



HÔPITALIER  
CLAUDE 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 anomalies cytologiques
  - 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.



HOSPITALIER  
AU-DE-BERNARD

# 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.



# Cofacteurs

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

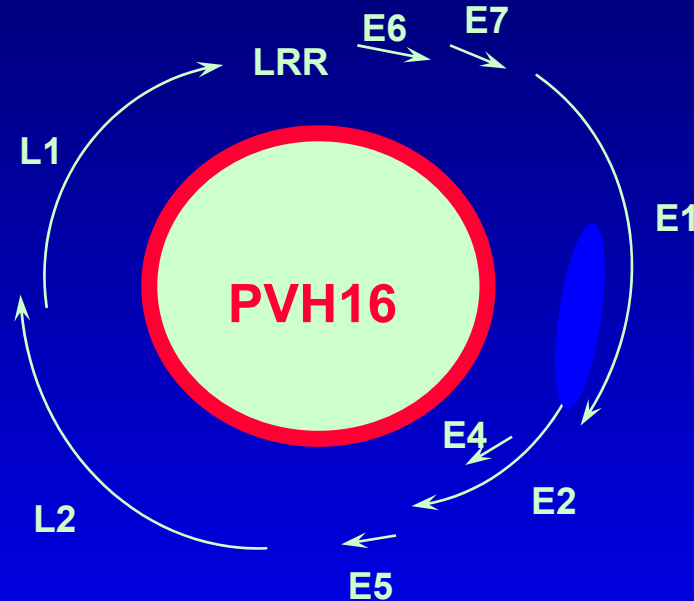
- **La charge virale?**
- **Les facteurs hormonaux :**
  - **Pénis: 25 à 50 fois moins de lésions invasives que dans le col**
  - **9 fois plus de risque de cancer invasif pour une femme dont le partenaire est porteur d'un PVH 16.**
  - **Contraception orale prise plus de 5 ans.**
- **Les facteurs immunitaires :**
  - **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).**



# Processus de transformation maligne

SPITALIER  
AUDE BERNARD

## 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.

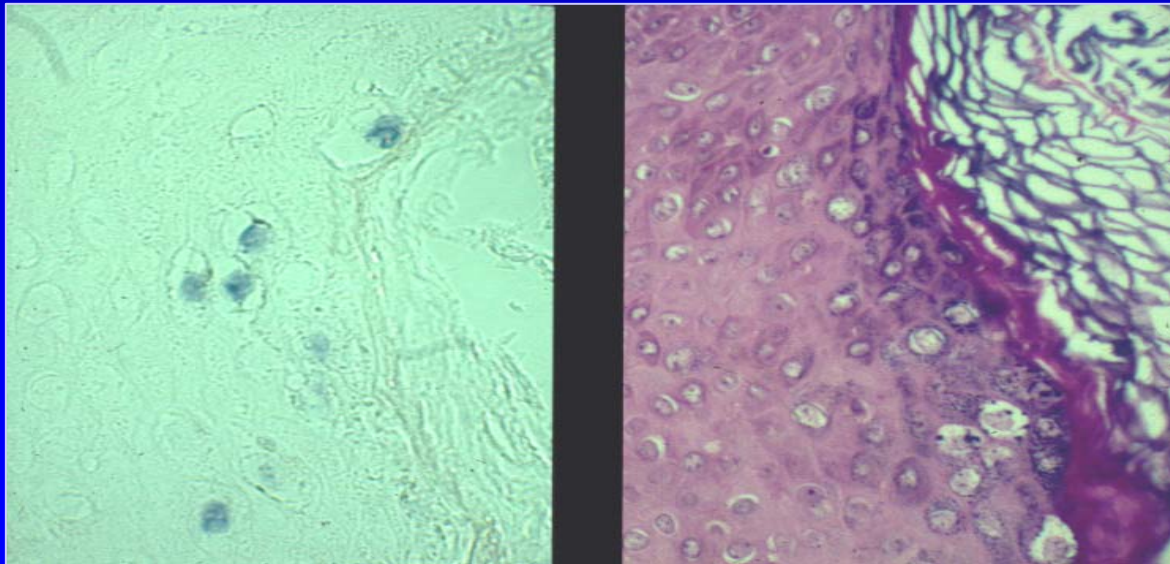
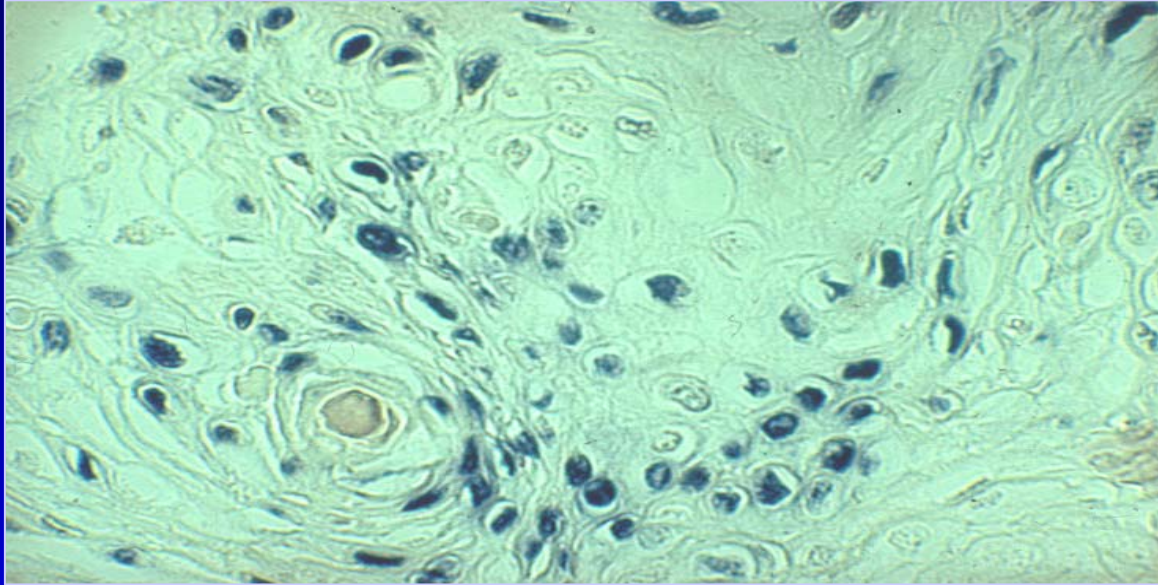
## Surtout dans un certain nombre de cas :

- 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



HOSPITALIER  
AUDE BERNARD





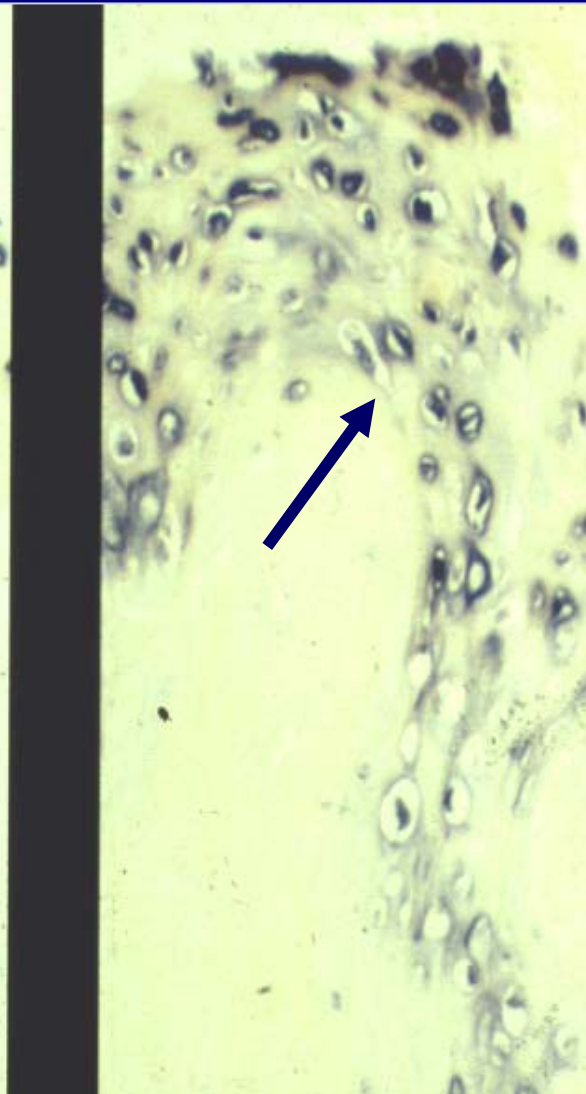
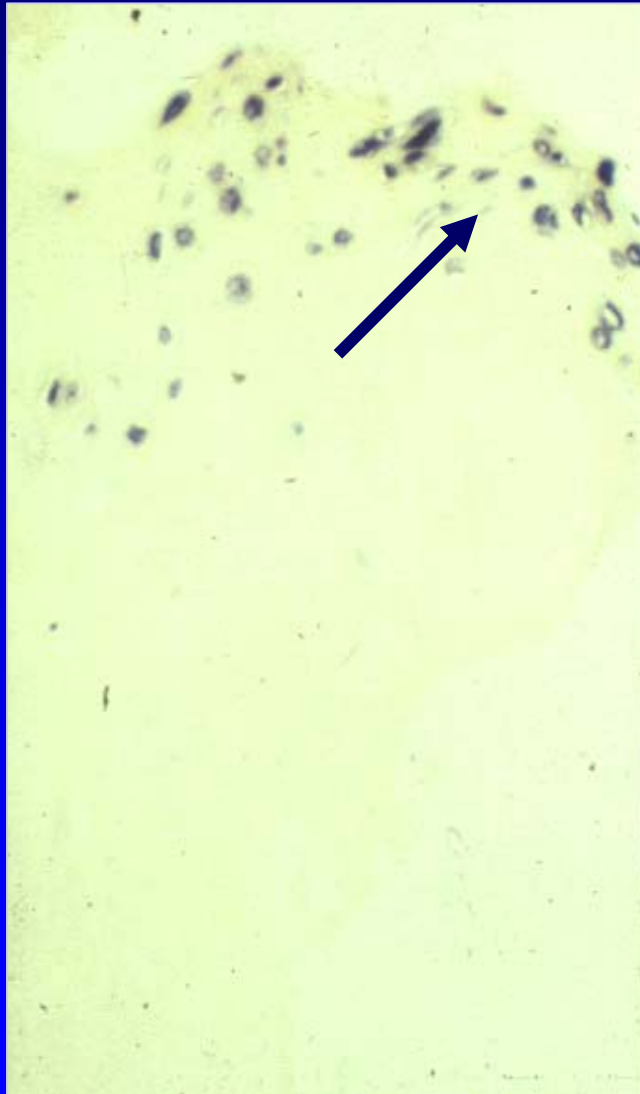
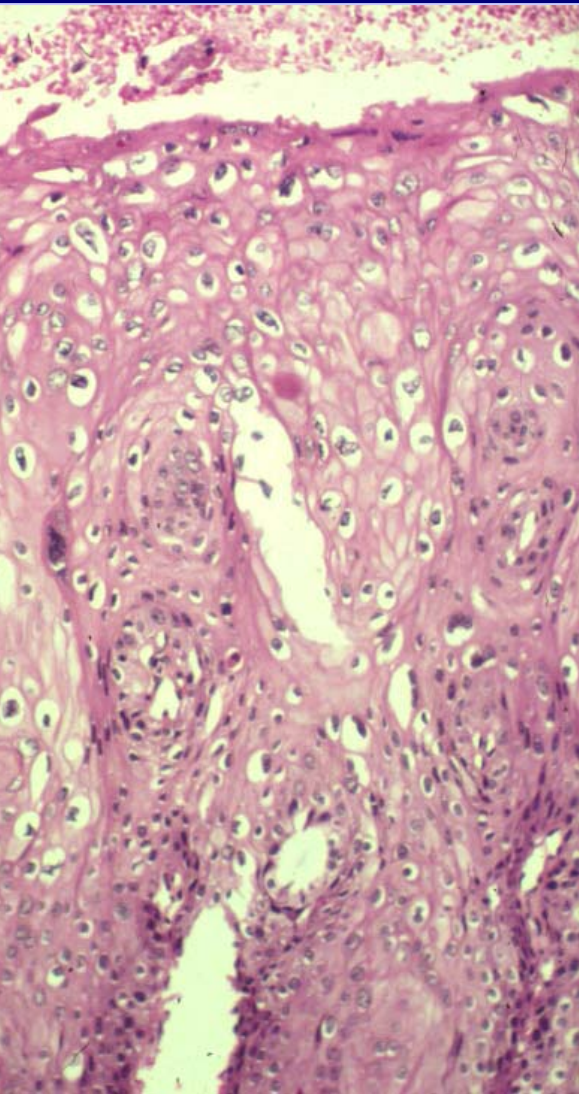
# PCR-HIS PVH



HPS

HIS

PCR-HIS



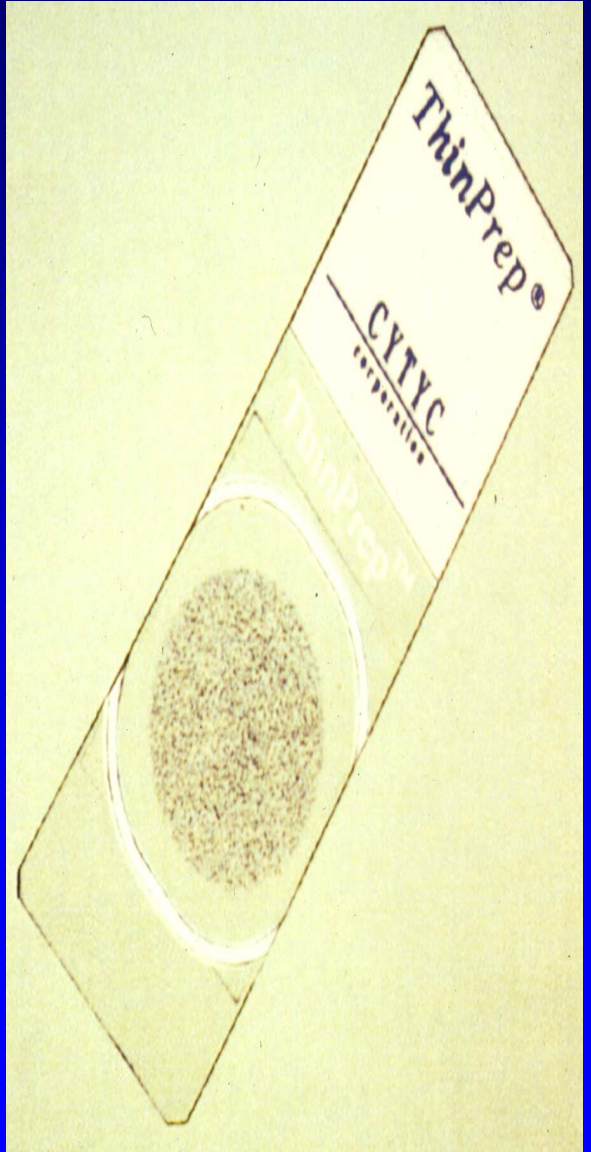


# Le trépied cyto-colpo-histologique

- 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.



