# Pathologie Gynécologique 3: Lésions intra épithéliales du col utérin

**Pr Jinane KHARMOUM, Pr Mohammed EL JIAR, Pr Imane EL IAHIAI, Pr Mariame CHRAIBI**

# PLAN

- I-INTRODUCTION
- II-Rappel Anatomique
- II-Rappel Histologique
- III- Epidémiologie
- IV-Pathogénie-Carcinogénèse
- V- Moyens d’étude
- VI-Classification OMS 2020
- VII-Etude analytique anatomopathologique
- VIII- Prise en charge thérapeutique
- IX-Conclusion

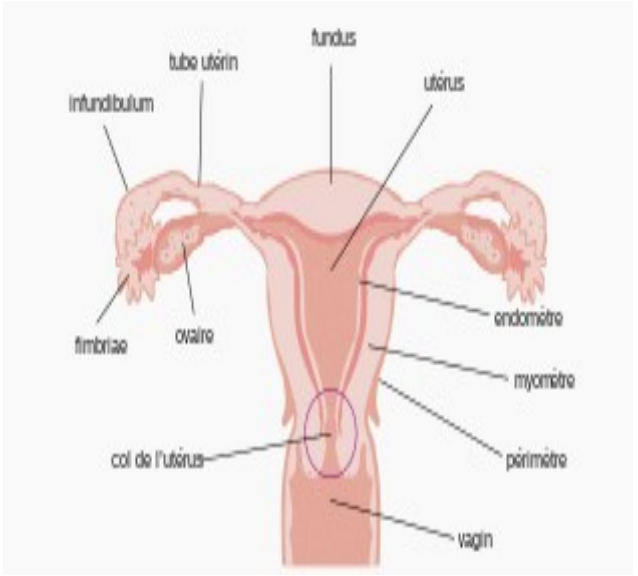
# I-INTRODUCTION

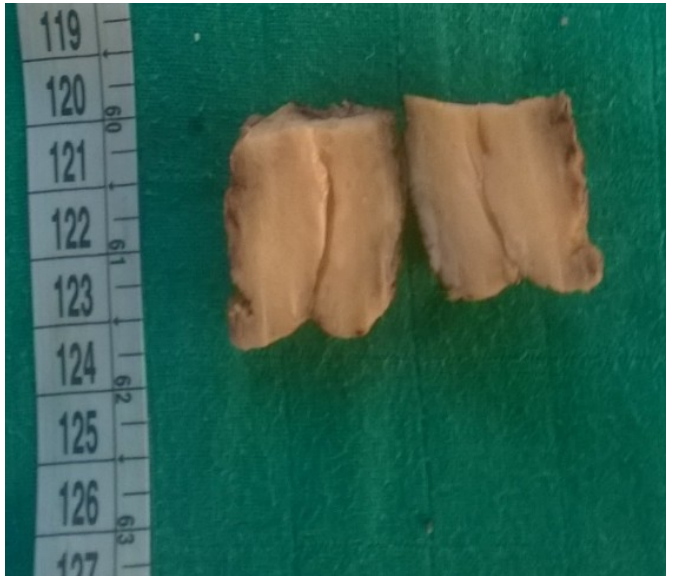
- Transformation néoplasique de l’épithélium cervical, reste cantonnée à celui-ci et respecte la membrane basale.
- Evolution possible vers un cancer invasif, le carcinome du col utérin, qui représente un problème majeur de santé publique par sa fréquence et sa gravité potentielle en l'absence de prise en charge.
- Fréquentes dans l’épithélium malpighien du col de l’utérus - l’exocol
- Plus rarement, ces lésions affectent l’épithélium glandulaire du col de l’utérus (adénocarcinomes in situ)
- **l’intérêt du dépistage**: temps relativement important pour prévenir le cancer, détecter puis traiter les lésions précancéreuses, ce qui a permis de réduire de manière spectaculaire l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin.
- Histoire naturelle connue : HPV oncogènes

