NÉOPLASIE INTRA-ÉPITHÉLIALE DU COL UTÉRIN

2025-2026

Dr. Imane EL IAHIAI

Dr. Mohammed EL JIAR , Pr. Jinane KHARMOUM, Pr. Mariame CHRAÏBI

Objectifs du cours

1. Connaître l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus
2. Comprendre la carcinogenèse cervicale
3. Identifier les différents moyens de dépistage du cancer du col de l'utérus
4. Maîtriser les conditions de réalisation d'un frottis cervico-utérin
5. Interpréter un frottis cervico-utérin selon la classification Bethesda

ACPT Lab

Plan

1. Introduction
2. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus
3. Rappels anatomiques et histologiques du col utérin
4. Facteurs de risque
5. Carcinogenèse : Rôle de l'infection par le virus HPV
6. Dépistage du cancer du col de l'utérus
   - 6.1. Frottis cervico-utérin
     - a) Techniques
     - b) Indications et conditions de réalisation
     - c) Interprétation selon le système Bethesda
   - 6.2. Test ADN/ARN du HPV
   - 6.3. Colposcopie
7. Traitement des lésions intra-épithéliales
8. Carcinome épidermoïde du col utérin
   - a) Sous-types histologiques (HPV-induit / non HPV-induit)
   - b) Implications diagnostiques et thérapeutiques
9. Conclusion

ACPT Lab

Introduction

Le cancer du col de l'utérus demeure un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. **Quatrième cancer** le plus fréquent chez la femme, principalement causé par une infection persistante par des génotypes à haut risque du virus du papillome humain (HPV).

Malgré les avancées en matière de dépistage et de prévention, notamment grâce à la vaccination contre le HPV, la mortalité reste élevée, en particulier dans les pays à accès limité aux soins et dans ceux où la prévalence du VIH est élevée.

La vaccination prophylactique, le dépistage régulier et le traitement précoce des lésions précancéreuses sont des stratégies efficaces pour réduire l'incidence et la mortalité liées à ce cancer.

ACPT Lab

Épidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. En 2022, selon l'OMS, environ 660 000 nouveaux cas et 350 000 décès ont été enregistrés.

Les taux d'incidence et de mortalité les plus élevés sont observés en : Afrique subsaharienne, Amérique centrale et l'Asie du Sud-Est.

L'incidence est en baisse dans les pays développés, grâce à :

- Une meilleure couverture du dépistage (frottis, test HPV)
- Des traitements précoces plus accessibles

Environ 200 génotypes du HPV (virus du papillome humain) ont été identifiés dont deux, les génotypes 16 et 18 sont les plus oncogènes et responsables de la majorité des cas de cancer du col.

ACPT Lab

Rappel anatomique et histologique

Le canal cervical mesure environ 2,5 cm. Il fait la jonction entre le vagin et l'utérus, via l'orifice externe et l'orifice interne, respectivement. La partie inférieure du col de l'utérus s'avance dans la paroi antérieure du vagin et se divise en deux segments.

- la portion vaginale, visible lors de l'examen gynécologique,
- la portion supravaginale, située au-dessus du vagin.

Les espaces formés entre la portion vaginale et la paroi supravaginale constituent les culs-de-sac vaginaux. Anatomiquement, le col de l'utérus est en relation :

- En avant avec la vessie,
- En arrière avec le rectum et la poche recto-vaginale,
- Latéralement avec l'uretère et l'artère utérine, tous deux situés dans le paramètre.

L'irrigation artérielle est assurée par l'artère utérine. Le drainage lymphatique s'effectue vers les ganglions iliaques externes, iliaques internes, obturateurs et sacrés.

ACPT Lab

Rappel anatomique et histologique

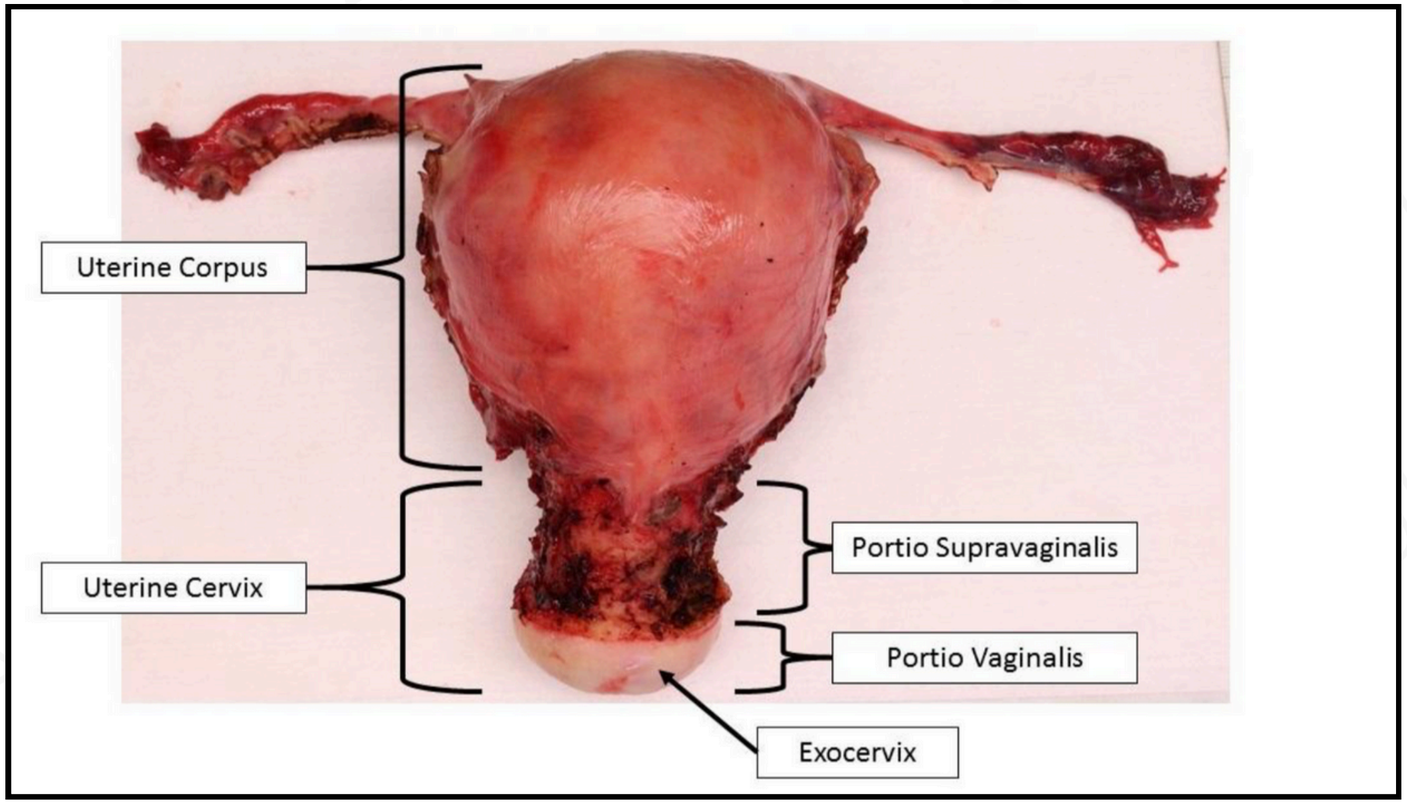


Figure 1 : Vue antérieure d'une pièce d'hystérectomie fermée à l'état frais montrant les différents segments du canal cervical (1).