HÔPITALIER  
AUDE BERNARD





# RAPPEL HISTOLOGIQUE

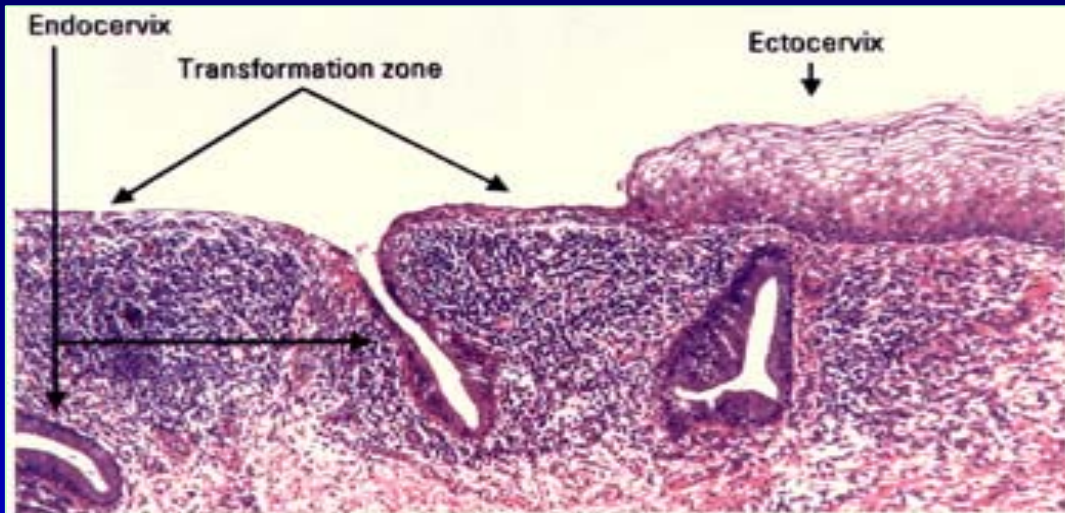
- **Le vagin : épithélium malpighien non kératinisé.**
- **Le col utérin: 4 portions: l'exocol, le canal endocervical, la portion isthmique et la zone d'affrontement.**



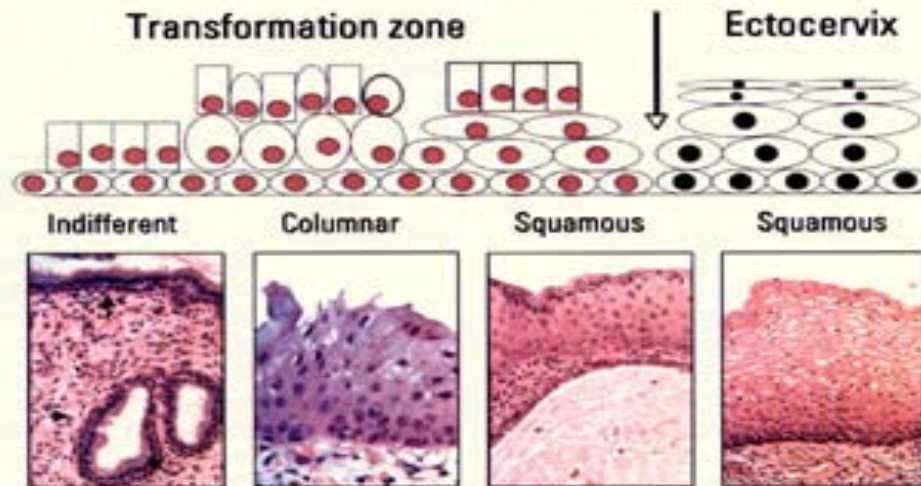


HOSPITALIER  
AUDE BERNARD





**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.

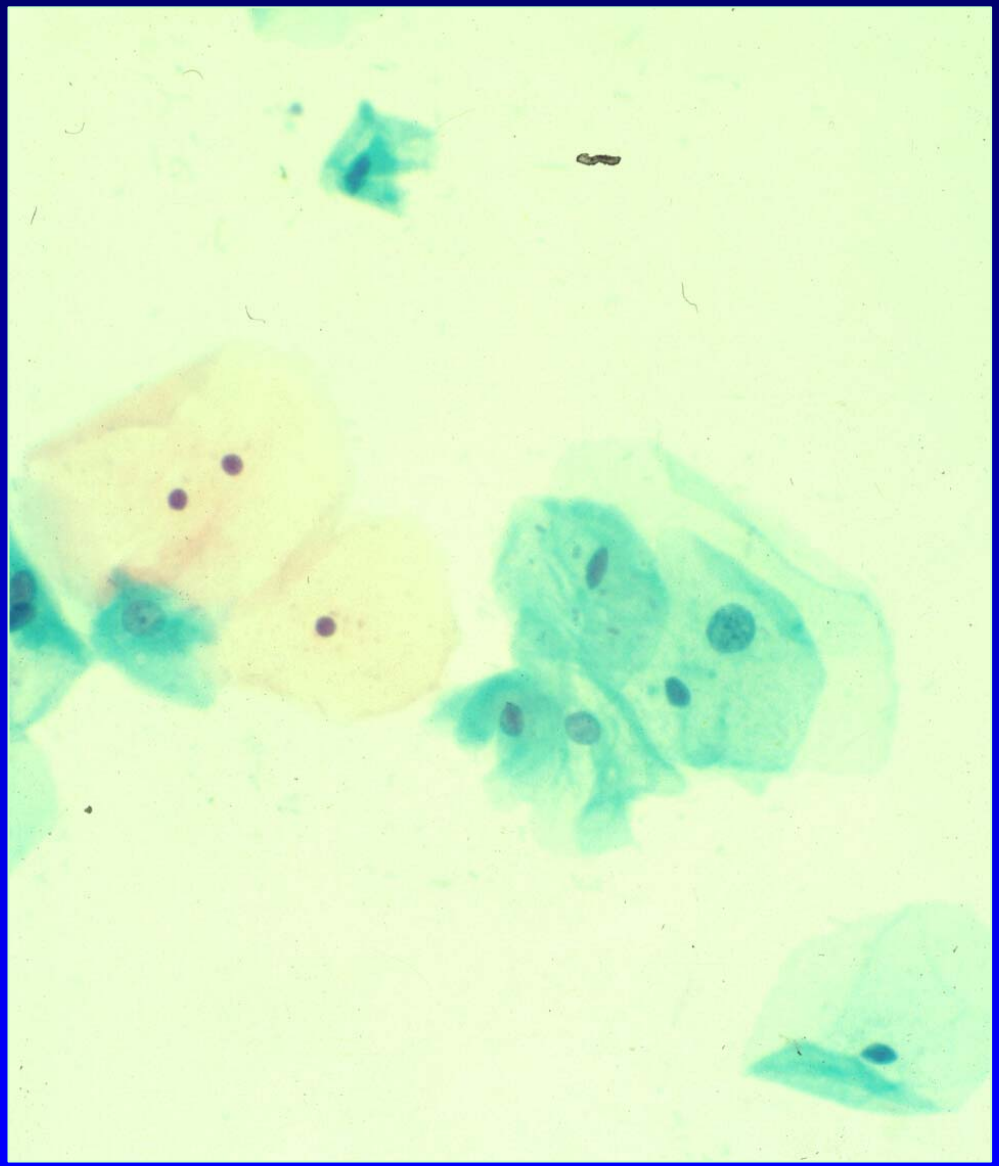


**Fig. 5.12** Transformation zone of the cervix. Schematic of the transformation zone (upper) illustrating the range of differentiation beyond the original squamocolumnar junction (vertical arrow). This area supports (from left to right) reserve cells that are indifferent (yet uncommitted, arrows) or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





HÔPITALIER  
AUDE BERNARD







# RAPPEL HISTOLOGIQUE

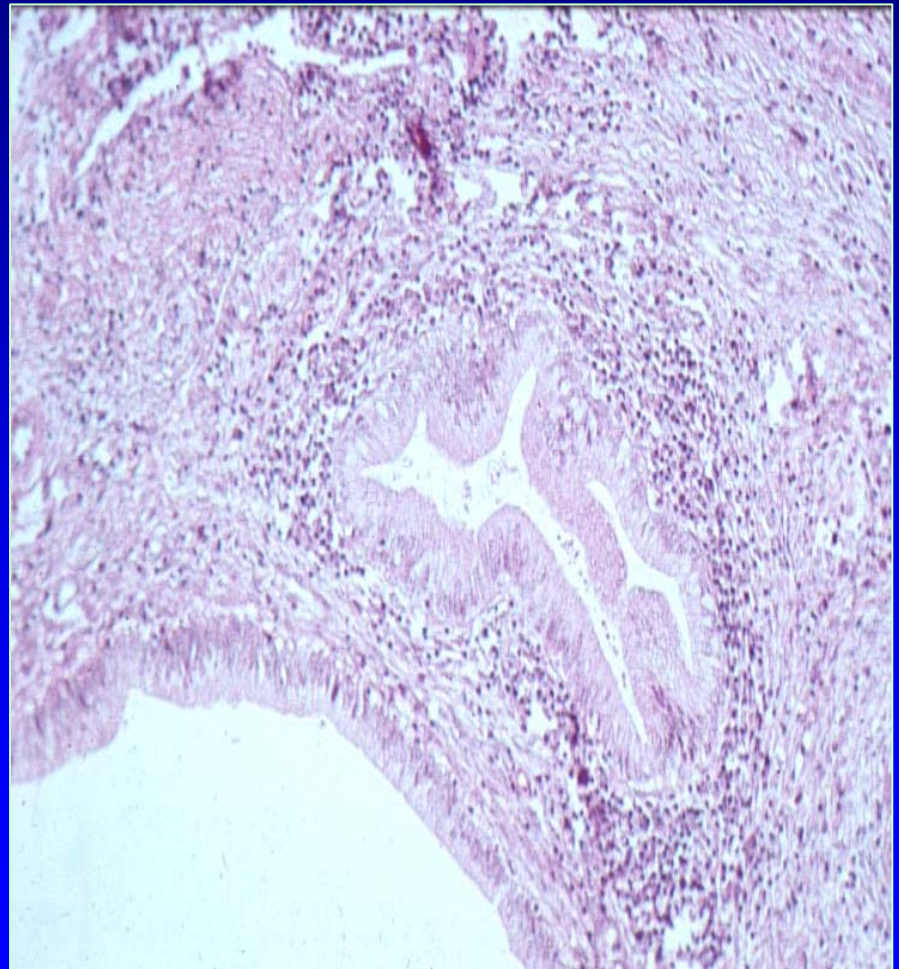
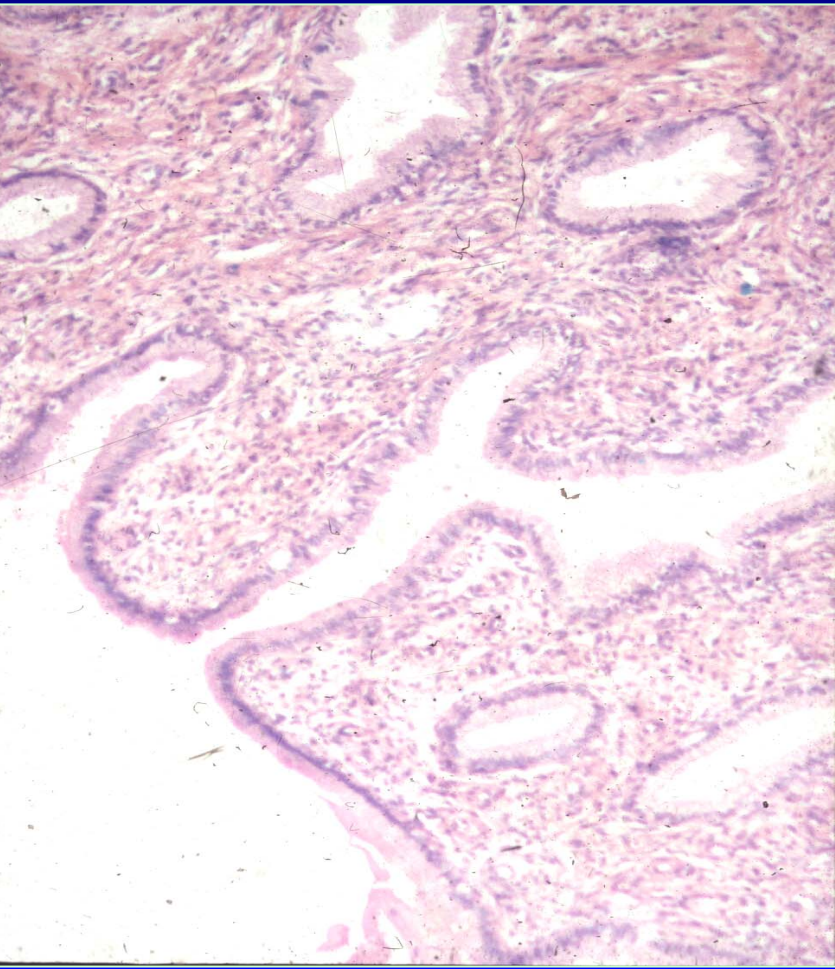
- a) L'endocol : bordé de cellules cylindriques hautes mucosécrétantes
- b) L'exocol : Tapissé par un épithélium malpighien non kératinisé.
- c) La zone d'affrontement.

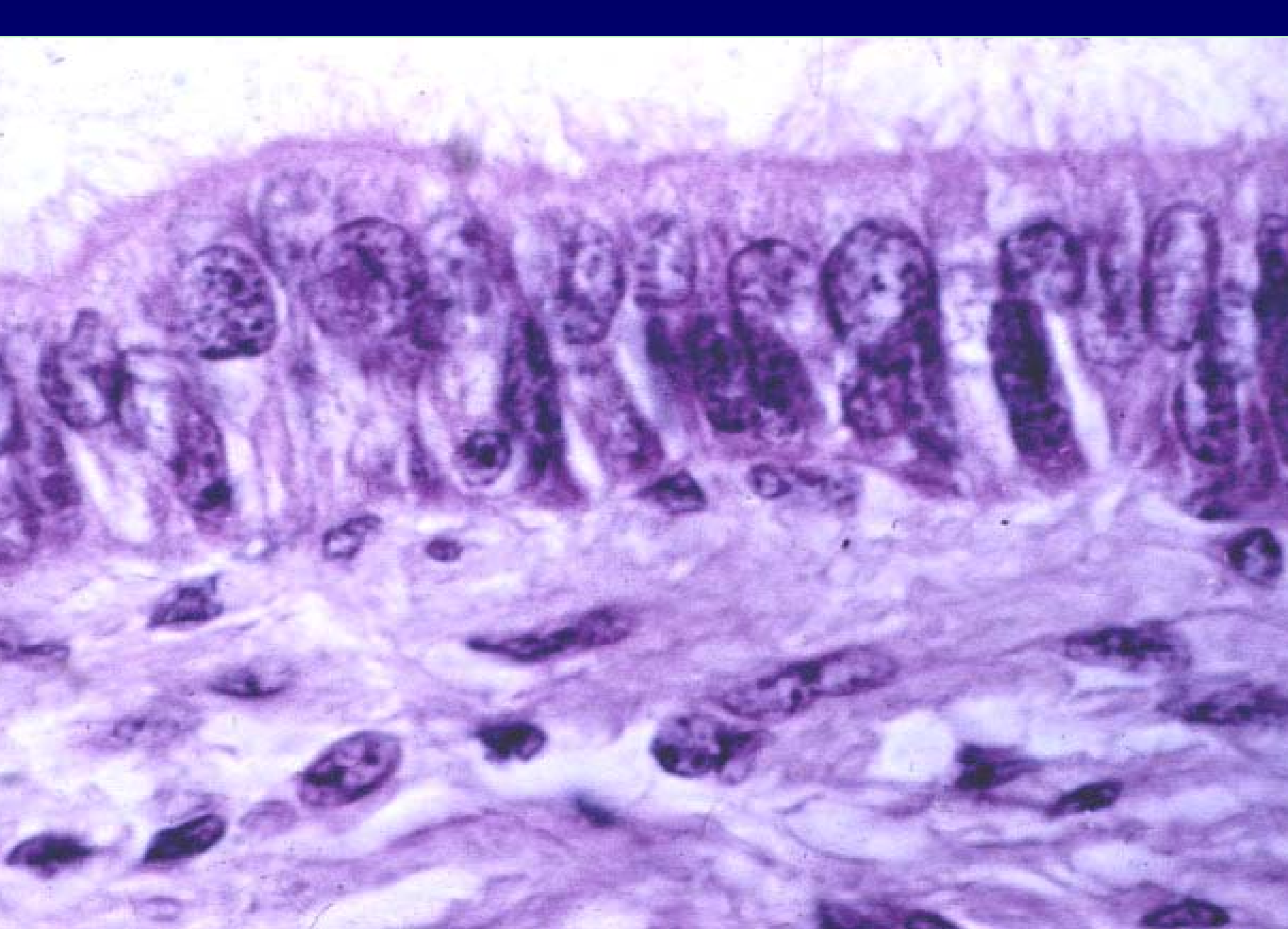
C'est à ce niveau que vont se dérouler le plus souvent les processus:

- de métaplasie
- de dysplasie
- de carcinome.