# II-Rappel Anatomique:

- Col utérin: la partie inférieure la plus étroite de l’utérus
- Il relie le corps principal de l’utérus au vagin
- Forme cylindrique
- 2,5 à 3 cm: longueur
- Variabilité individuelle :
  - forme
  - taille



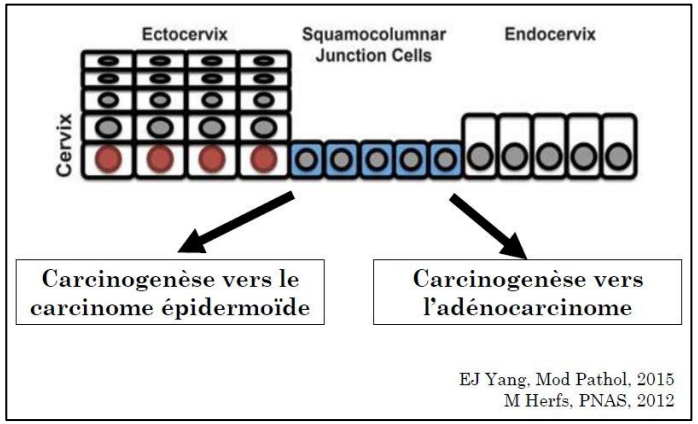


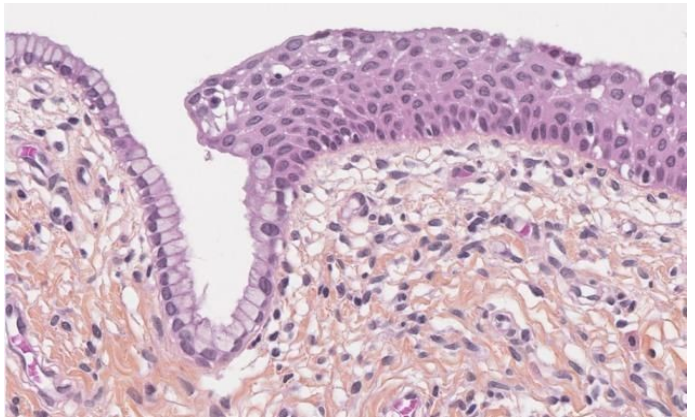



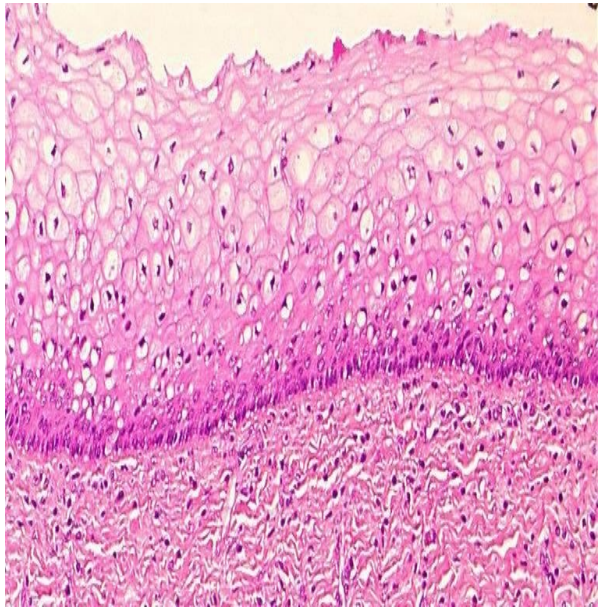
# II-Rappel Histologique

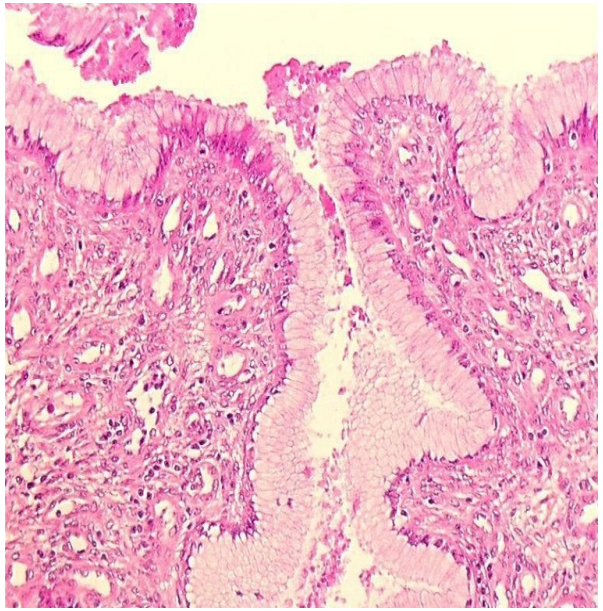
- **Exocol:** épithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé
- **Endocol:** épithélium cylindrique simple mucosécrétant
- **Zone de la jonction pavimento-cylindrique +++**