Histology

Cervix - Histology

pathologyoutlines.com

Rappel anatomique et histologique

Histologiquement, le col de l'utérus présente deux types d'épithélium distincts :

- L'ectocervix est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant
- L'endocervix, quant à lui, est revêtu d'un épithélium cylindrique glandulaire mucosécrétant.

La zone de jonction pavimento-cylindrique, ou zone de transformation, est le site de transition entre ces deux épithéliums. Elle est caractérisée par la présence d'un épithélium métaplasique, résultant d'une transformation adaptative de l'épithélium glandulaire en un épithélium pavimenteux.

Les cellules métaplasiques présentent une maturation altérée, une membrane cellulaire fragile et des filaments intermédiaires peu résistants, ce qui les rend plus sensibles aux agressions mécaniques. Cette fragilité expose les cellules de la couche basale aux infections par le virus du papillome humain (HPV).

ACPT Lab

Rappel anatomique et histologique

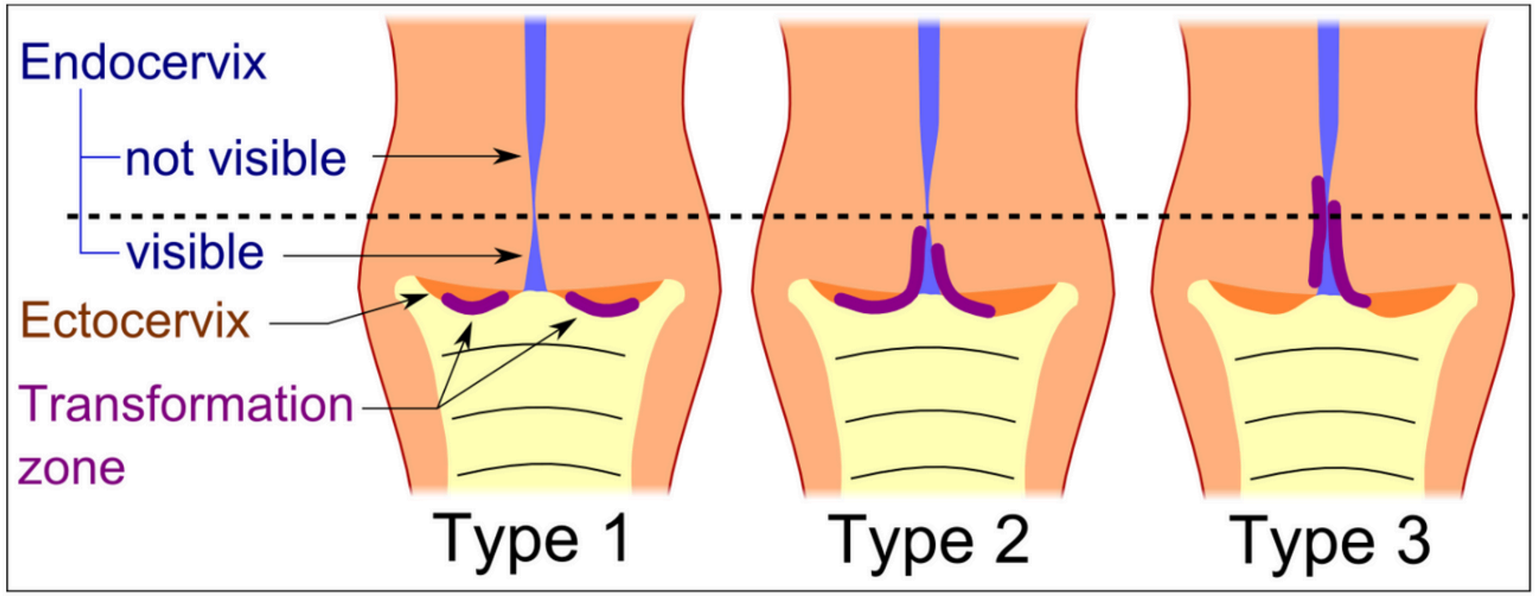


Figure 2 : Types de jonction squamocolonnaire selon la classification de la Fédération internationale pour la pathologie cervicale et la colposcopie (IFCPC) : Type 1 : Complètement ectocervicale (fréquente sous influence hormonale) Type 2 : Composante endocervicale mais entièrement visible (fréquente avant la puberté) Type 3 : Composante endocervicale, pas entièrement visible (fréquente après la ménopause)

ACPT Lab

Facteurs de risuqe

Plusieurs facteurs peuvent favoriser la persistance de l'infection à HPV et la progression vers des lésions précancéreuses ou cancéreuses :

- Multiplicité des partenaires sexuels : augmente le risque d'exposition au HPV et d'autres infection sexuellement transmissible.
- Infections sexuellement transmissibles (IST) à répétition : notamment chlamydia, VIH, ou herpès, qui altèrent la réponse immunitaire locale et fragilise la muqueuse cervicale favorisant les microfissures de la muqueuse jonctionnelle.
- Dysimmunité, qu'elle soit : Constitutionnelle (immunodéficience génétique), ou acquise (VIH, traitements immunosuppresseurs).
- Tabagisme actif ou passif.
- Obésité : associée à un état inflammatoire chronique et à un risque accru de néoplasies.
- Facteurs hormonaux : contraceptifs oraux, et cycles menstruels irréguliers, pouvant perturber l'équilibre hormonal et la physiologie cervicale.

ACPT Lab

Carcinogenèse : Infection par le virus HPV

Le virus HPV est un virus strictement humain, dont la transmission se fait principalement par contact direct. Il s'agit d'un virus à ADN double brin, non enveloppé, ce qui le rend résistant dans le milieu extérieur. Parmi les nombreux génotypes identifiés, les types 16 et 18 sont considérés comme à haut risque oncogène.

L'infection par le virus du papillome humain cible les cellules basales de l'épithélium cervical. Les récepteurs cellulaires exacts utilisés par le virus pour l'entrée demeurent encore mal identifiés, mais l'initiation de l'infection implique la formation de vésicules d'endocytose, permettant au virus de progresser jusqu'au noyau cellulaire.