# Endocol

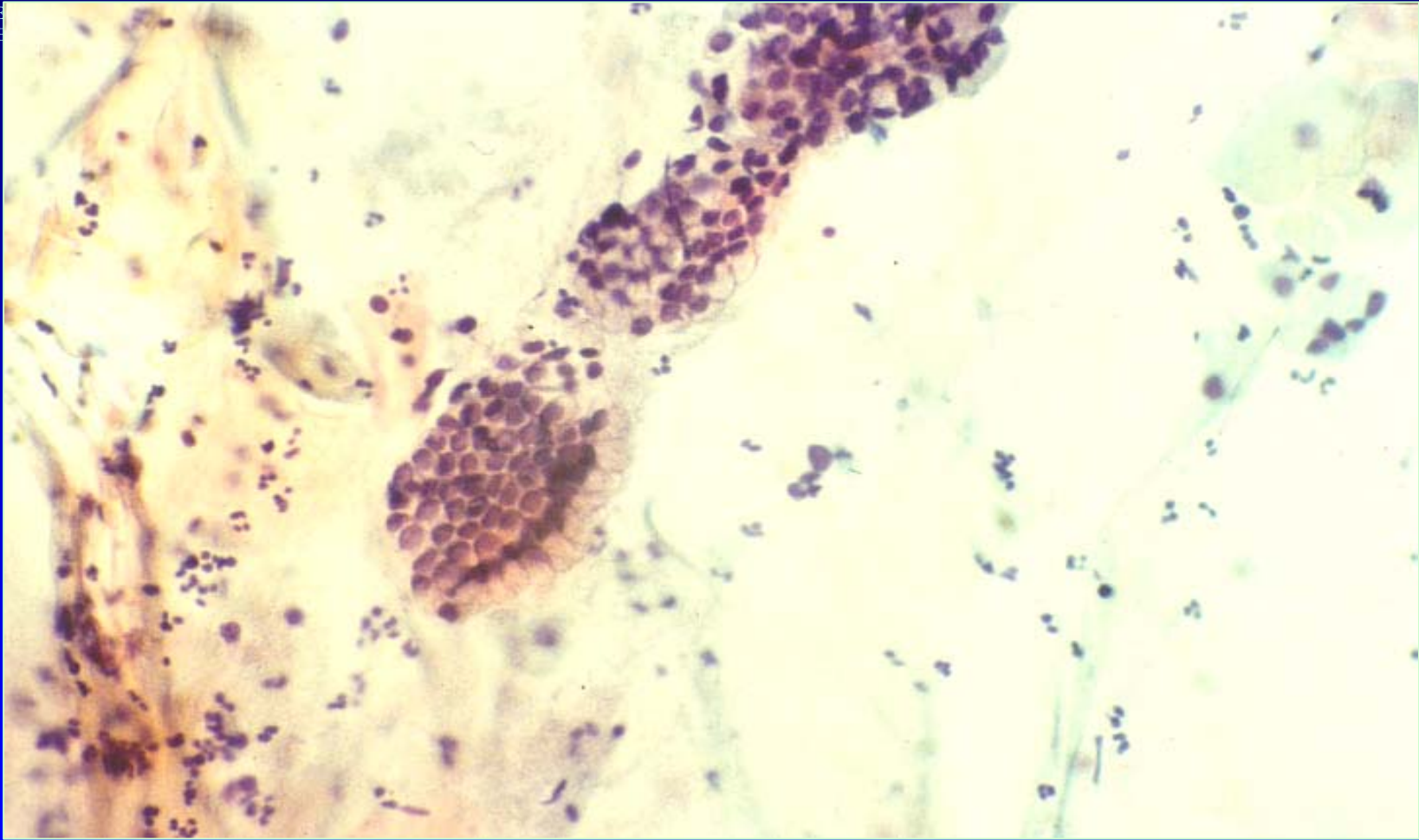








HOSPITAL  
AUDE BE

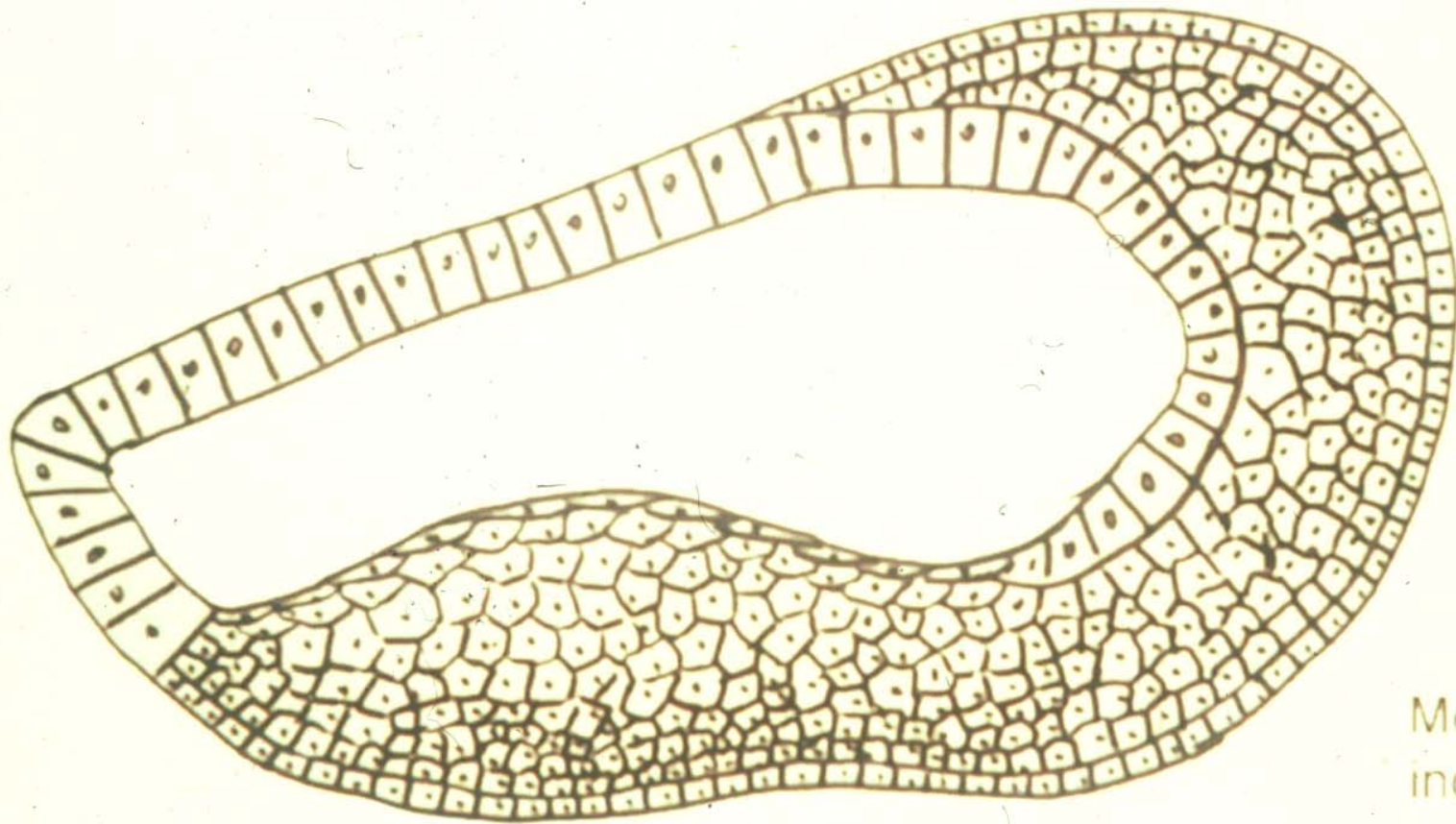




# LA METAPLASIE

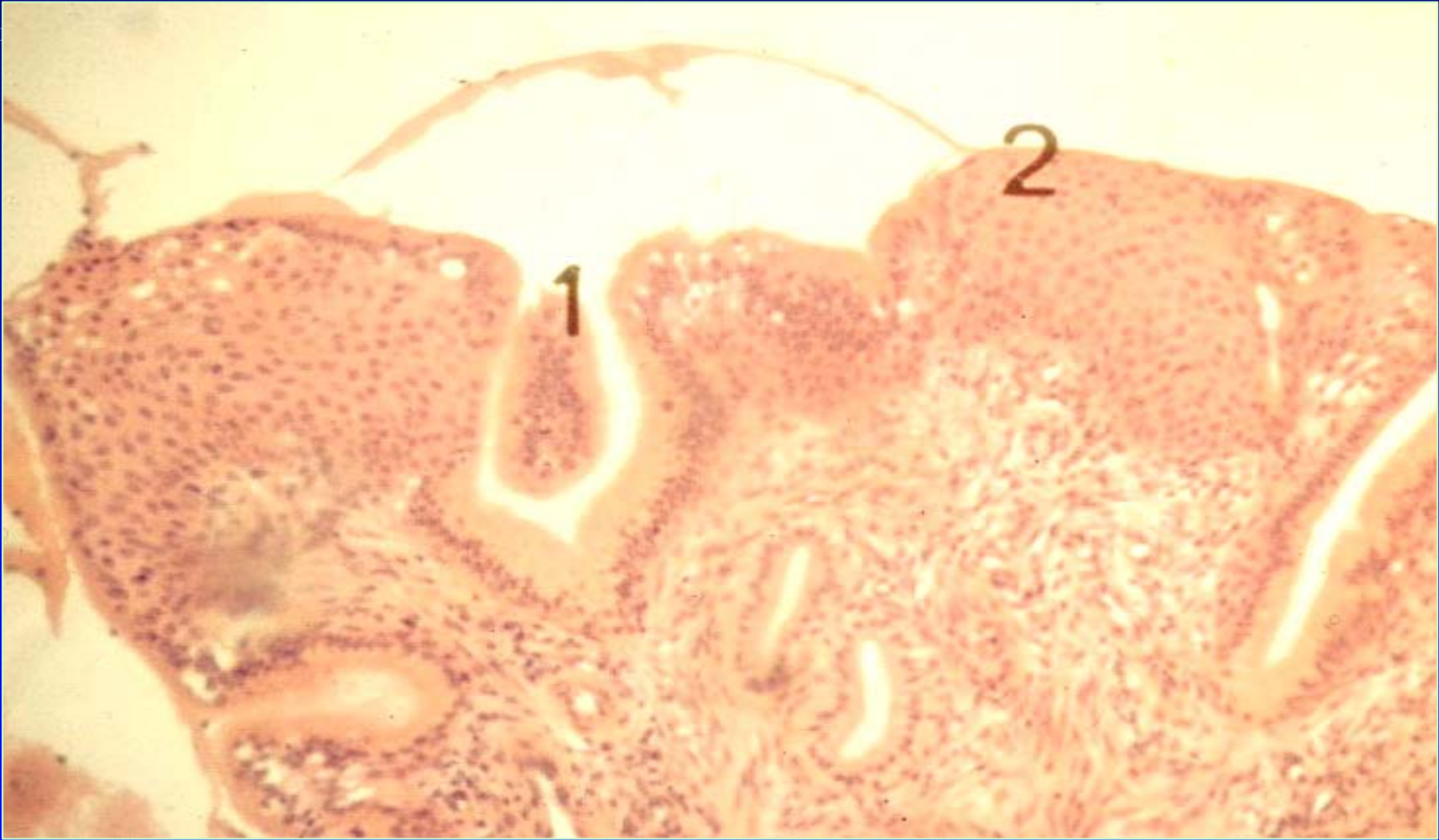
- Elle peut être fruste, incomplète
- Ou totale : tout vestige glandulaire ayant disparu
- Elle a lieu en surface et dans les glandes.
- Sur les frottis: cellules endocervicales dédifférenciées dégénératives, cellules parabasales de remaniement, cellules métaplasiques malpighiennes au cytoplasme étoilé.