**Point de départ de la plupart des lésions précancéreuses et cancereuses du col utérin +++**



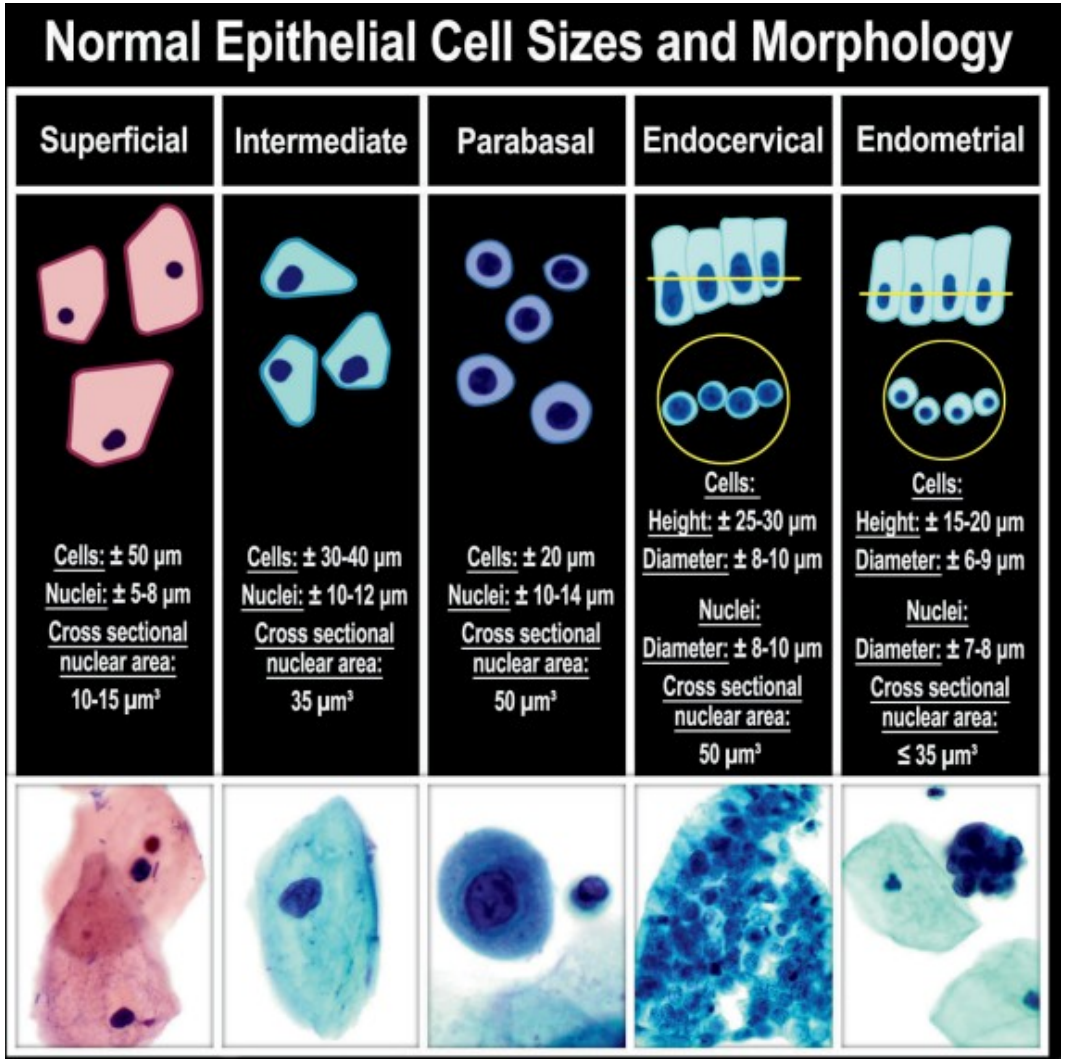




# II-Rappel Histologique

## Cellularité normale du col utérin en examen cytologique

- Cellules malpighiennes
- Cellules endocervicales
- Cellules endométriale



# III- Epidémiologie

- Cancer du col utérin:

  - 4éme cancer diagnostiqué chez la femme (sein, poumon et colon)

  - 2ème cancer gynécologique le plus fréquent (après le cancer du sein,

  - Grâce à l'efficacité des programmes de dépistage (frottis/test HPV) et à la vaccination, son incidence a fortement reculé

- Infection persistante par l’ HPV ( human papilloma virus)