ACPT Lab

Carcinogenèse : Infection par le virus HPV

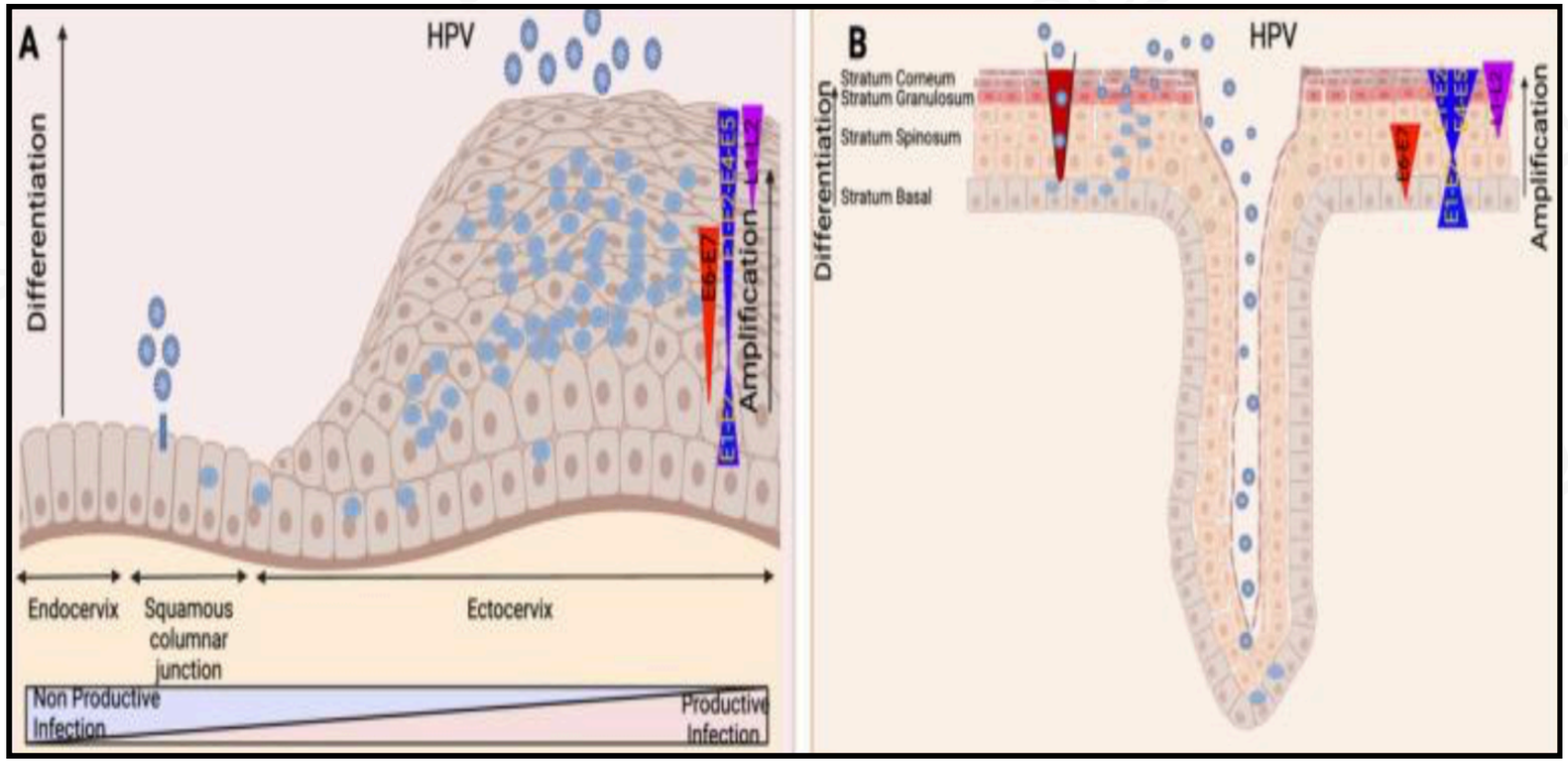


Figure 3 : HPV infecte la couche basale de l'épithélium cervical par micro-abrasion.

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12232849/

Carcinogenèse : Infection par le virus HPV

L'oncogenèse virale est principalement liée à l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte, entraînant la surexpression des oncogènes viraux E6 et E7.

- La protéine E6 induit la dégradation de p53, un régulateur clé du cycle cellulaire et de l'apoptose.
- La protéine E7 inactive pRB (protéine du rétinoblastome), perturbant le contrôle de la prolifération cellulaire.

Ces onco-protéines virales interfèrent avec les principales voies de régulation cellulaire, provoquant une instabilité génomique, une résistance à l'apoptose et une prolifération cellulaire incontrôlée, contribuant à la transformation maligne des cellules infectées.