# METAPLASIE MALPIGHIIENNE



Métaplasie  
incomplète

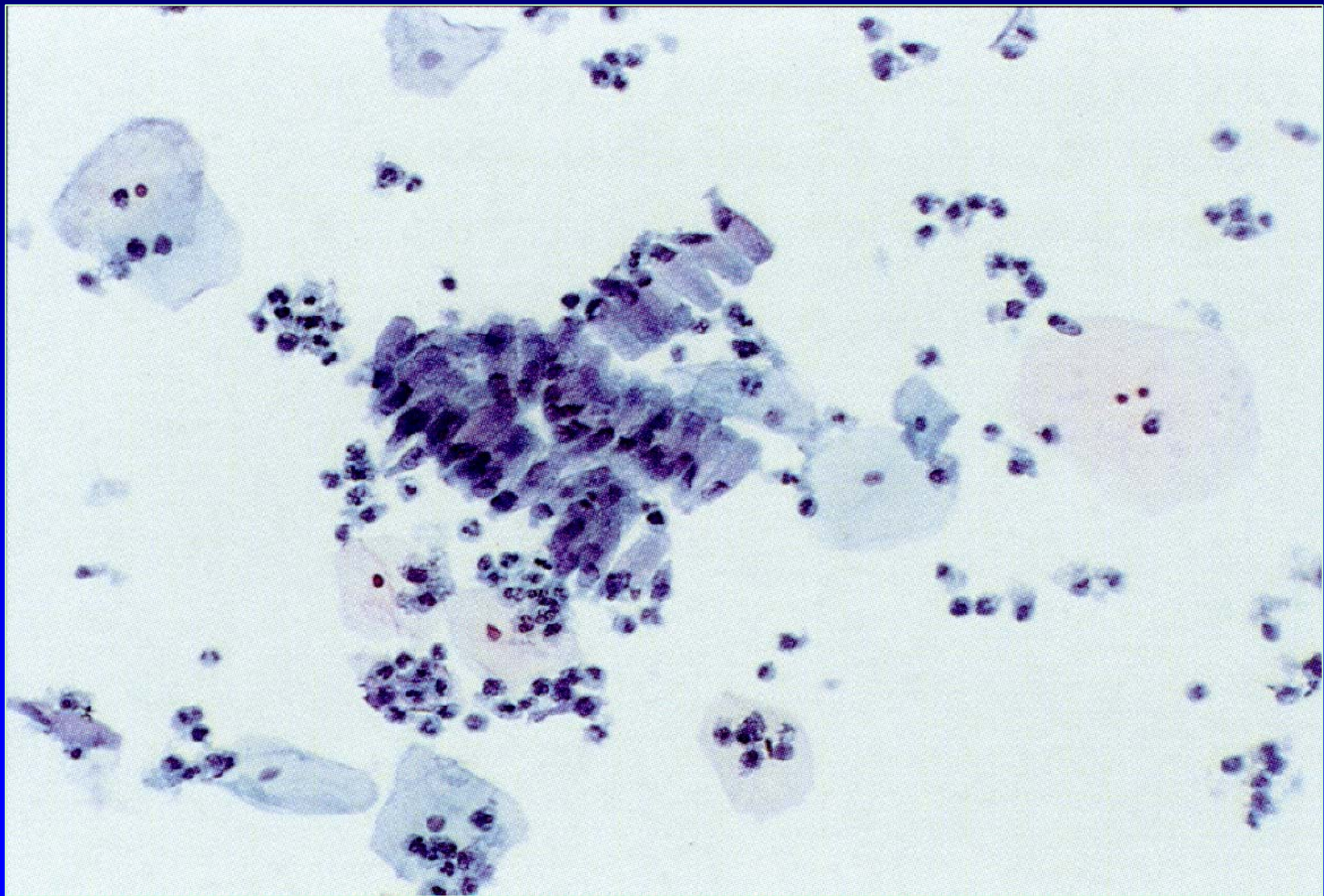
Métaplasie  
complète



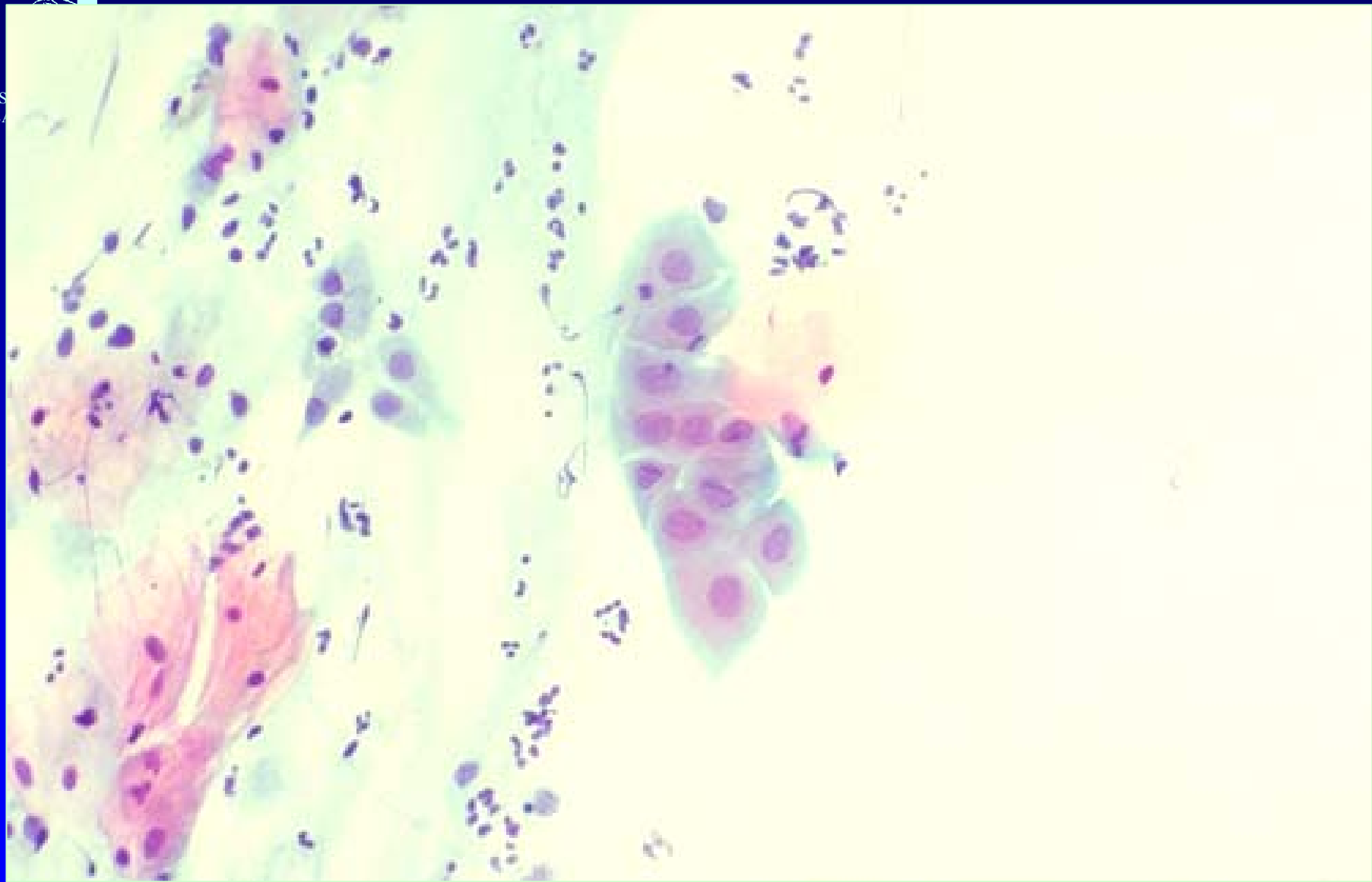




HÔPITALIER  
AUDE BERNARD









# 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.

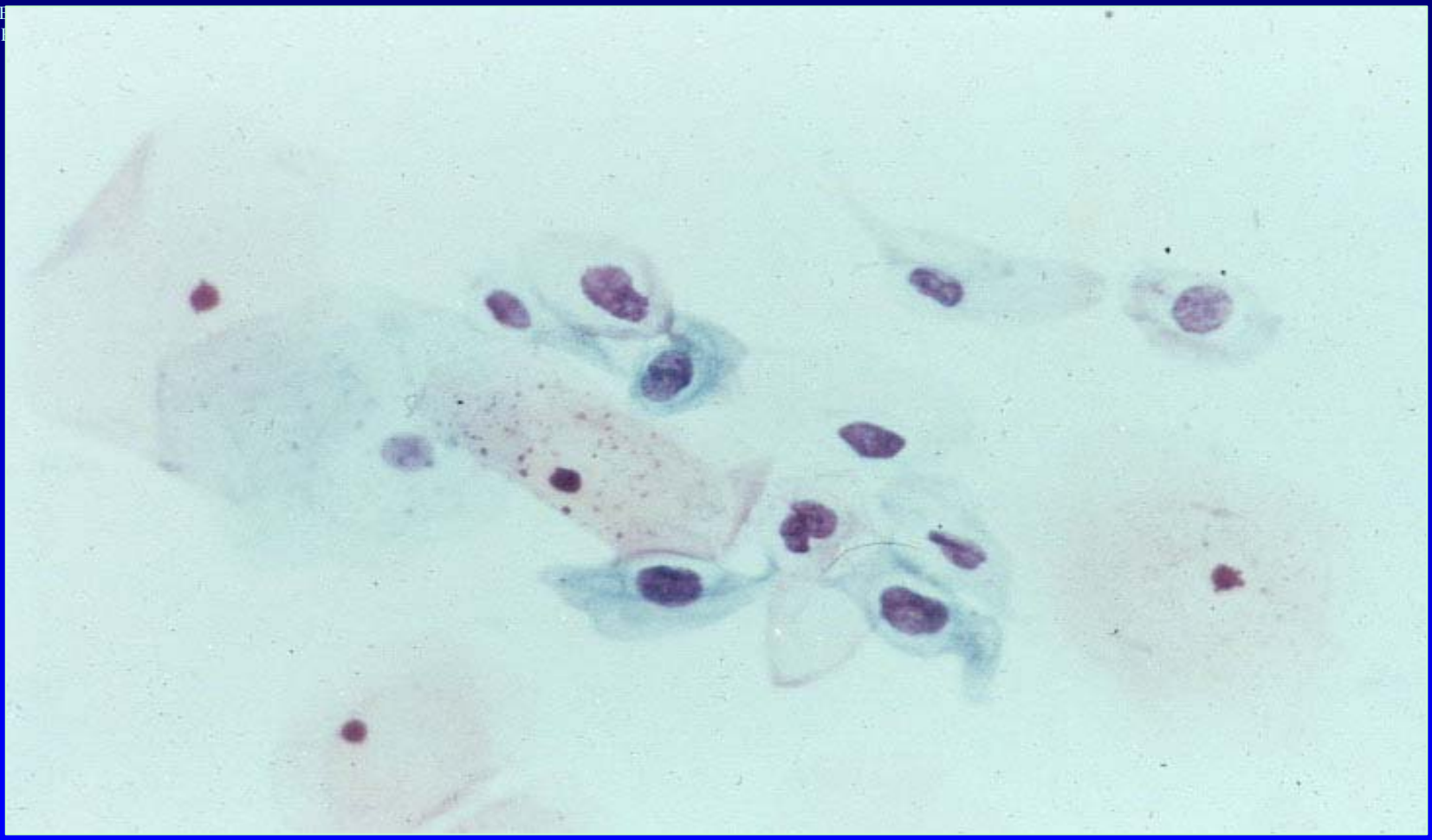


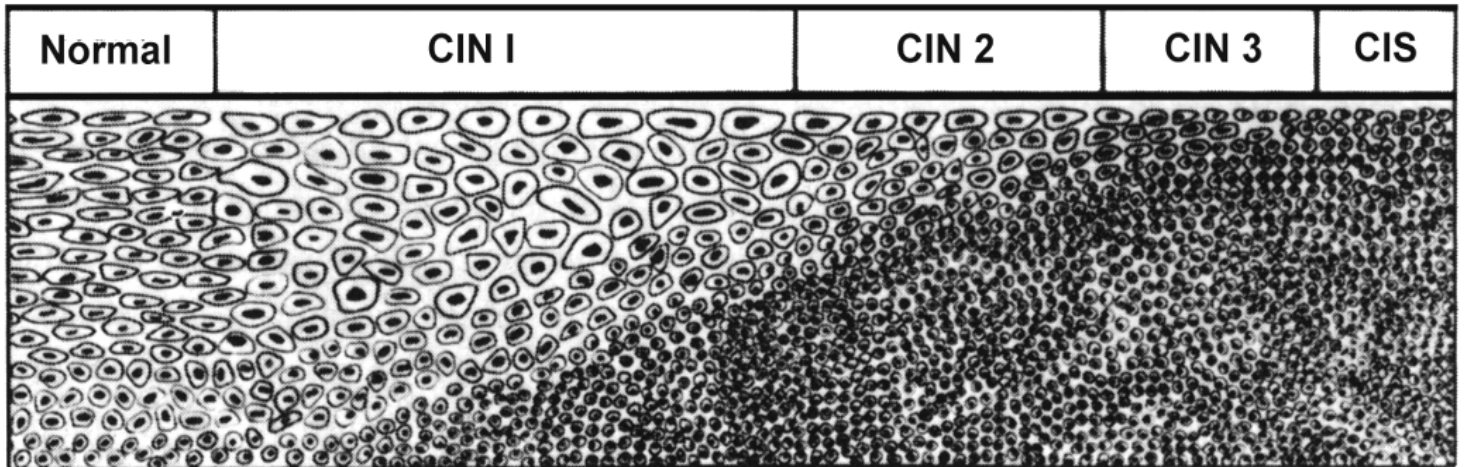
# LES DYSPLASIES

- En 1961 appelées dysplasies par Palmer et D. J. Braxton-Hollingshead : 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)



HOSPITALIER  
AUDE BI

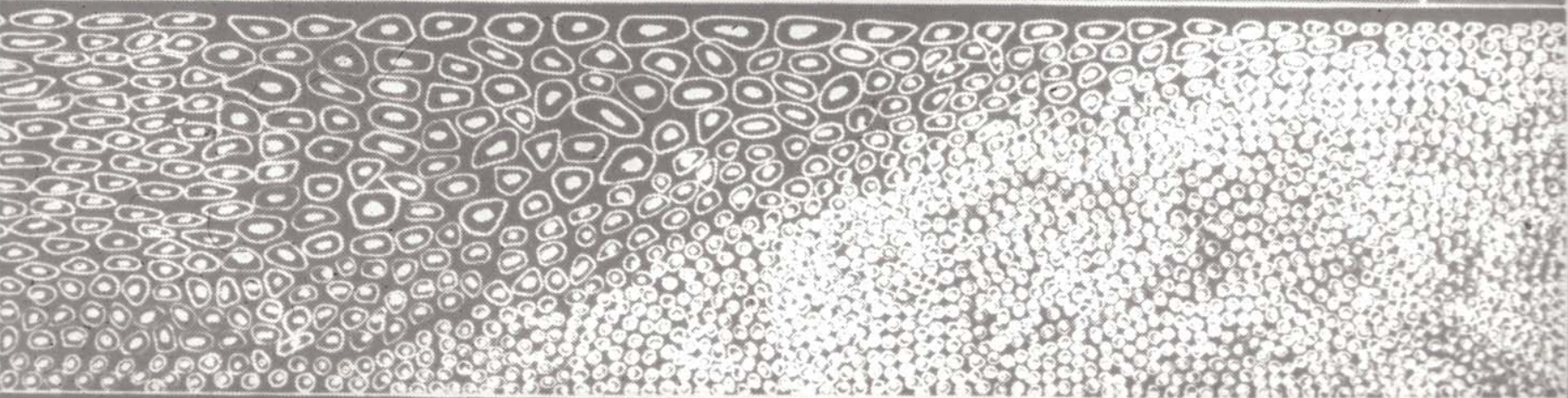








	LESION INTRAEPITHELIALE BAS-GRADE		LESION INTRAEPITHELIALE HAUT-GRADE		
	CONDYLOME	C.I.N. GRADE 1	C.I.N. GRADE 2	C.I.N. GRADE 3	
NORMAL	DYSPLASIE LEGERE		D. MODEREE	D. SEVERE	C.I.S.
CLASSE I	III				IV V





# 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.**



# DYSPLASIE LEGERE (CIN1)

## Cytologie :

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

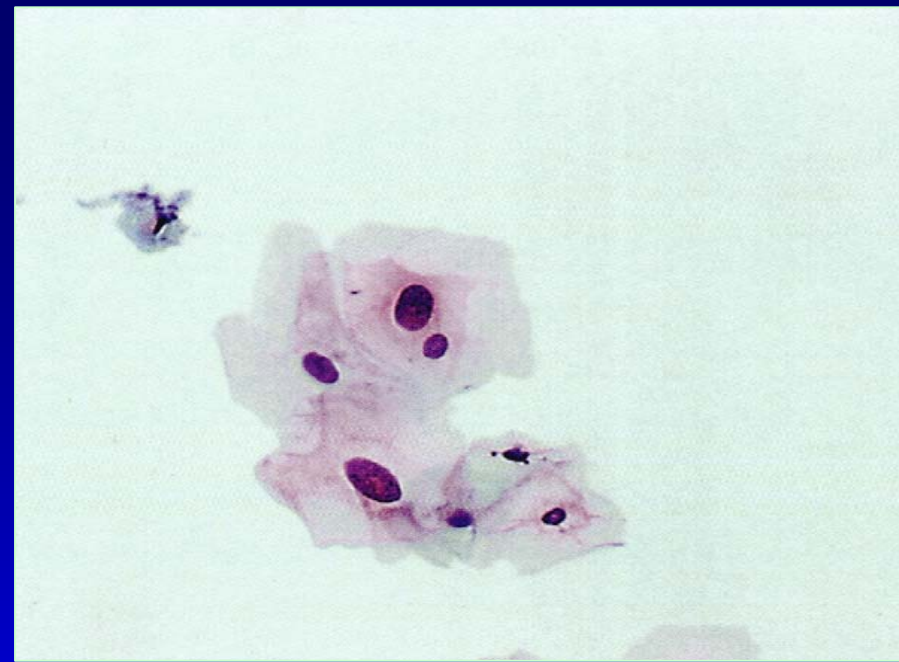
## Histologie :

