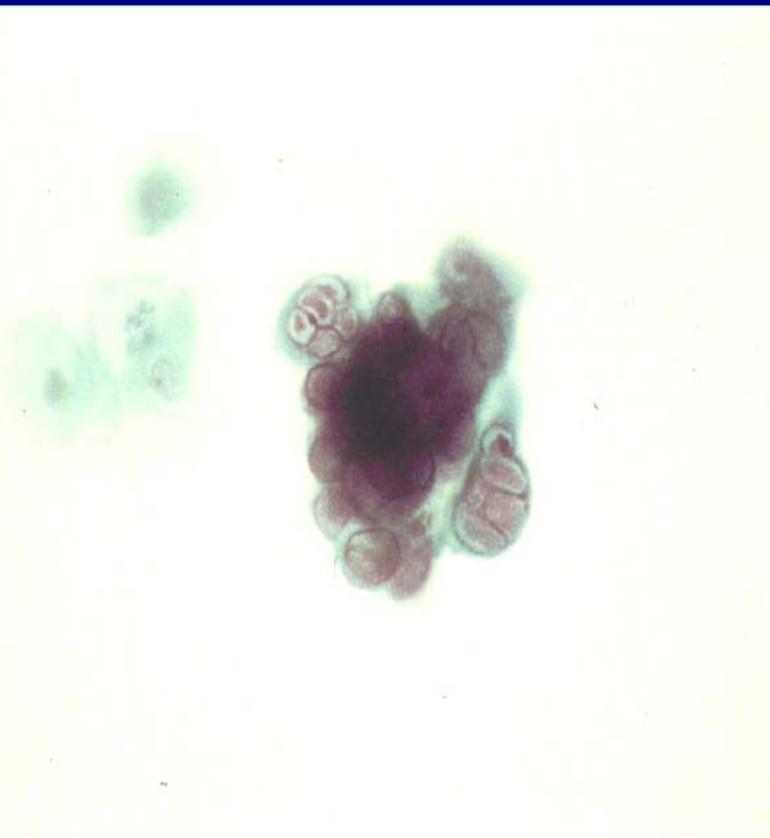
sur frottis les anomalies :

- augmentation taille des cellules
- multinucléation mais rapport N/C conservé
- lésion labile disparaissant au 2ème frottis de contrôle.



SPITALIER
AUDE BERNARD

Herpès





CONCLUSION

- 1) Avant de dire carcinome *in situ* s'assurer qu'il n'existe pas de carcinome invasif de voisinage.
- 2) On admet que :
 - lésions *in situ* : 10 ans avant l'invasion.
 - dans carcinome *in situ* le risque d'évoluer vers un carcinome invasif est très élevé = importance du traitement.



SPITALI
AUDE B