ACPT Lab

Carcinogenèse : Infection par le virus HPV

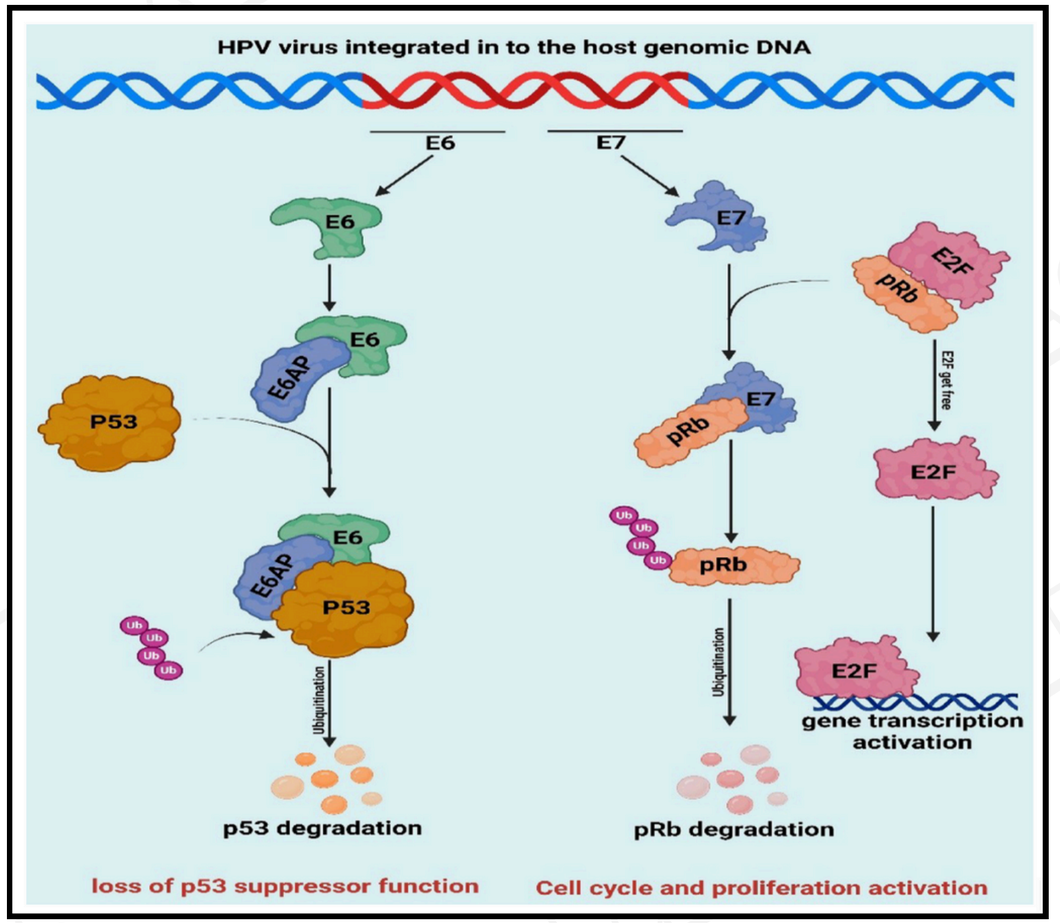


Figure 4 : Les mécanismes de l'oncogenèse du VPH utilisant les protéines E6 et E7.

https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-025-00677-9/figures/2

Carcinogenèse : Infection par le virus HPV

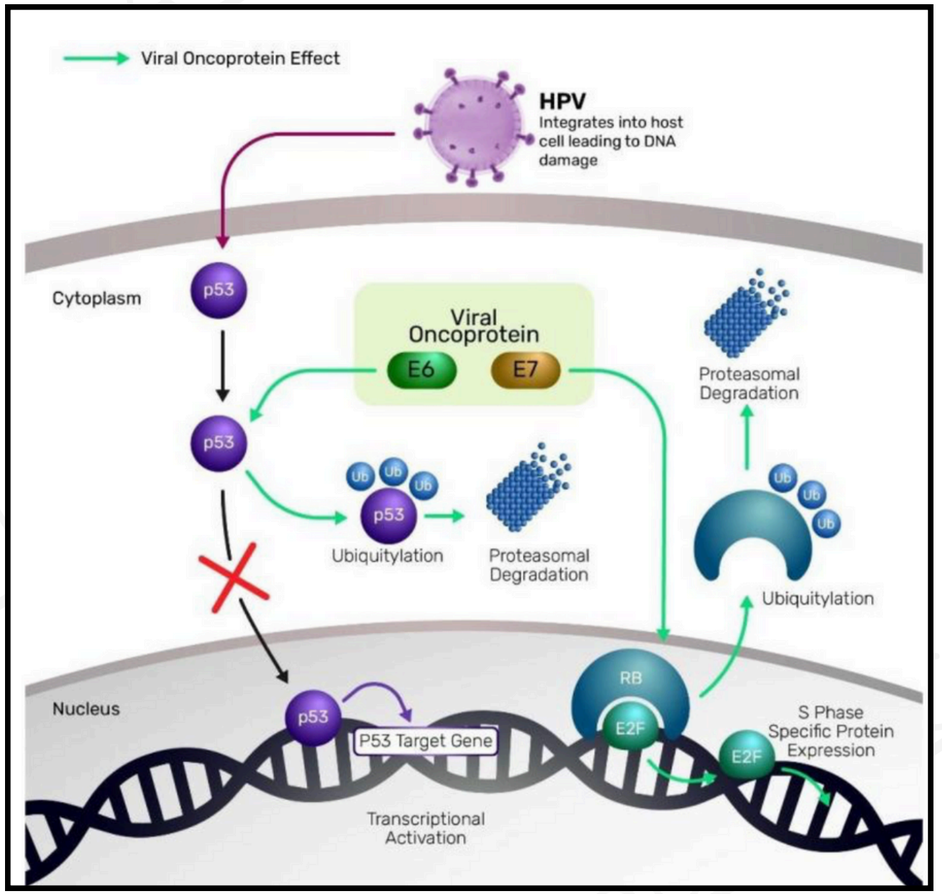


Figure 5 : Schéma représentant les conséquences de l'inactivation des protéines p53 et pRB par les oncoprotéines virales E6 et E7.

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12034968/figure/fig1-10732748251336415/

Carcinogenèse : Infection par le virus HPV

Le virus HPV développe plusieurs mécanismes pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Il inhibe la production d'interférons de type I, qui sont essentiels à l'activation de la réponse antivirale innée.

Il induit la sécrétion de TGF-β (Transforming Growth Factor-beta), une cytokine immunosuppressive qui favorise la création d'un microenvironnement stromal immunodéprimé.

Le HPV modifie également l'expression des antigènes de surface des cellules infectées, ce qui altère la reconnaissance par les cellules immunitaires, en particulier les cellules T cytotoxiques.

Ces stratégies contribuent à une persistance de l'infection, à une réduction de la surveillance immunitaire et facilitent la progression vers les lésions précancéreuses et cancéreuses.