- 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



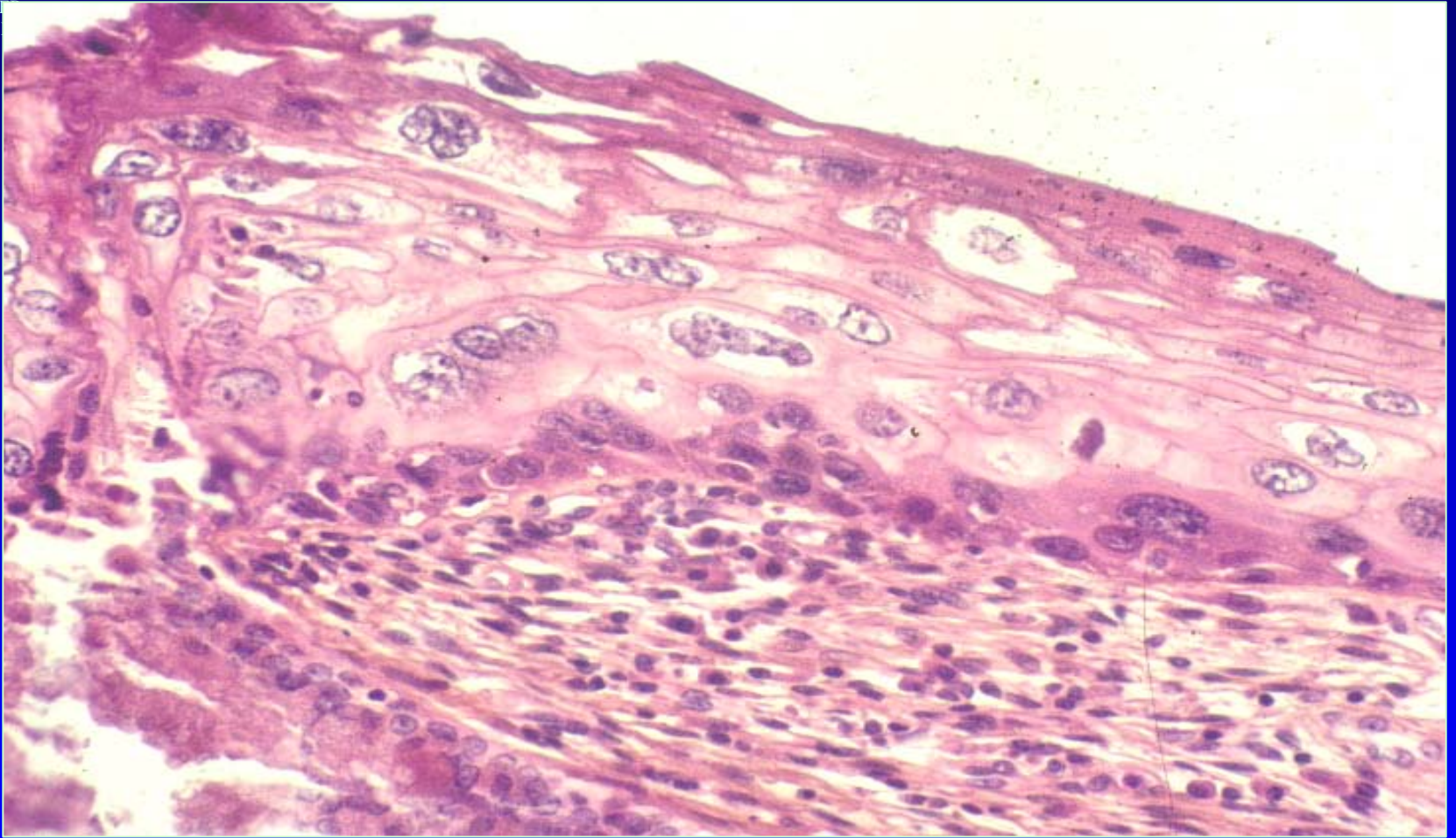


HÔPITALIER  
AUDE BERNARD

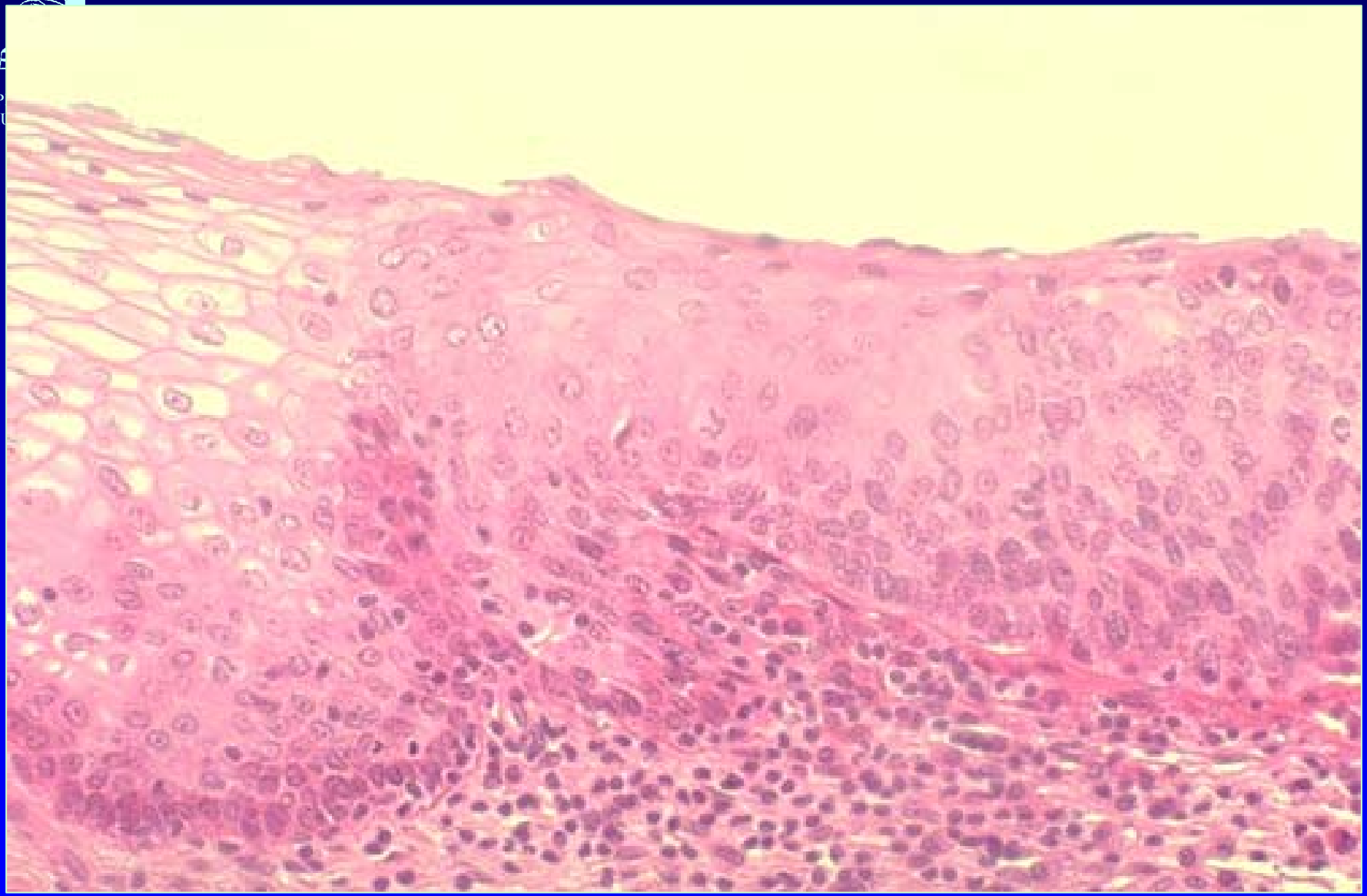




SPITALI  
AUDE B



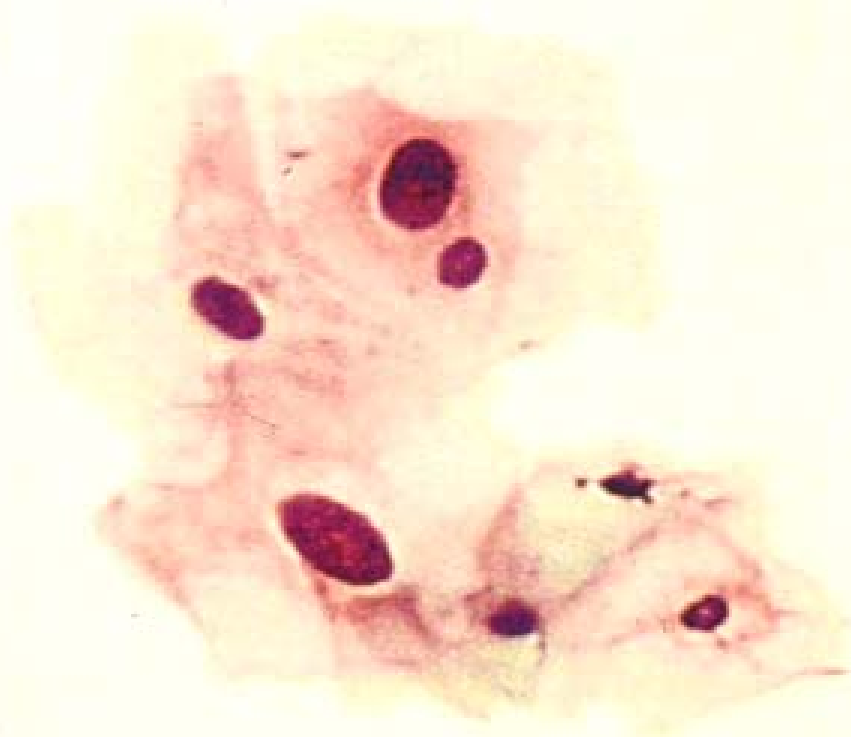
B  
SP  
AU





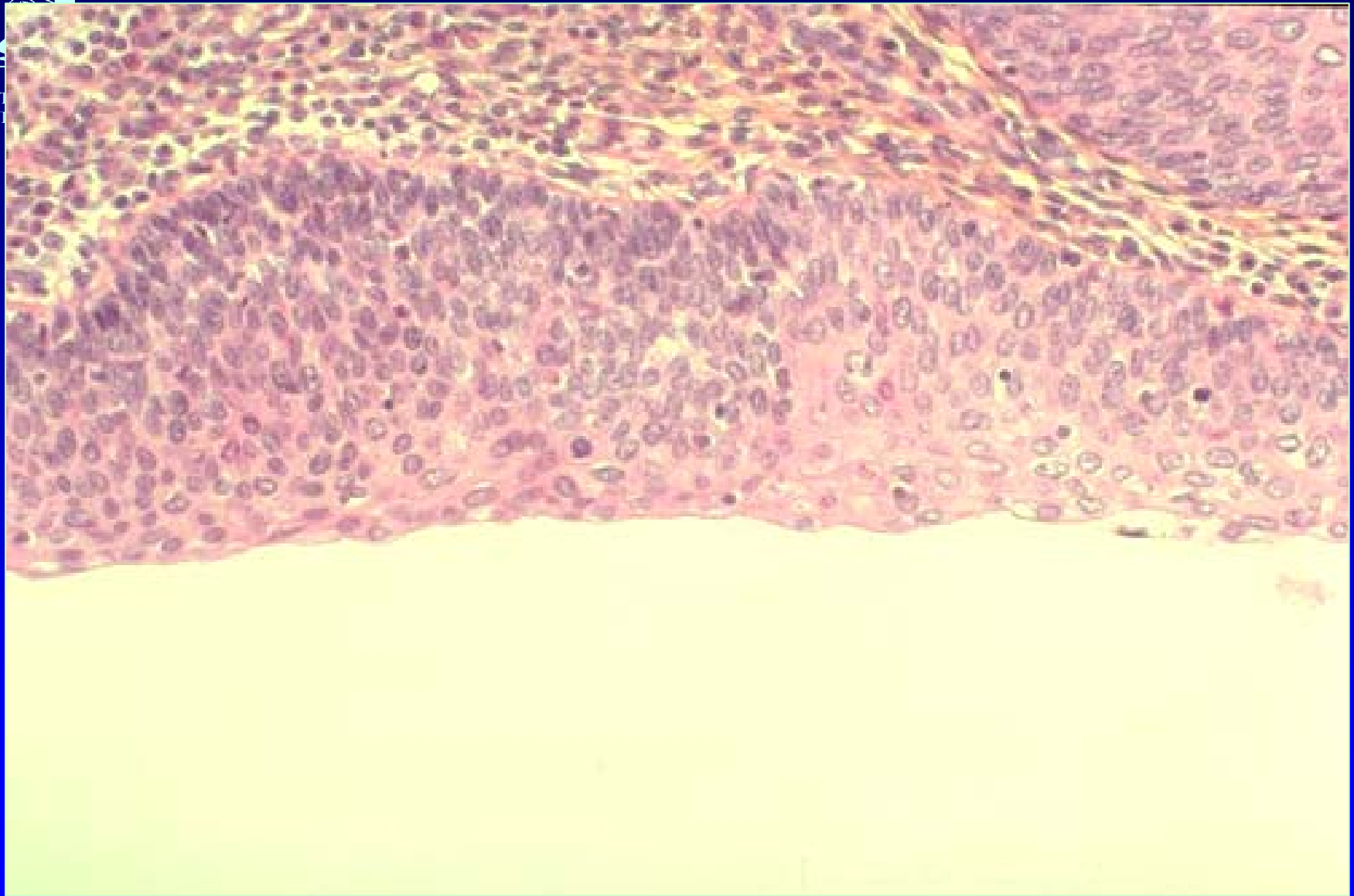
# DYSPLASIE MODEREE (CIN2)

- **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.





SPI  
AU





## 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 :

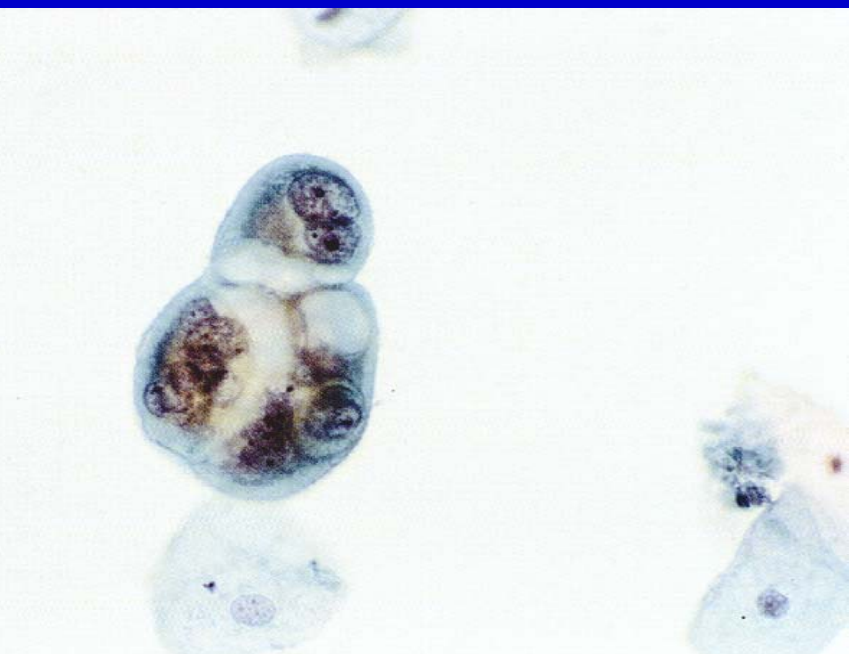
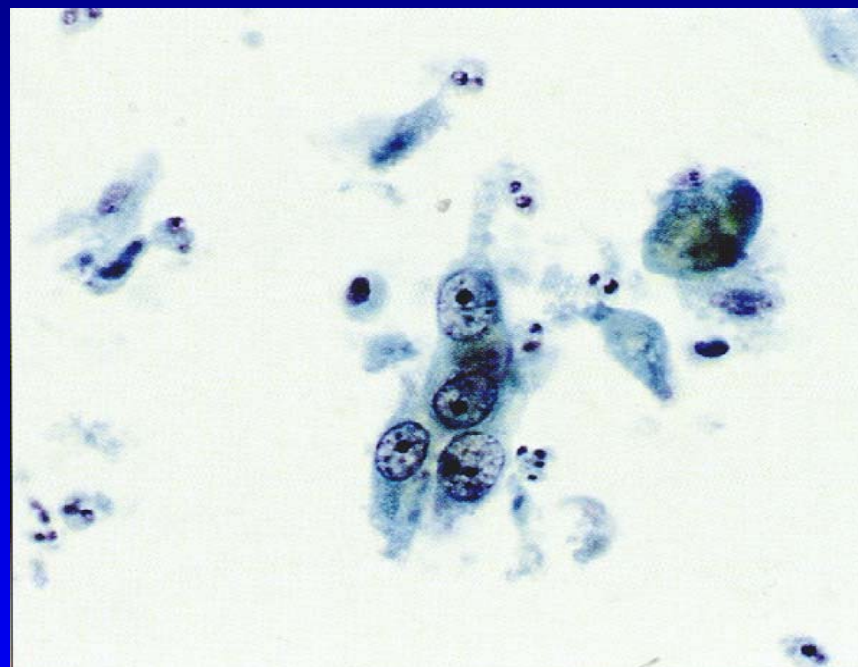
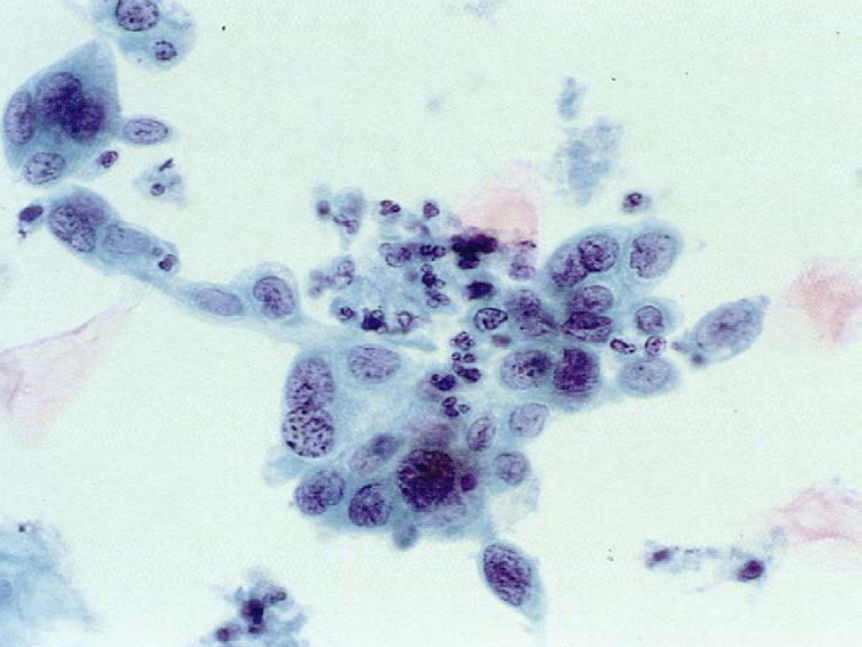
### A

- 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.