- Femme porteuse d’ HPV: risque de cancer  augmenté de 65 fois , de 130 fois si HPV oncogène de type 16
- Facteurs de risques:

    - Un HPV oncogène
    - Activité sexuelle précoce
    - Partenaires sexuels multiples
    - Multiparité
    - Contraception orale au long-cours
    - Bas niveau socioéconomique
    - Immunodépression, VIH
    - Tabagisme

# PLAN

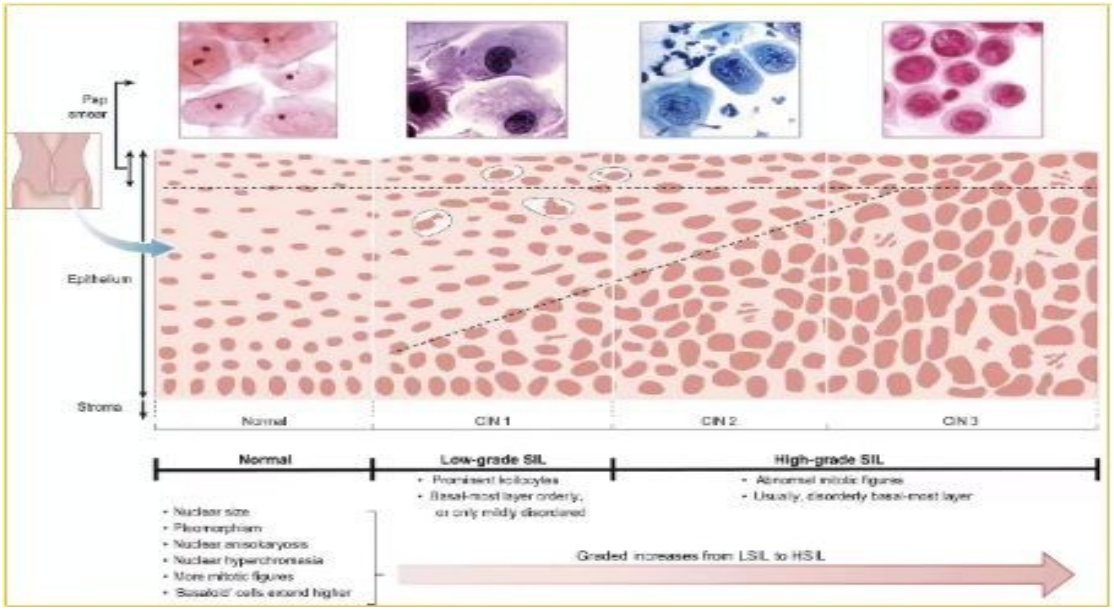
- I-INTRODUCTION
- II-Rappel Anatomique
- II-Rappel Histologique
- III- Epidémiologie
- IV-Pathogénie-Carcinogénèse
- V- Moyens d’étude
- VI-Classification OMS 2020
- VII-Etude analytique anatomopathologique
- VIII- Prise en charge thérapeutique
- IX-Conclusion