ACPT Lab

Carcinogenèse : Infection par le virus HPV

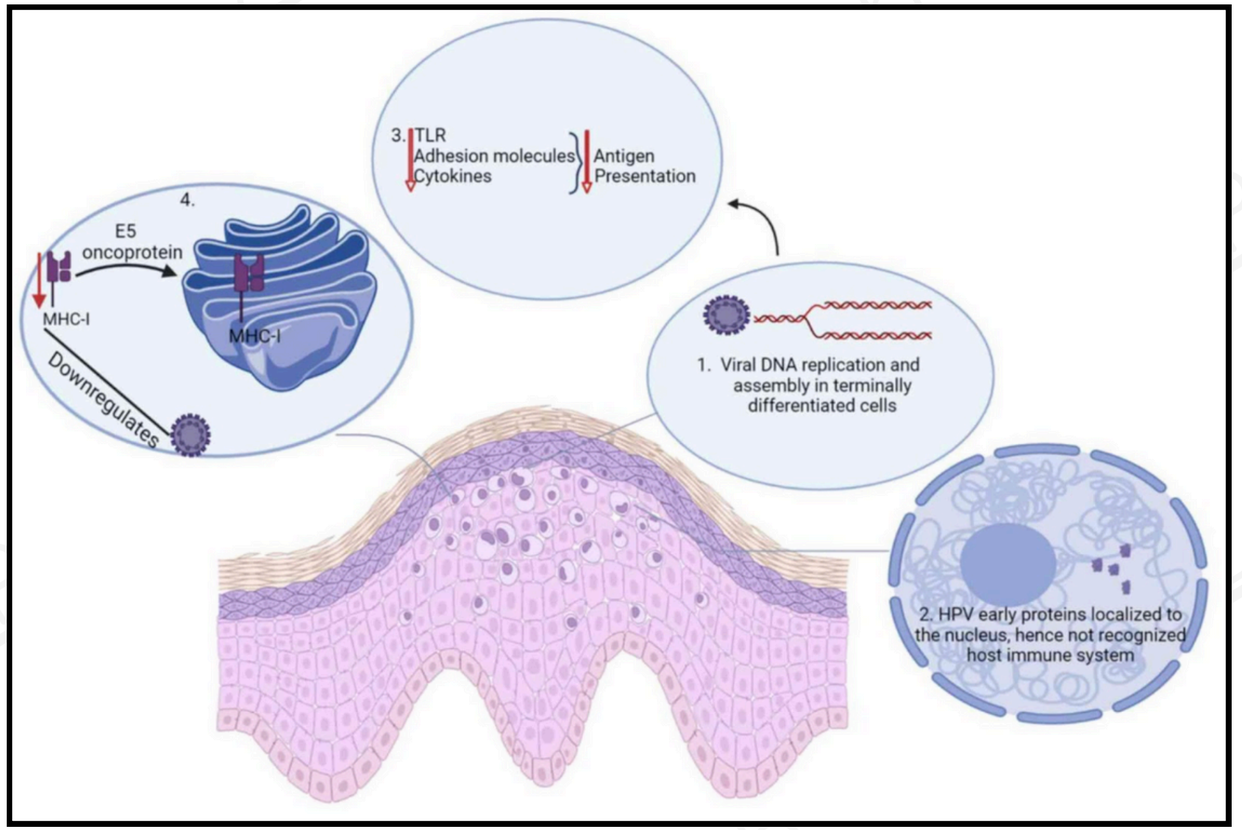


Figure 6 : Mécanisme d'échappement immunitaire

https://www.spandidos-publications.com/10.3892/wasj.2025.346

Dépistage du cancer du col de l'utérus

Le dépistage vise à détecter les lésions précurseurs du cancer de haut grade et le cancer invasif asymptomatique précoce du col de l'utérus.

1. **Frottis cervico-utérin**

Techniques

Il existe deux types principaux de cytologie cervicale :

- La cytologie conventionnelle, où les cellules prélevées au niveau du col de l'utérus sont directement étalées sur une lame de verre,
- La cytologie en milieu liquide, où les cellules sont placées dans un flacon contenant une solution fixatrice, puis traitées en laboratoire pour améliorer la qualité de la lecture.

Indication et conditions de réalisations

Cet examen est recommandé chez toute femme ayant une activité sexuelle à partir de l'âge de 21 ans. Il doit être répété tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 65 ans. Au-delà de 65 ans, le dépistage peut être arrêté si le dernier résultat est normal.

ACPT Lab

Dépistage du cancer du col de l'utérus

Pour garantir la qualité des résultats du frottis cervico-utérin, certaines précautions doivent être respectées :

- Être à distance des rapports sexuels (idéalement 48 heures avant).
- Réaliser l'examen en dehors des menstruations (éviter les périodes de saignement).
- Être à distance de tout épisode infectieux génital ou traitement local (ovules, crèmes, antiseptiques).
- Chez la femme ménopausée, il est recommandé de faire un traitement estrogénique local d'épreuve (quelques jours) avant le prélèvement, pour améliorer la qualité cellulaire.
- Ne pas utiliser de lubrifiant sur le spéculum.
- Le prélèvement doit être effectué avant le toucher vaginal, pour éviter toute contamination ou altération des cellules.

ACPT Lab

Dépistage du cancer du col de l'utérus

Interprétations selon le système de Bethesda

Catégorie	Sous-catégorie / Élément	Explication / Critères
1. Adéquation du spécimen (obligatoire)	**Satisfaisant pour l'évaluation**	Nombre adéquat de cellules squameuses ou métaplasiques bien préservées.
	- Frottis conventionnel	Minimum **8 000 à 12 000 cellules**.
	- Préparation en milieu liquide	Minimum **5 000 cellules**.
	- Cas particuliers	Les échantillons post-chimiothérapie, post-radiothérapie, post-ménopause ou post-hystérectomie peuvent être jugés adéquats si **2 000 cellules** (à la discrétion du laboratoire).
	- Exception	Si des **cellules anormales** sont présentes, le spécimen est **adéquat** même si le nombre tot est faible.
	Insatisfaisant pour l'évaluation	> **75 % des cellules masquées** par inflammation, sang, bactéries ou substances interférentes (lubrifiants, mucus).
	- Cas intermédiaire	Si **50–75 %** des cellules sont masquées → inclure une **clause de non-responsabilité** précisant la cause et le pourcentage estimé.
	- Précision obligatoire	Indiquer la **raison spécifique** de l'inadéquatio que l'échantillon soit rejeté, non traité ou traité
	- Mesure corrective	Pour les préparations liquides, un traitement à **l'acide acétique glacial** peut améliorer la lisibilité (J Clin Microbiol 2012;50:2129).
	Indicateurs de qualité	Recherche d'un **composant endocervical ou zone de transformation**.
	- Critère minimal	Présence d'au moins **10 cellules endocervicales ou métaplasiques bien conservées**.
	- Absence de zone de transformation	Ne nécessite **pas de répétition** du test (Nayar *Bethesda System*, 3e éd., 2015).
2. Catégorisation générale (facultatif)	- Négatif pour lésion intraépithéliale ou tumeur maligne (NILM)	Aucun signe de lésion intraépithéliale ou de malignité.
	- Anomalie des cellules épithéliales	Préciser si **squameuses** ou **glandulaires** (cf. section "Interprétation / Résultat").
	- Autres	Cellules endométriales chez une femme ≥ **45 ans** (signification clinique possible).
3. Interprétation / Résultat (obligatoire)	**A. Négatif pour lésion intraépithéliale ou maligne (NILM)**	Indiquer "NILM" puis préciser les **résultats non néoplasiques** ou **organismes présents**.
	- Changements cellulaires non néoplasiques	Métaplasie squameuse, kératose, métaplasie tubaire, atrophie, grossesse, changements réactifs.
	- Causes de changements réactifs	Inflammation, cervicite lymphocytaire, radiothérapie, dispositif intra-utérin.
	- Cellules glandulaires post-hystérectomie	Présentes sans caractère néoplasique.
	- Organismes	*Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.*, flore de vaginose bactérienne, *Actinomyces*, virus de l'herpès, CMV.
	- Autres	Cellules endométriales chez une femme ≥ 45 ans.
B. Anomalies des cellules épithéliales	**Cellules squameuses**	
	- Atypiques (ASC)	- **ASC-US** : signification indéterminée. - **ASC-H** : impossible d'exclure une HSIL.
	- Lésion intraépithéliale de bas grade (**LSIL**)	Englobe les infections à HPV et CIN 1.
	- Lésion intraépithéliale de haut grade (**HSIL**)	Englobe CIN 2 et CIN 3 ; préciser si invasion suspectée.
	- **Carcinome épidermoïde**	Cellules tumorales malignes d'origine squameuse.
Cellules glandulaires	- Atypiques	Cellules **endocervicales**, **endométriales** ou **glandulaires NOS**. Sous-catégories : favorisant la néoplasie.