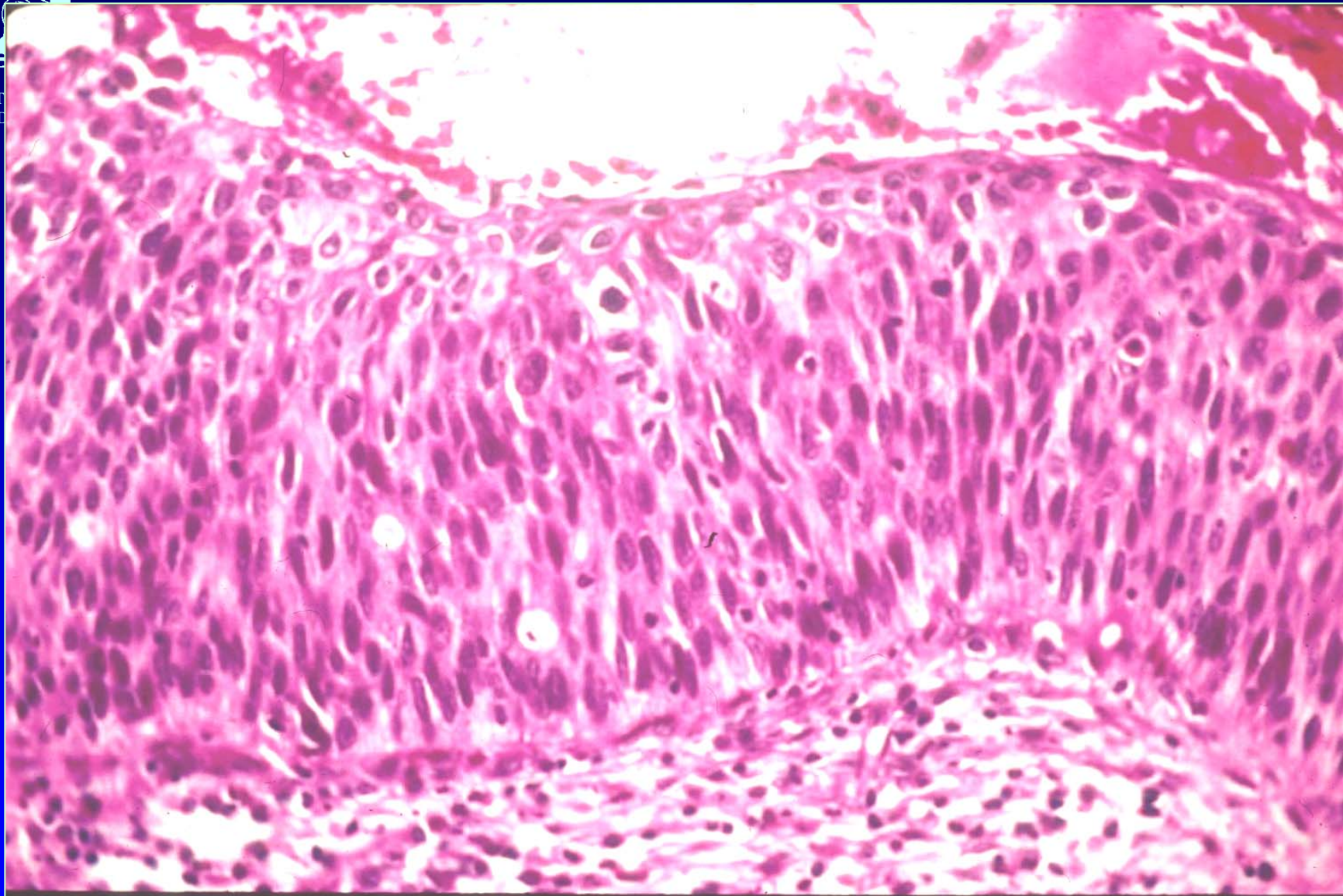




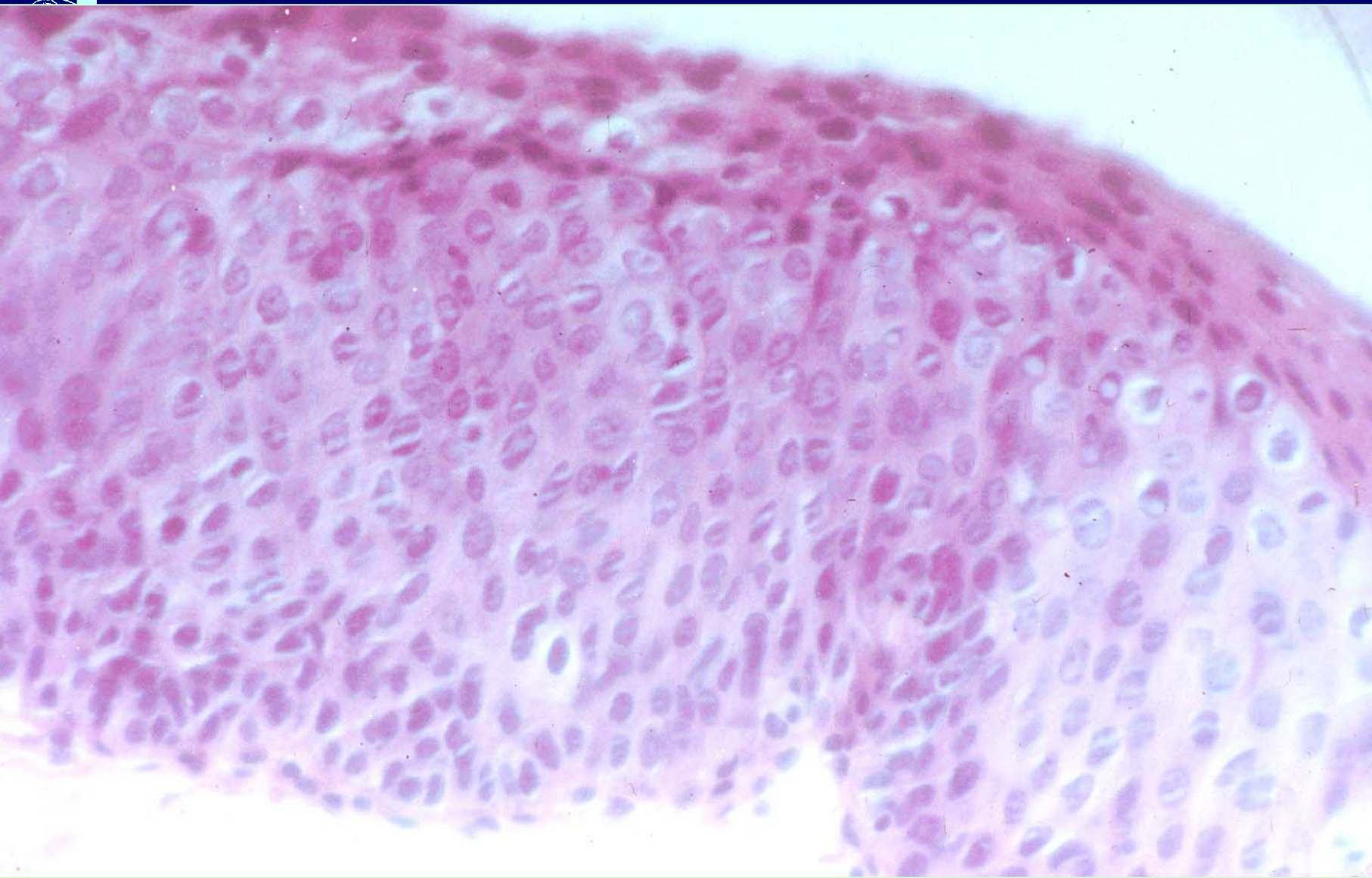
# DYSPLASIE SEVERE :

- **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

SPIT  
AUD









# 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.



# SEMANTIQUE ET CLASSIFICATION DES NEOPLASIES CERVICALES INTRA EPITHELIALES DU COL UTERIN

## ologie

**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 EPITHELIALE 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



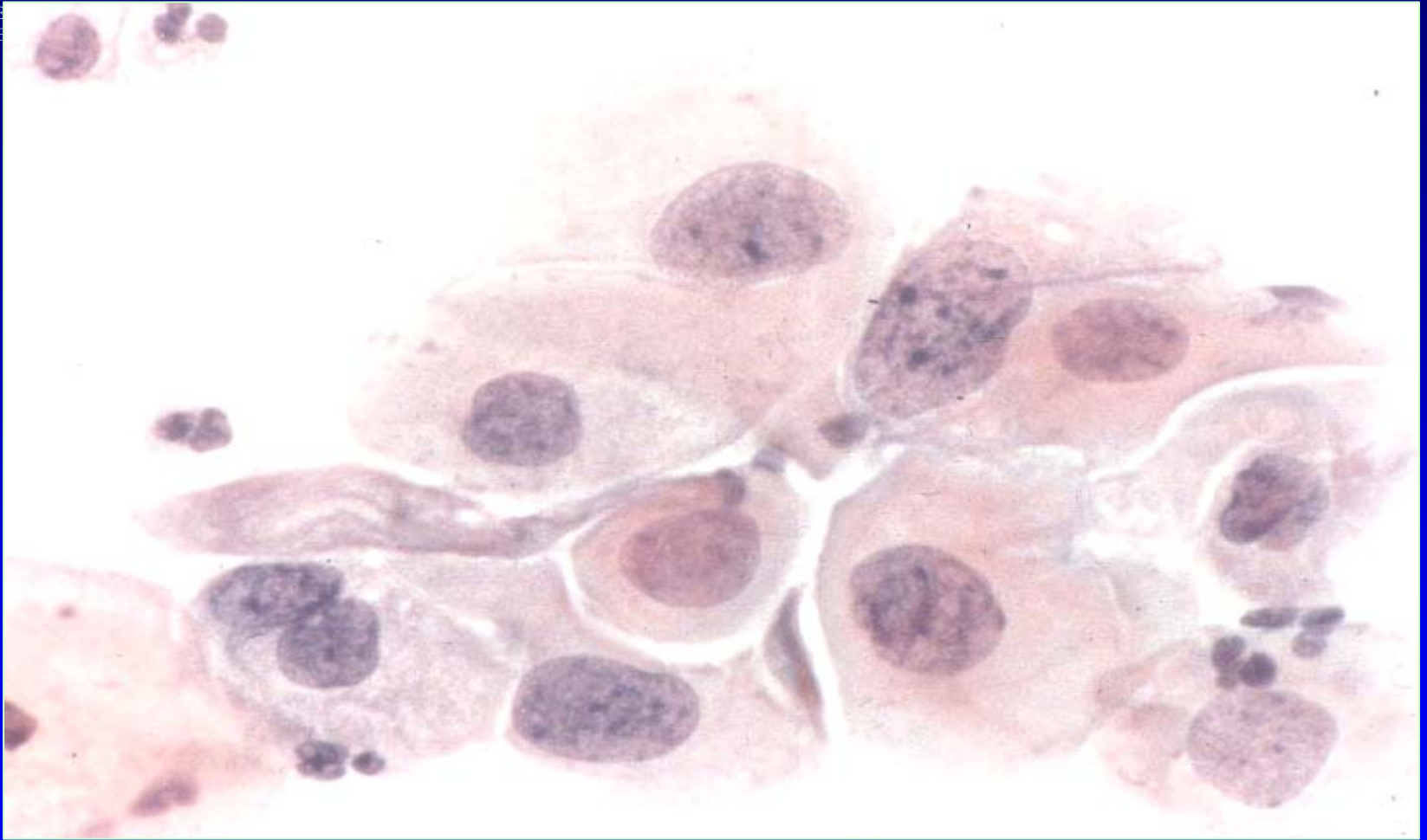


# Classification de Bethesda

- **ASCUS= Atypical Squamous Cells of Undetermined significance**
- - Cellules de catégorie indéterminée
- - Pas inflammatoire, pas pré tumoral, 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**