# IV-Pathogénie-Carcinogénèse

- Les cancers du col utérin n'apparaissent pas *de novo*
  → mais sur des **lésions pré-cancéreuses,** souvent apparaissant à la **zone de JPC ++**

- Histoire naturelle et causalité de l'infection par les papillomavirus humains (**HPV**) élucidées en 40 ans

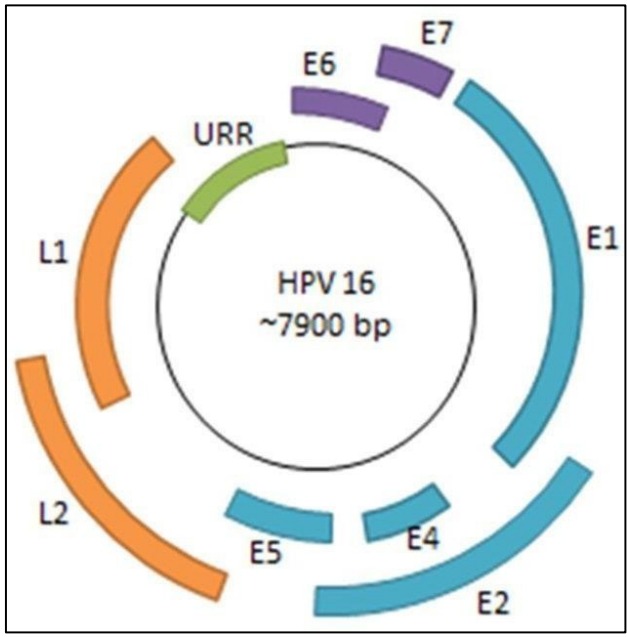


# IV-Pathogénie-Carcinogénèse

## Papillomavirus humains (HPV) : caractéristiques

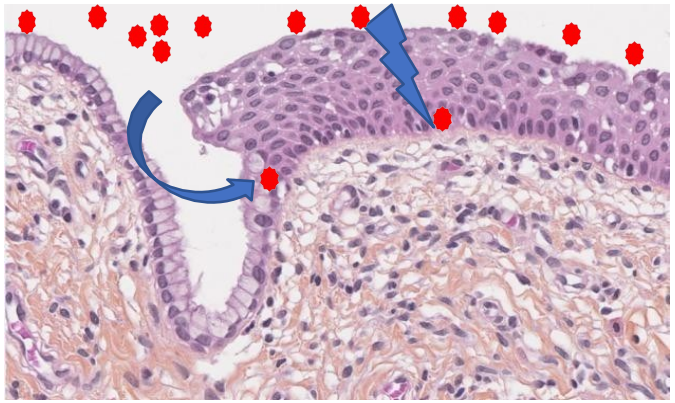
- Virus à ADN, nu, résistant en milieu extérieur
- >200 génotypes différents
- Tropisme pour col utérin: deux grande familles
  - HPV à haut risque : **16, 18**, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59
  - HPV à bas risque :6 et 11
- Transmission sexuelle, primo-infection généralement inapparente
- Génome HPV: 3 régions fonctionnelles
  - Région **non codante** (URR, LCR)
  - Région **Early** : protéines aux fonctions régulatrices sur la cellules infectées
    - Réplication virale, transcription
    - Gènes E1, **E2**, E4, E5, **E6** et **E7**
  - Région **Late** : protéines de capside
    - Protéines les plus immunogènes
    - Gènes **L1** et **L2**