Dépistage du cancer du col de l'utérus

Interprétations selon le système de Bethesda

	- **Adénocarcinome in situ (AIS)**	Prolifération néoplasique glandulaire intraépithéliale sans invasion.
	- **Adénocarcinome**	Préciser l'origine : **endocervical**, **endométrial**, **extra-utérin**, ou **NOS**.
Autres tumeurs malignes		Préciser le type (ex. mélanome, lymphome, métastase, etc.).

Figure 7 : résumé de la classification Bethesda pour l'interprétation du FCV

ACPT Lab

Dépistage du cancer du col de l'utérus

Concernant les lésions épidermoïdes, ce système les classe en quatre catégories :

ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)

Cellules malpighiennes anormales, mais sans critère clair de lésion précancéreuse.

- Signification incertaine (peut être bénigne ou liée à une infection).
- Nécessite une surveillance : soit un nouveau frottis dans 6 à 12 mois, soit un test HPV pour rechercher un génotype à haut risque.

LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion)

Lésion légère liée à une infection HPV transitoire ou à une CIN 1 (néoplasie cervicale intraépithéliale de bas grade).

- Évolution souvent spontanément régressive, surtout chez les femmes jeunes.
- Surveillance ou colposcopie selon l'âge et les résultats du test HPV.

ASC-H (Atypical Squamous Cells – cannot exclude HSIL)

- Cellules anormales suspectes, sans qu'on puisse exclure une lésion de haut grade (HSIL).
- Exploration complémentaire recommandée (colposcopie) pour exclure une lésion précancéreuse.

ACPT Lab

Dépistage du cancer du col de l'utérus

HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion)

Lésion précancéreuse importante, correspondant à une CIN 2 ou CIN 3.

- Risque élevé de progression vers un cancer du col de l'utérus si non traitée.
- Nécessite une évaluation rapide (colposcopie, biopsie, traitement si besoin).

SCC (Squamous Cell Carcinoma)

Carcinome épidermoïde invasif du col de l'utérus.

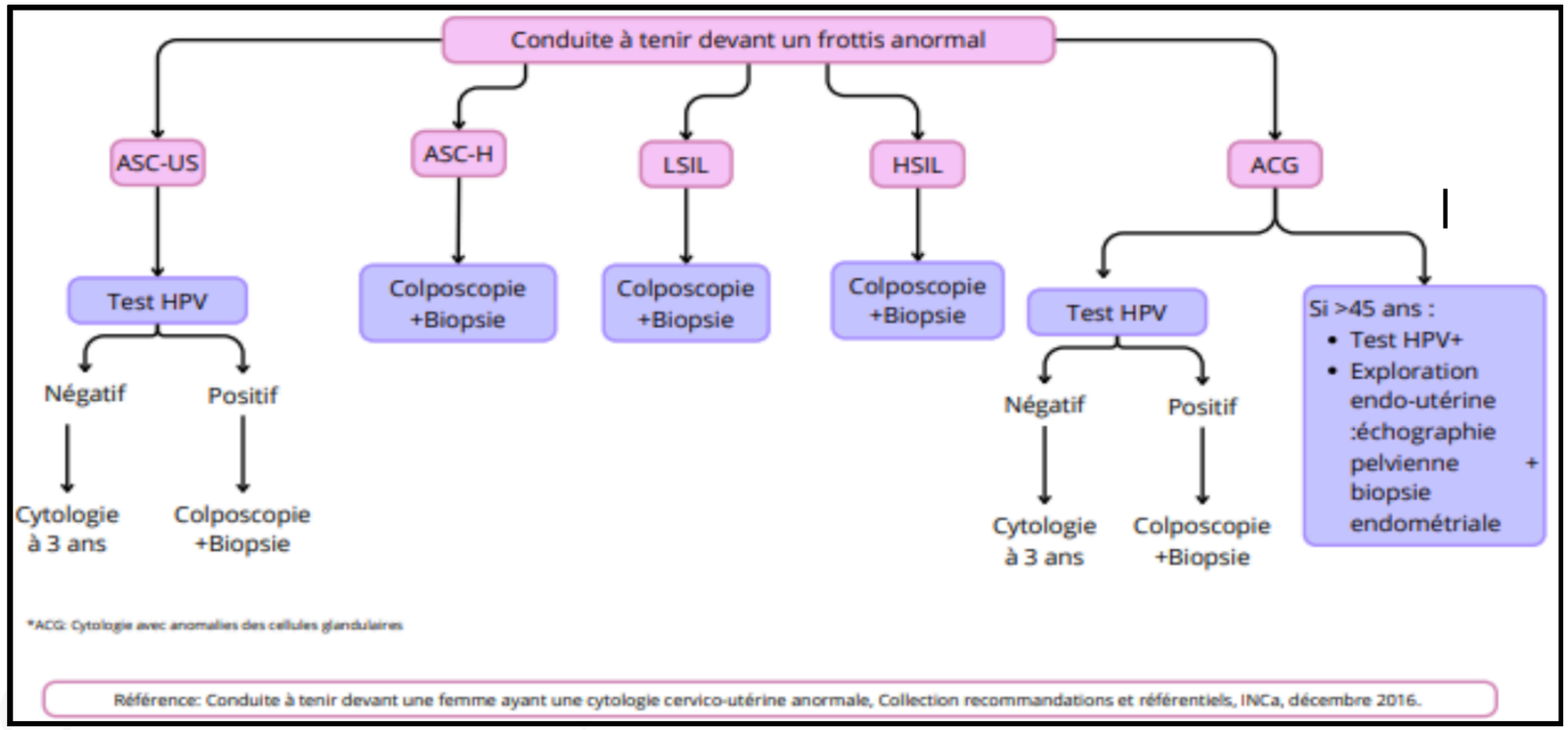


Figure 8 : CAT devant un FCV anormal

Dépistage du cancer du col de l'utérus

2. **Colposcopie et biopsie du col**

Ces méthodes reposent sur les différences de composition cellulaire entre tissus normaux et anormaux, permettant ainsi de réaliser des biopsies ciblées :

- **Test à l'acide acétique (VIA)** : l'application d'une solution à 5 % provoque un blanchiment temporaire des zones anormales (riches en protéines et matériel nucléaire), tandis que les cellules normales conservent leur aspect.
- **Test de Schiller (Lugol)** : l'iode est absorbé par les cellules normales contenant du glycogène (coloration brune), alors que les cellules anormales restent non colorées.