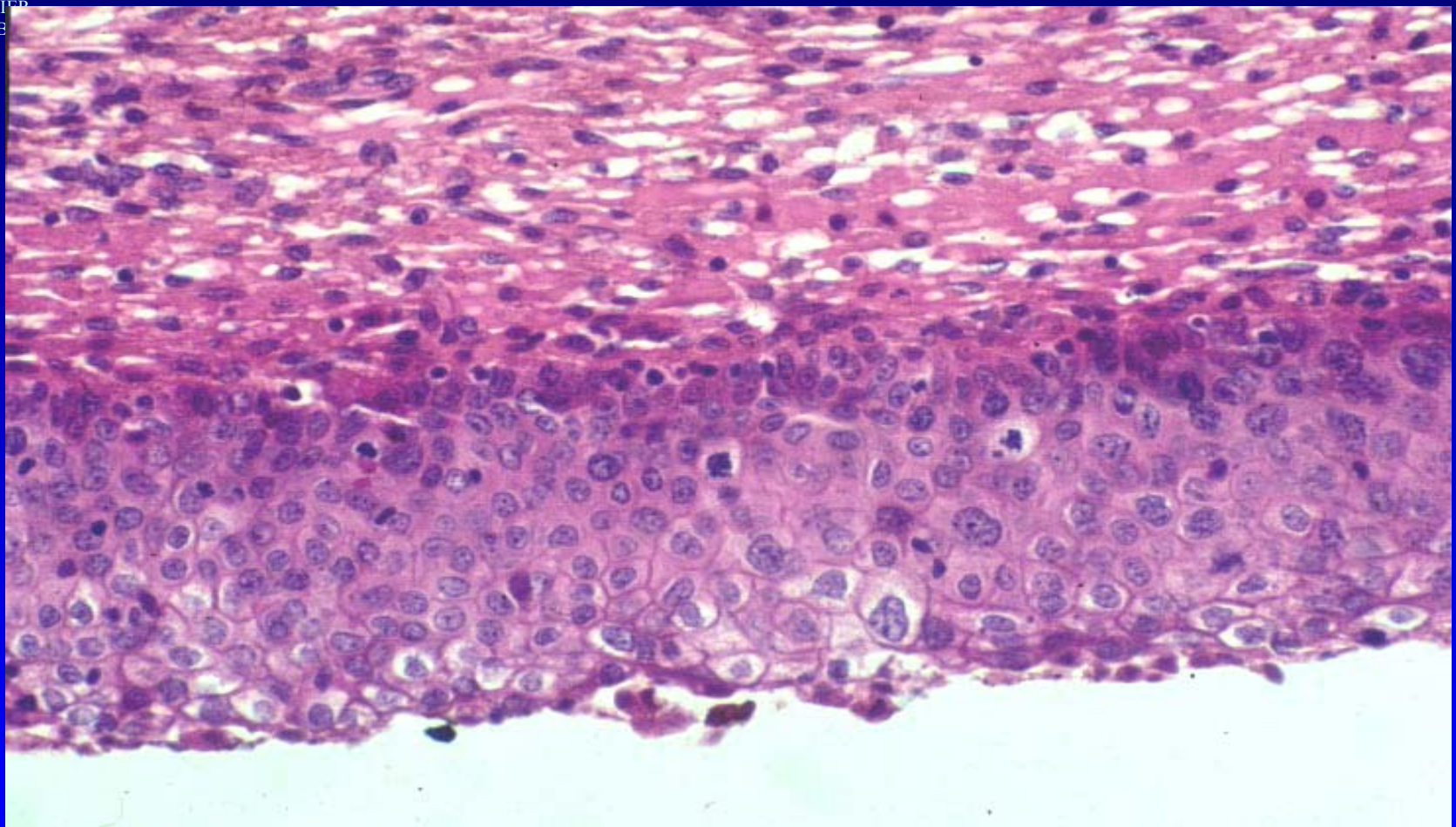


HOSPITALIER  
AUDE BE





HOSPITALIER  
AUDE B



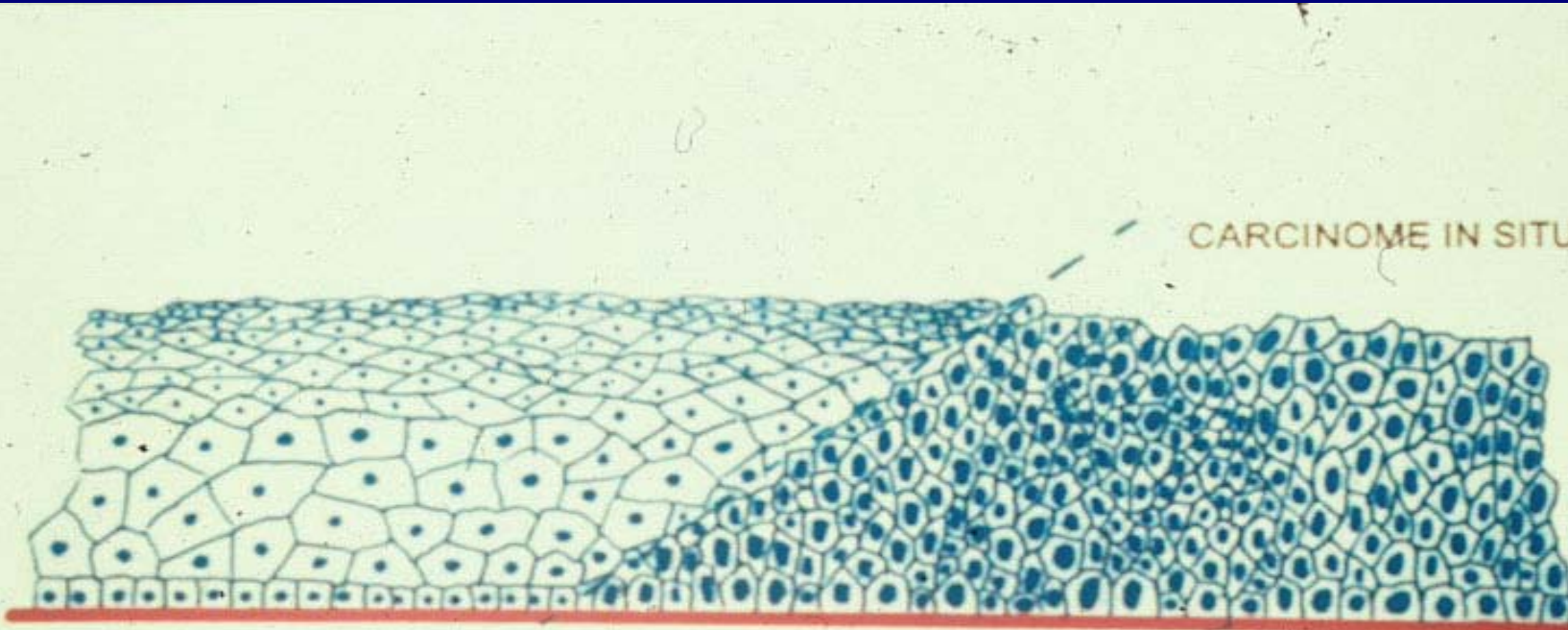


# LES CARCINOMES IN SITU (CIN3)

**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**



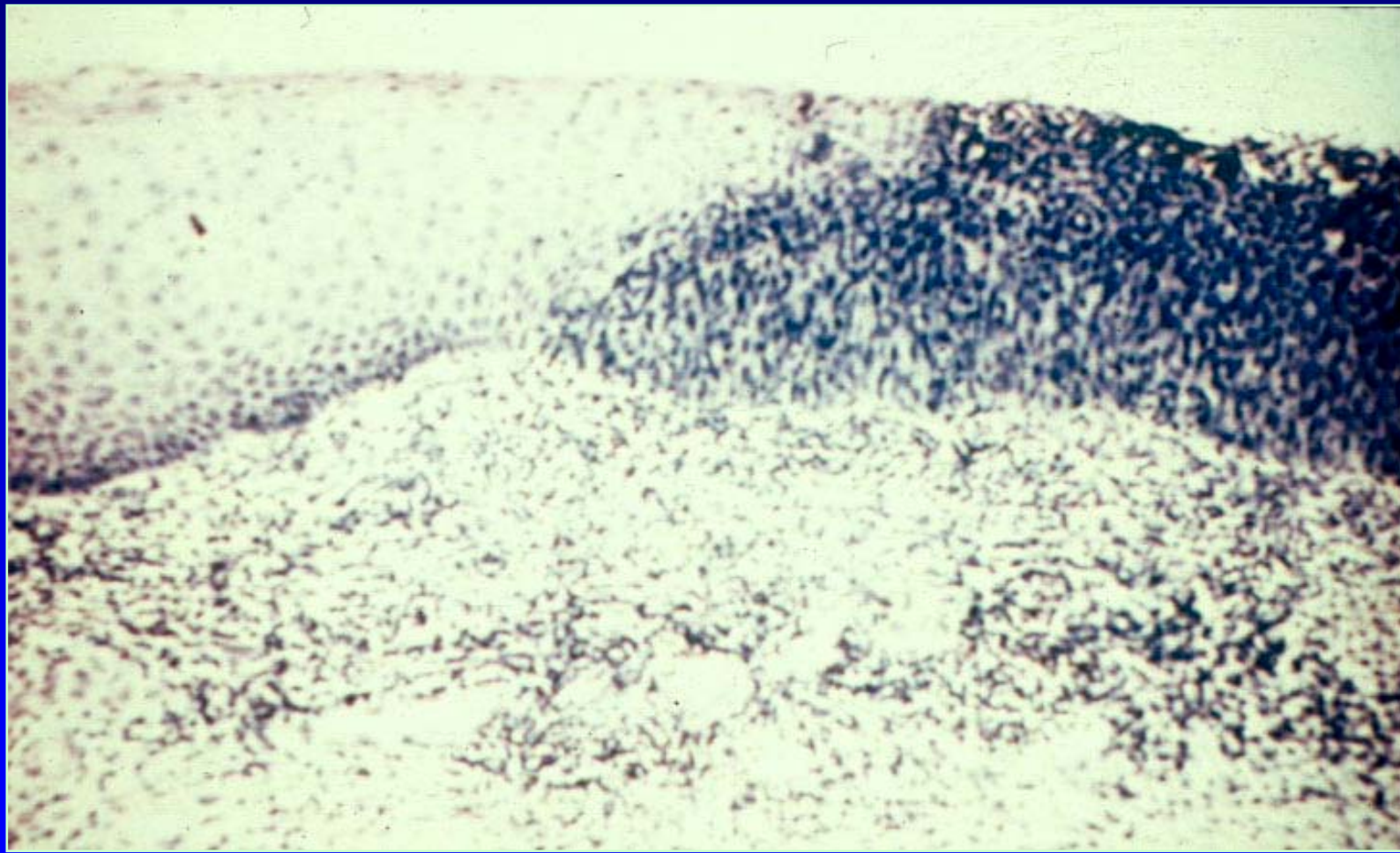


CARCINOME IN SITU

Membrane basale

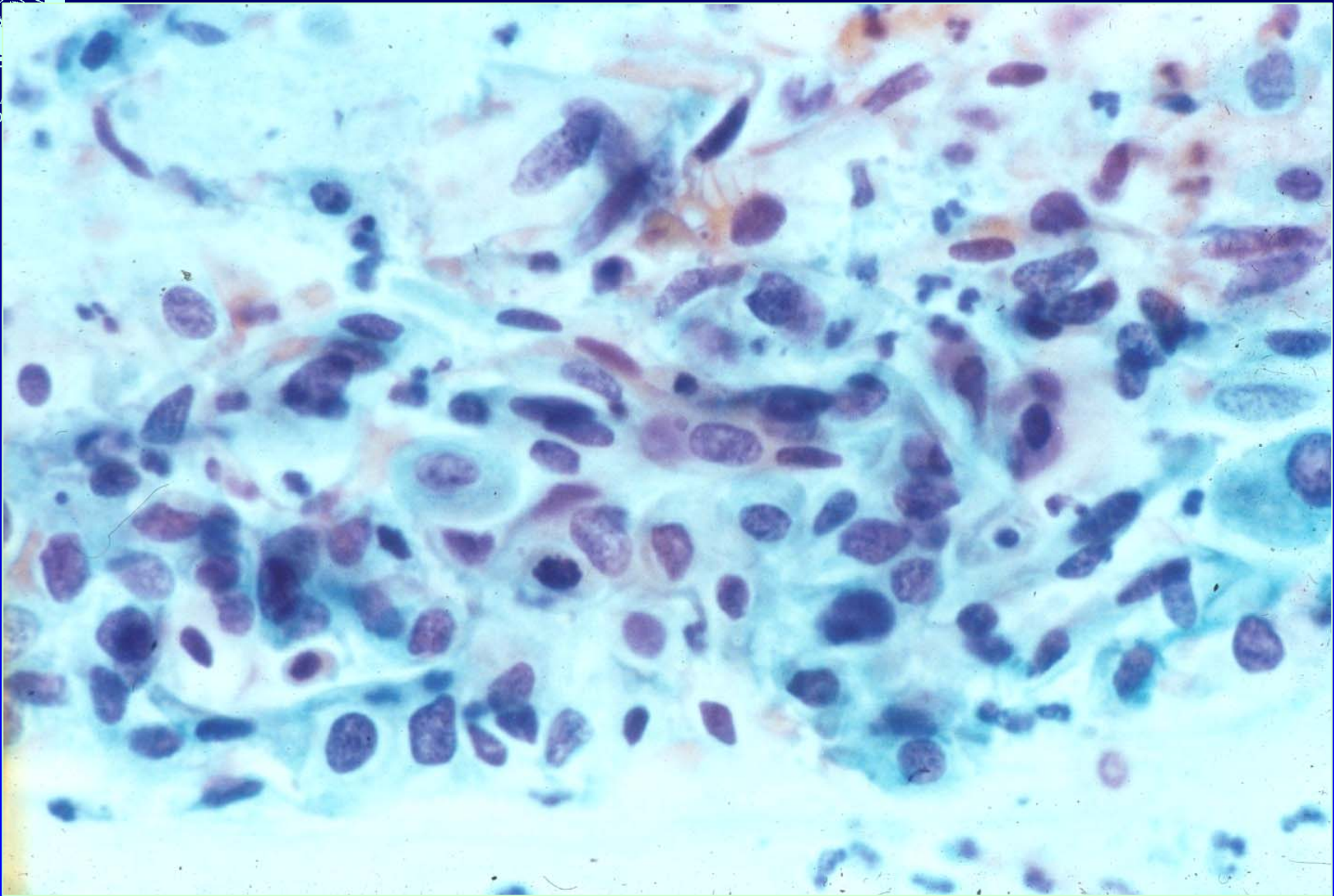


HOSPITALIER  
HAUTE AUDE BERNARD





SPIT  
AUD

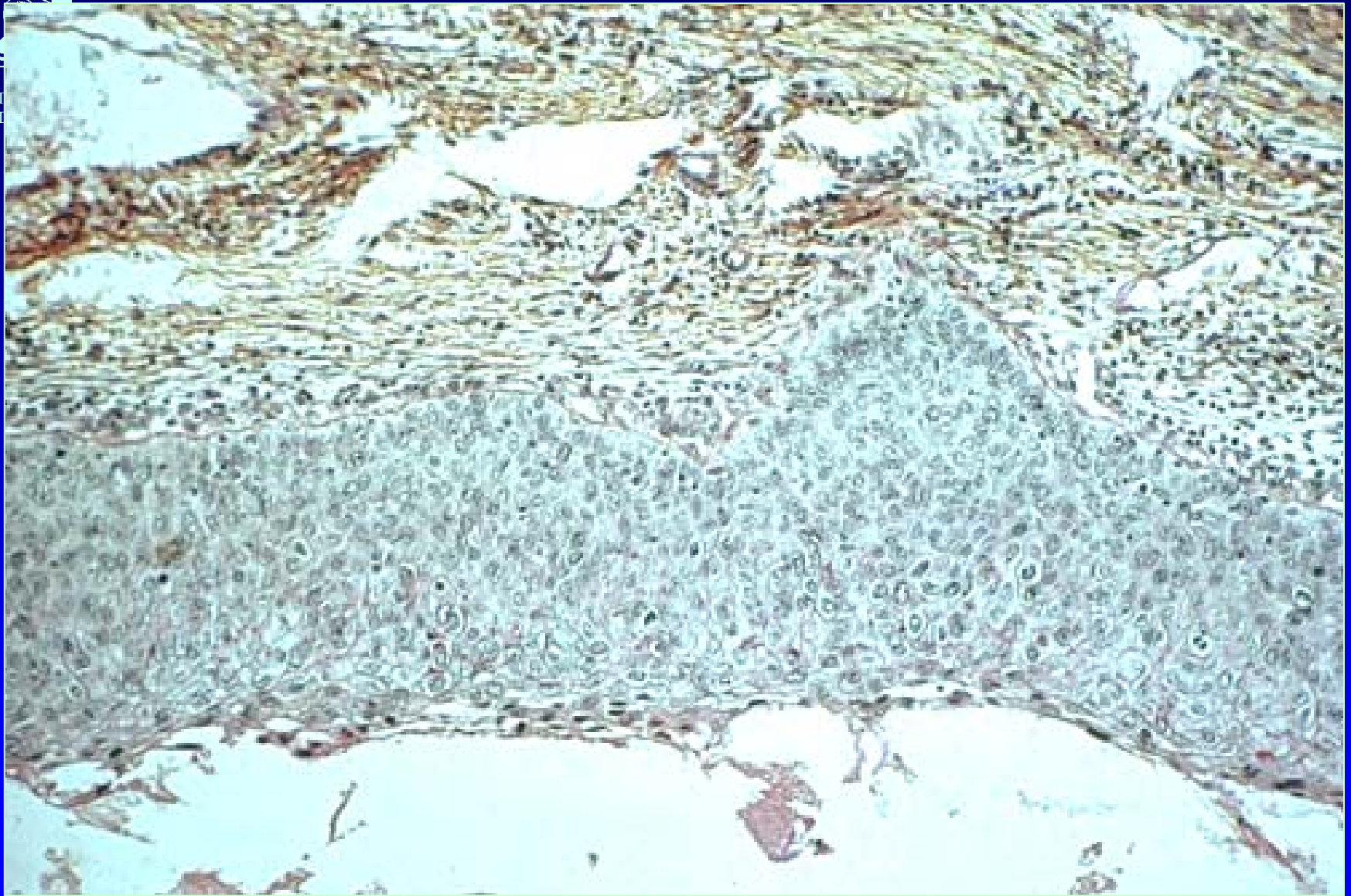




# CANCER INTRA EPITHELIAL DU COL UTERIN

## I - Définition :

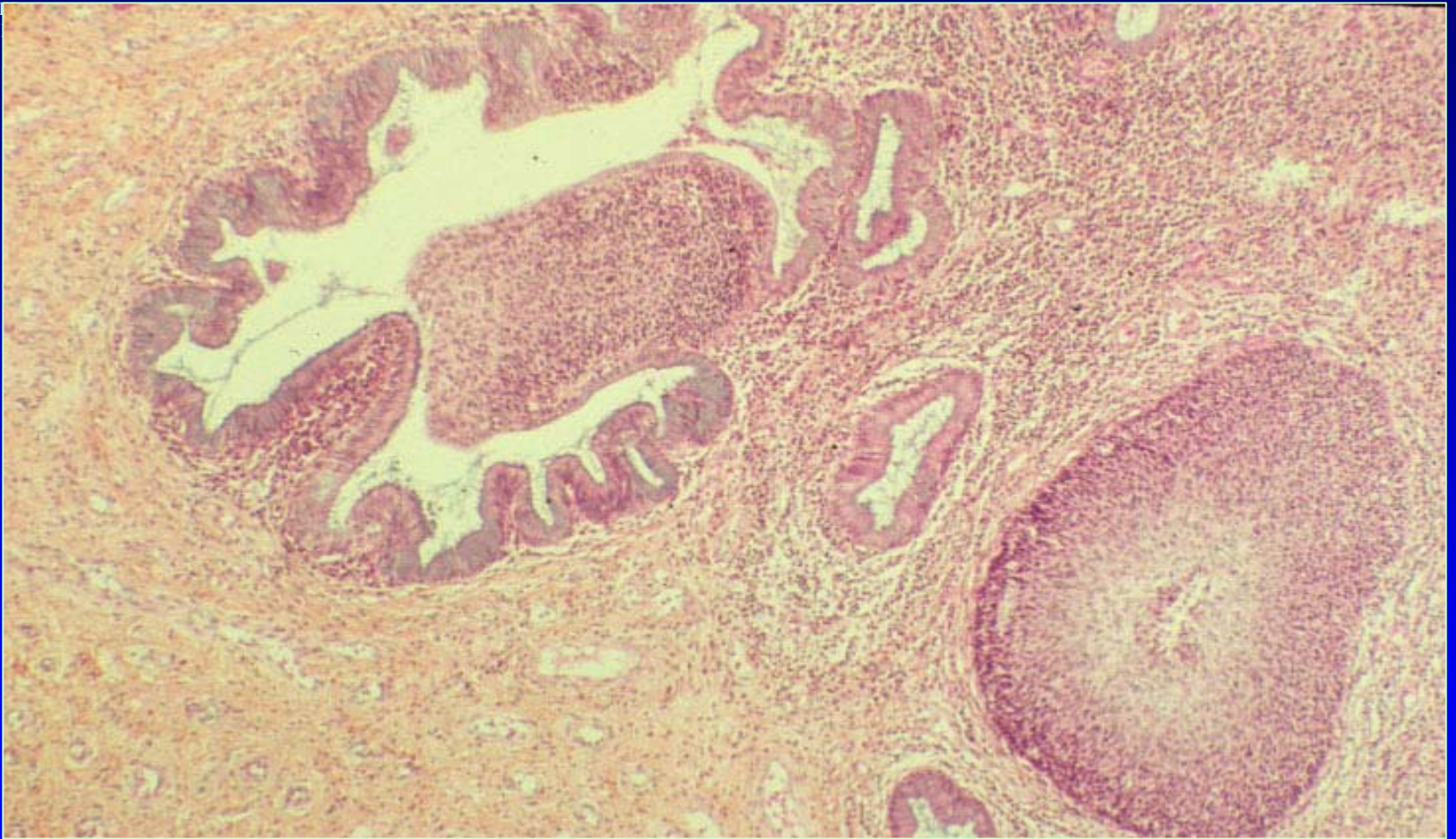
- **Lésion ayant tous les caractères cytologiques et architecturaux d'un carcinome, mais limité à l'épithélium de surface de l'exocol et ou de l'endocol (que cet épithélium soit normal ou métaplasique).**
- **Il ne franchit pas la membrane basale, et ne s'accompagne**
  - **ni d'extension lymphatique**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







SPITALI  
AUDE B





# CANCER INTRA EPITHELIAL DU COL UTERIN

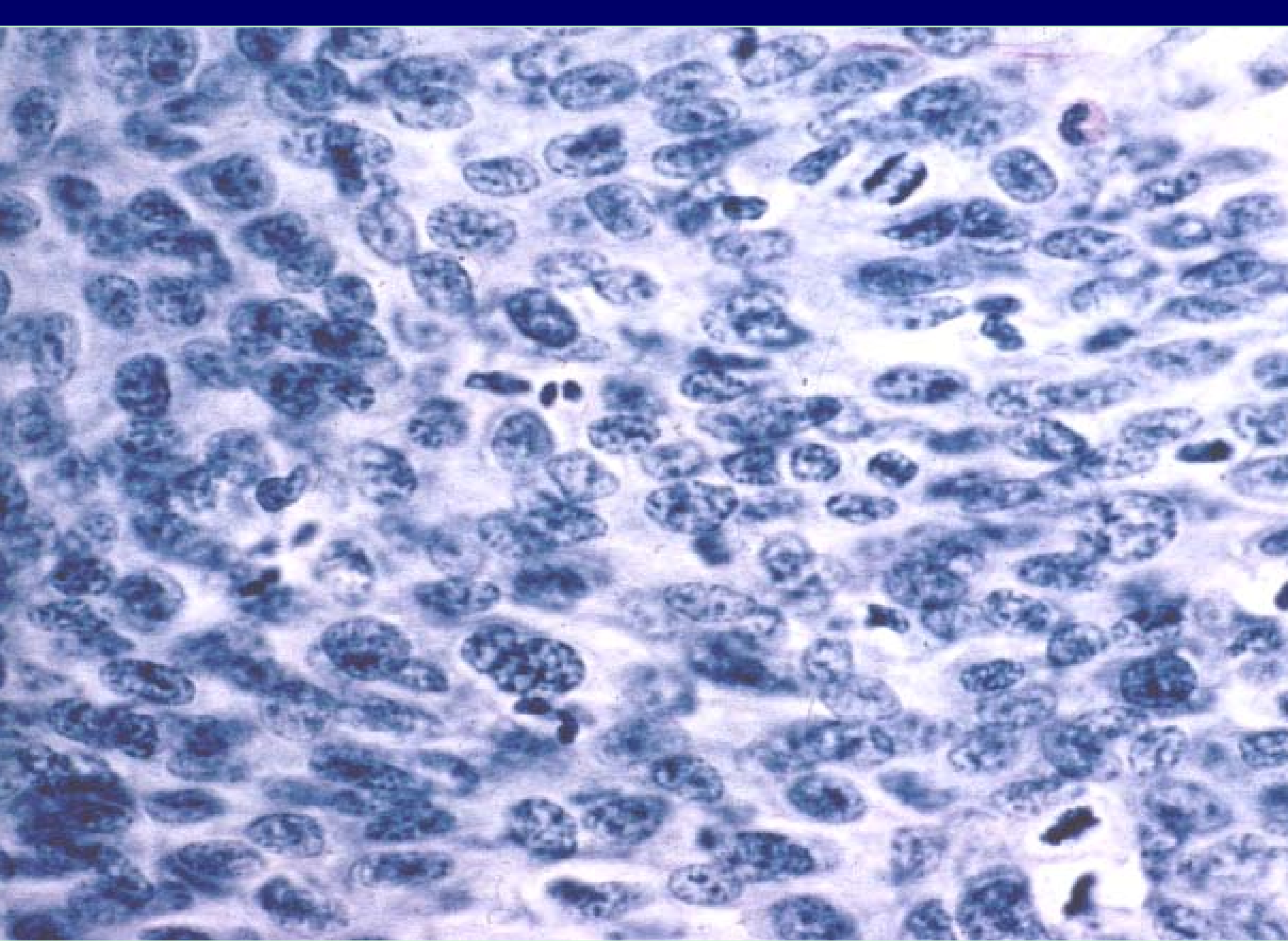
**I - Les moyens de diagnostic sont de trois ordres :**