Interprétation des lésions néoplasiques selon la 5e édition de la classification de l'OMS

- **Néoplasie intraépithéliale de bas grade (CIN1)** :
- Désorganisation légère de l'architecture épithéliale avec atypies cytonucléaires limitées au tiers inférieur de l'épithélium.
- La présence de koïlocytes est fréquente à ce stade, traduisant une infection par le HPV.
- **Néoplasie intraépithéliale de haut grade (CIN2 et CIN3)** :
  - CIN2 : désorganisation marquée de l'architecture épithéliale avec atypies cytonucléaires atteignant la moitié ou les deux tiers inférieurs de l'épithélium.
  - CIN3 : perte complète de la maturation avec atypies cytonucléaires intéressant toute l'épaisseur épithéliale. À ce stade, il est essentiel de rechercher un carcinome in situ ou un début de micro-invasion.

Dépistage du cancer du col de l'utérus

Interprétations selon le système de Bethesda

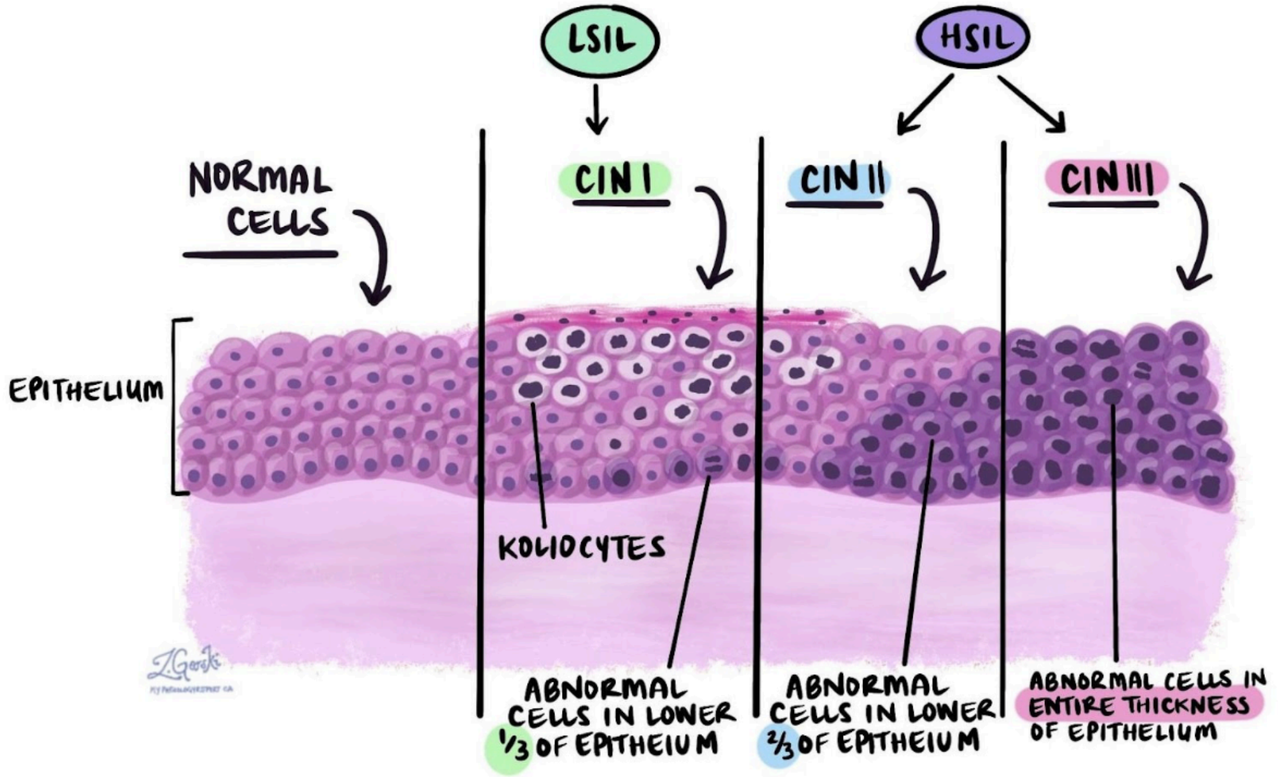


Figure 9 : Corrélation entre les trois niveaux de CIN et l'interprétation cytologique selon le système Bethesda.

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-49954-9_2

Dépistage du cancer du col de l'utérus

3. **Test ADN (ou ARN) du HPV**

Le test HPV consiste à rechercher du matériel génétique viral (ADN ou ARN) dans des cellules prélevées au niveau du col de l'utérus, à l'aide d'une spatule ou d'une cytobrosse.
La technique la plus utilisée est la PCR (réaction en chaîne par polymérase), avec des amorces ciblant les gènes viraux E6 et E7, spécifiques aux principaux génotypes à haut risque du virus HPV, notamment les types 16 et 18.

Indications :

- Ce test est généralement recommandé à partir de 30 ans, en association ou en alternance avec la cytologie cervicale (co-test ou dépistage primaire selon les recommandations locales).
- Il permet de détecter précocement les infections à HPV à haut risque, avant même l'apparition de modifications cellulaires.

Inconvénients :

- Coût élevé, ce qui peut limiter son accessibilité dans certains contextes.
- Possibilité de faux négatifs, notamment en cas de charge virale faible ou de mauvaise qualité de l'échantillon.

ACPT Lab

Traitement des néoplasies intra-épithéliales

- **Conisation +/- cryothérapie**
- **Principe de la conisation**

La conisation est une procédure chirurgicale d'exérèse qui consiste à retirer, en forme de cône, une portion du col de l'utérus incluant la zone de transformation (jonction pavimento-cylindrique), là où se développent les lésions précancéreuses (CIN 2 et CIN 3).