**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 au 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.**







## - CIE indifférencié

**cellules identiques, sans différenciation et maturation**

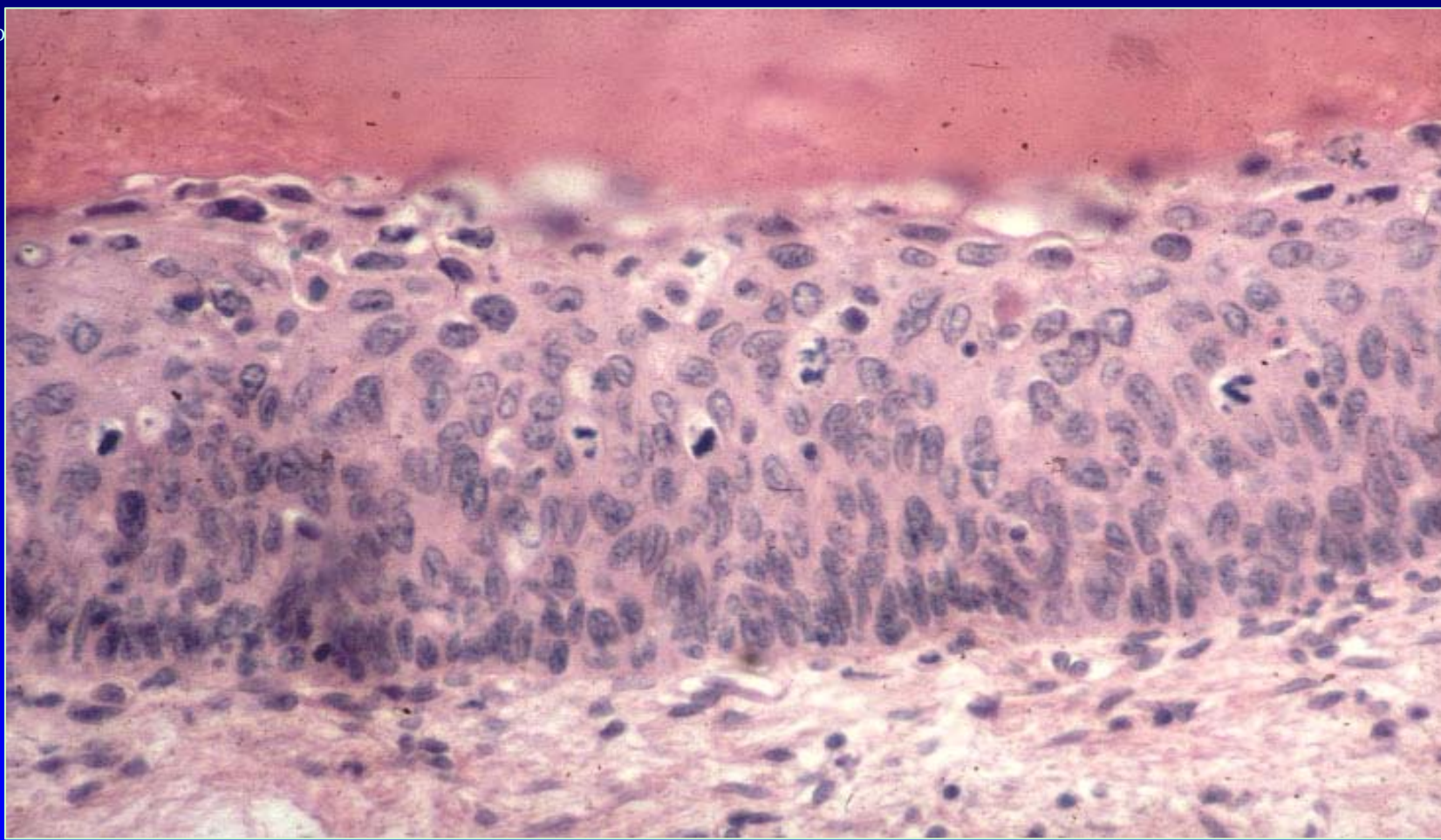
**architecture : tassement des cellules, jointives, perpendiculaires à la surface**

**aspect en colonne à partir de la membrane basale intacte**

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



HÔPITALIER  
AUDE BERNARD

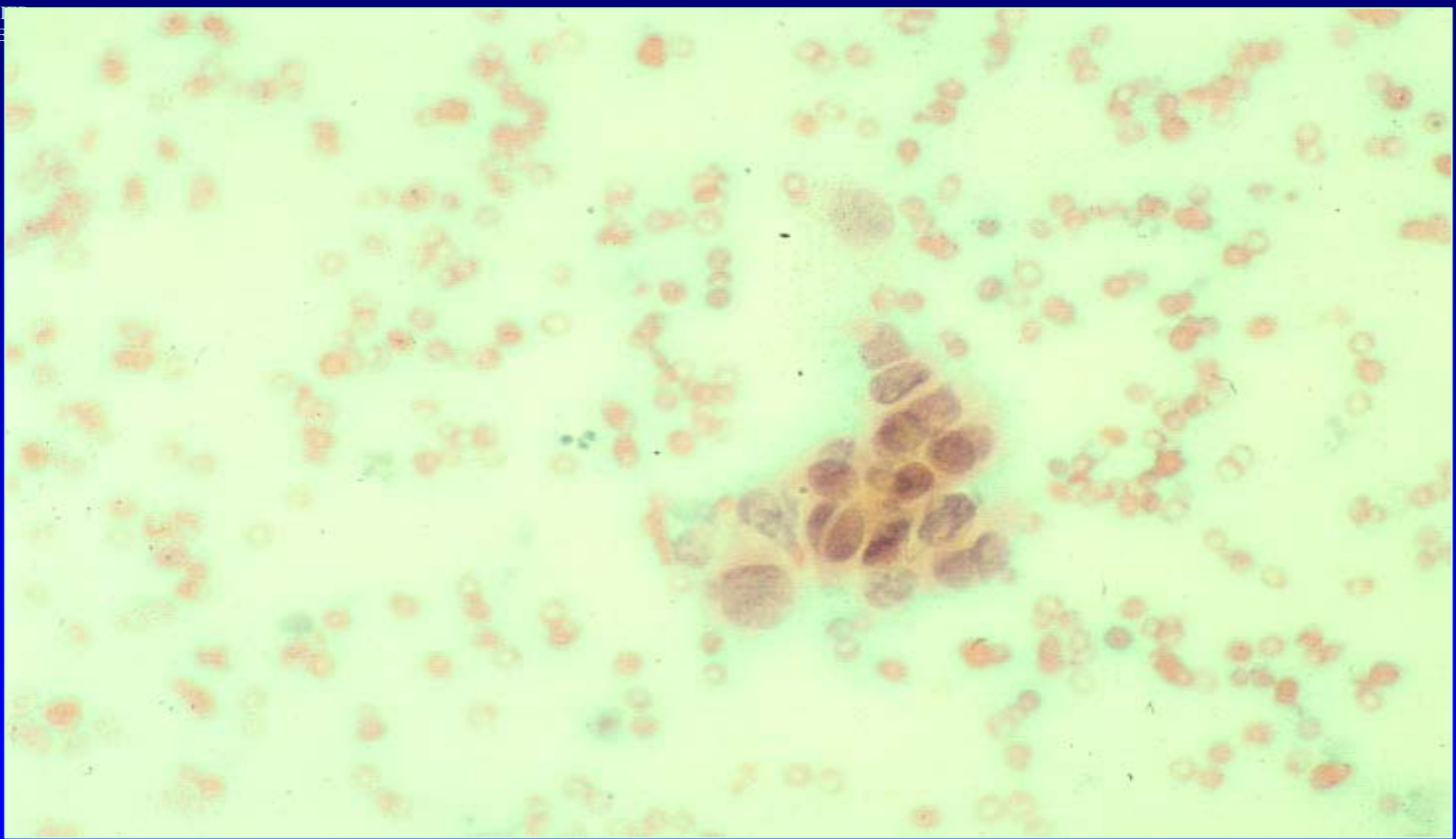


# Dysplasies glandulaires

- **Lésion glandulaire caractérisée par des anomalies nucléaires plus importantes que celles vues dans les atypies glandulaires réactionnelles**
  - **Pluristratification épithéliale**
  - **Hyperchromatisme nucléaire**
  - **Aspect papillaire ou cribriforme**
  - **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**



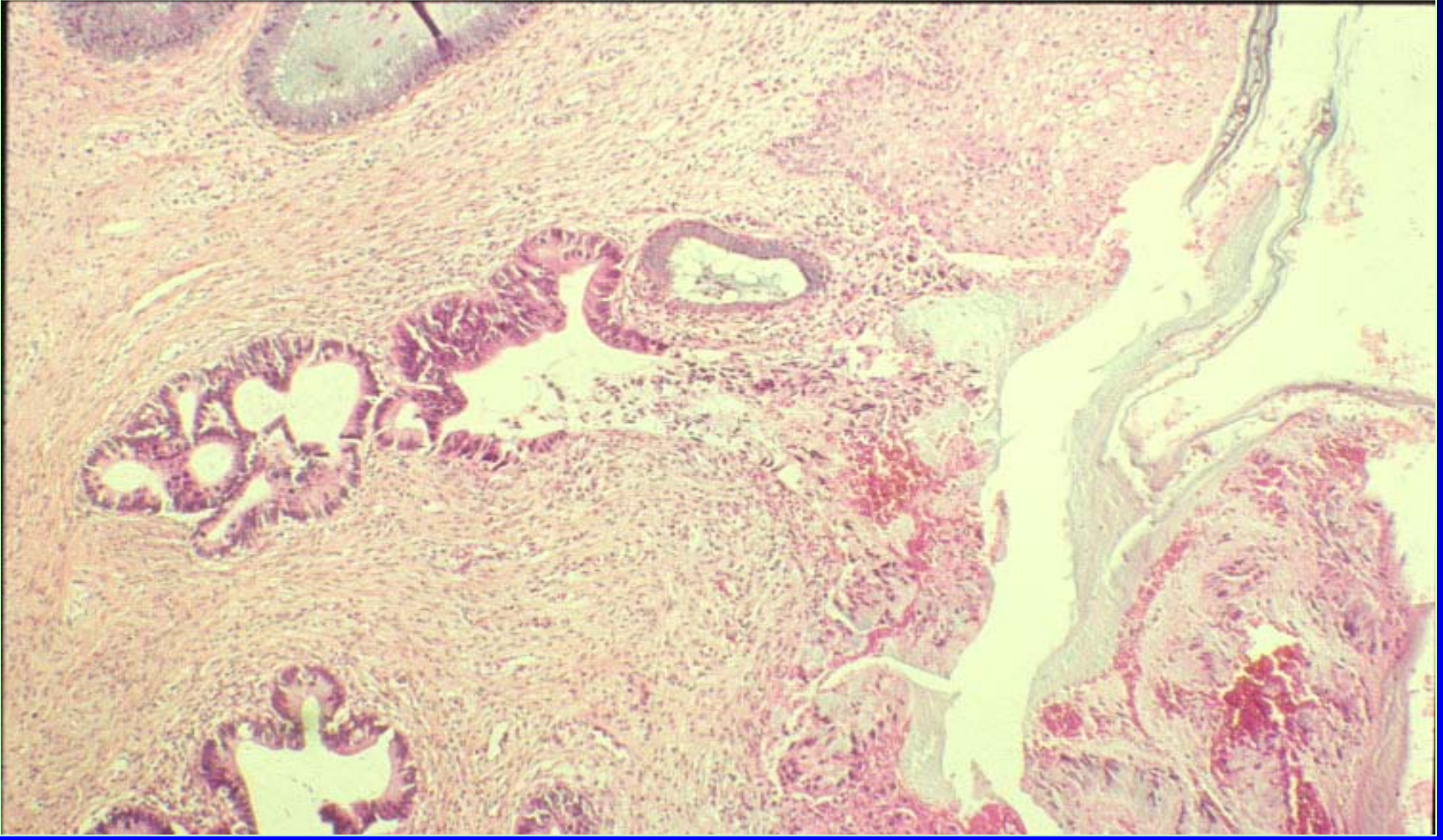
HOSPITAL  
AUDE E







HÔPITAL  
DE LA MADELINE







# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

**- Les viroses :**

## **1) - Herpès**

**80 % des femmes avec cancer :**

**Ac anti herpès II.**

**Mais la responsabilité du virus pas prouvée.**

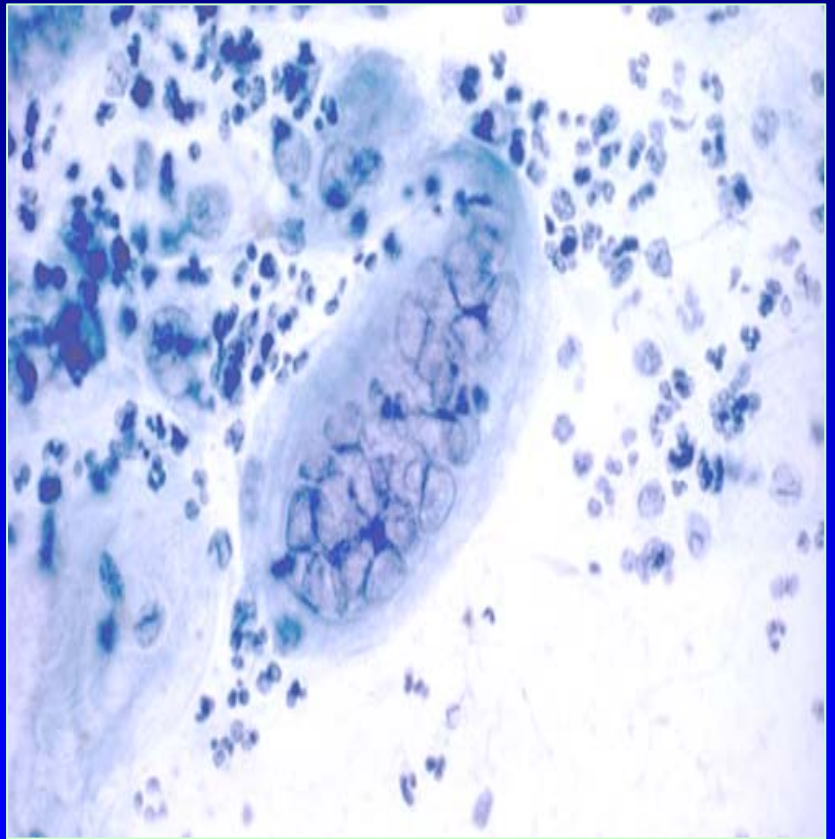
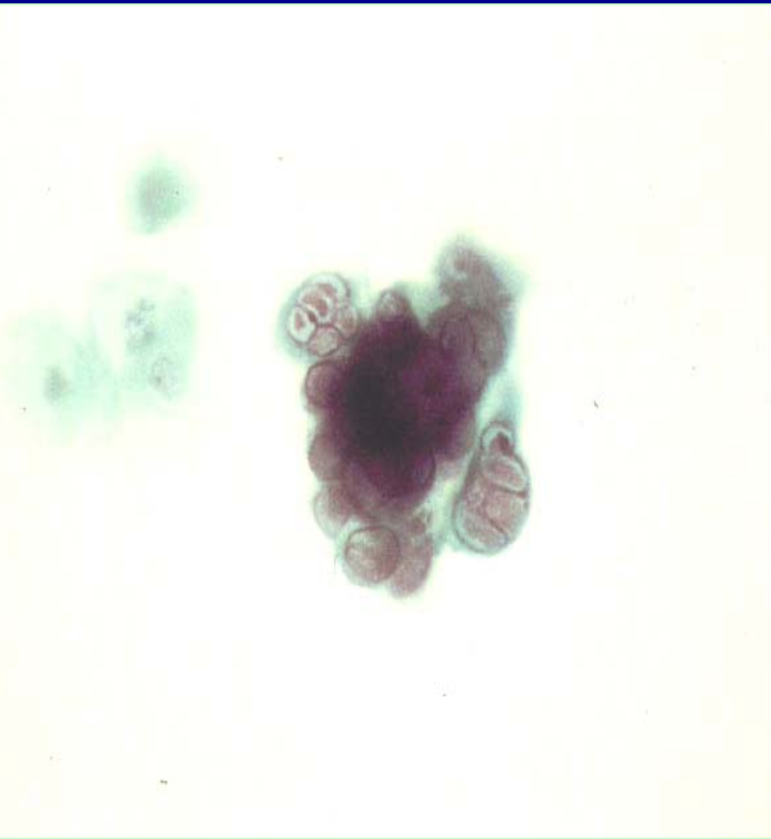
**sur frottis les anomalies :**

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



HÔPITALIER  
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.**



HÔPITAL DE LA BAUGERIE