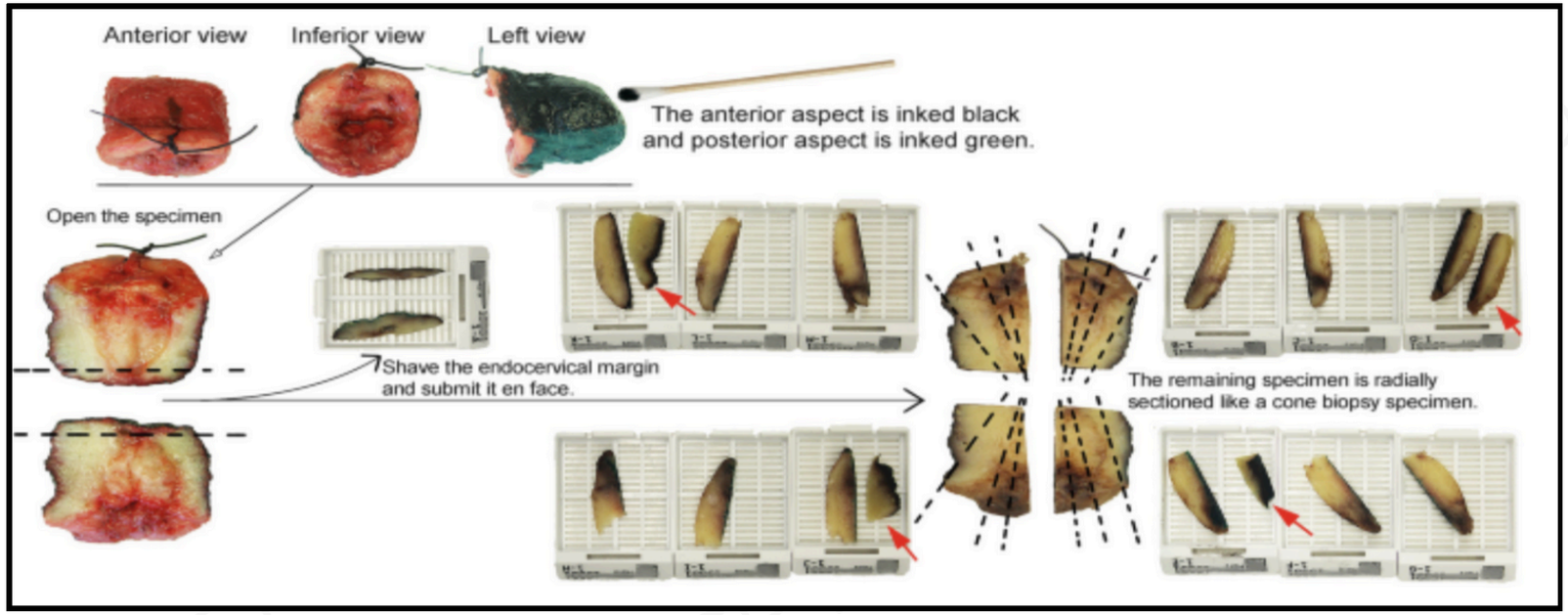


Figure 10 : Prise en charge macroscopique d'une pièce de conisation

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-49954-9_2

Carcinome épidermoïde du col utérin

Le carcinome épidermoïde est, de loin, le sous-type histologique le plus fréquent du cancer du col de l'utérus, représentant environ 70 à 80 % des cas.
Selon la dernière classification de l'OMS, il est désormais subdivisé en deux entités distinctes, en fonction de son association avec le virus HPV :

1. **Carcinome épidermoïde HPV-induit > 90–95 %**

- Le plus fréquent des deux sous-types.
- Associé à une infection persistante par des génotypes à haut risque du HPV.
- Se caractérise par une surexpression nucléaire de la protéine p16, utilisée comme marqueur immunohistochimique de l'intégration virale.
- Le blocage de la protéine Rb par la protéine virale E7 entraîne une surexpression réflexe de la p16, constituant ainsi un marqueur indirect de l'intégration du génome viral HPV dans l'ADN de la cellule cancéreuse.
- Survient généralement chez des femmes plus jeunes.
- Son pronostic est meilleur par rapport aux tumeurs non HPV induite.

ACPT Lab

Carcinome épidermoïde du col utérin

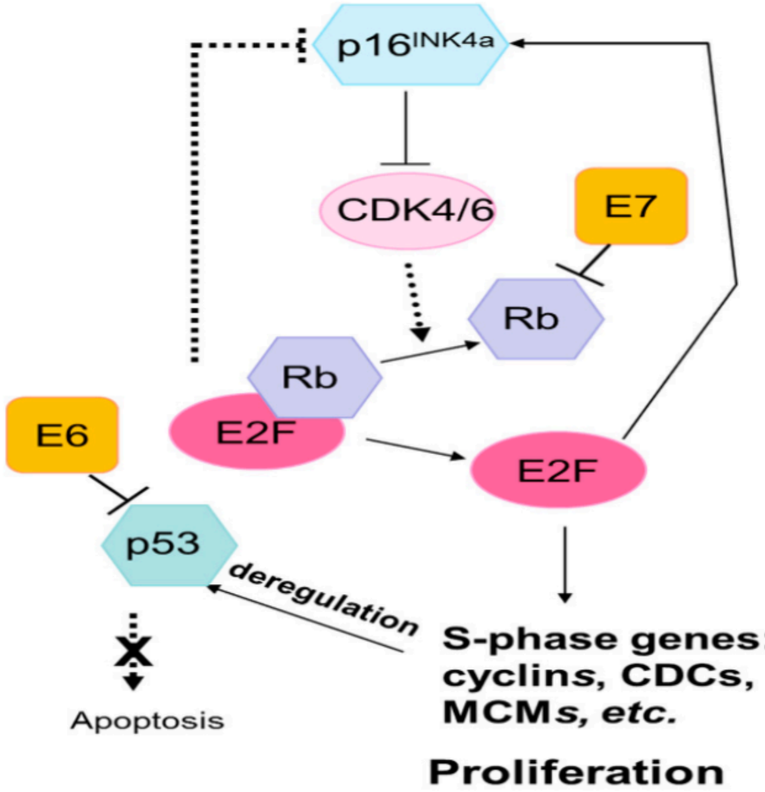


Figure 11 : surexpression de p16 est induite par la dérégulation de Rb provoquée par la protéine virale E7

https://www.researchgate.net/publication/318894467_Somatic_Host_Cell_Alterations_in_HP

Carcinome épidermoïde du col utérin

2. Carcinome épidermoïde non HPV-induit (p16–)

- Non lié à une infection HPV.
- Ne présente pas de surexpression de p16 à l'immunohistochimie.
- Touche plus fréquemment des femmes âgées,
- Se manifeste souvent à un stade plus avancé,
- Associé à un pronostic plus défavorable.

ACPT Lab

Conclusion – Messages à retenir

Le cancer du col de l’utérus est une pathologie évitable et détectable précocement grâce au dépistage.
Il existe une forte association avec le virus HPV, principal agent impliqué dans la carcinogenèse.
Le dépistage repose principalement sur l’examen cytologique (frottis cervico-utérin), qui doit être réalisé dans de bonnes conditions pour garantir sa fiabilité.
La prise en charge des anomalies cytologiques suit les recommandations du système Bethesda, en lien avec la classification histologique des lésions.

Références

(1)- https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixnormalhistology.html
(2)- DOI : 10.1111/j.1365-2303.2008.00623.x. ISSN
(3)- https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12232849/
(4)- https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12034968/figure/fig1-10732748251336415/
(5)- https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-025-00677-9/figures/2
(6)- https://www.spandidos-publications.com/10.3892/wasj.2025.346
(7)- https://www.mypathologyreport.ca/diagnosis-library/cervical-intraepithelial-neoplasia-cin/
(8)- https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-49954-9_2
(9)- Hakim, R. U., Amin, T., & Ul Islam, S. M. B. (2025). Advances and Challenges in Cervical Cancer : From Molecular Mechanisms and Global Epidemiology to Innovative Therapies and Prevention Strategies. Cancer Control : Journal of the Moffitt Cancer Center, 32, 10732748251336415. https://doi.org/10.1177/10732748251336415
(10)-(PDF) Somatic Host Cell Alterations in HPV Carcinogenesis. (2025). ResearchGate.

Thank you very much!