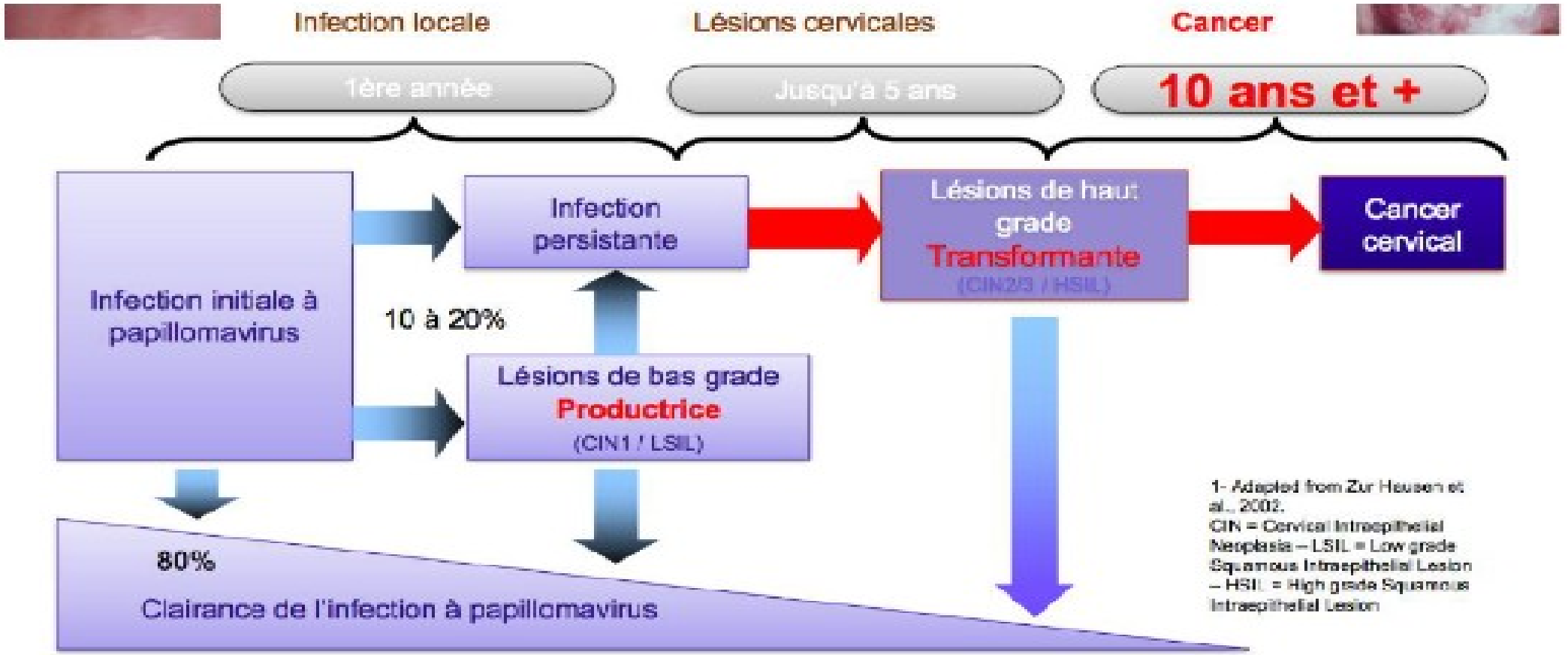
# IV-Pathogénie-Carcinogénèse

## Papillomavirus humains (HPV)

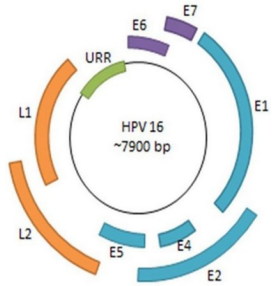
- **Infection cervico-utérine :** le virus doit accéder à la couche basale
  - Micro-traumatisme local
  - Zone de jonction pavimento-cylindrique++
- Evolution :
  - **guérison spontanée**
  - **infection latente**
  - **Infection productive** : **lésion malpighienne intrépithéliale de bas grade, de haut grade et carcinome épidermoïde infiltrant**



# IV-Pathogénie-Carcinogénèse



# IV-Pathogénie-Carcinogénèse



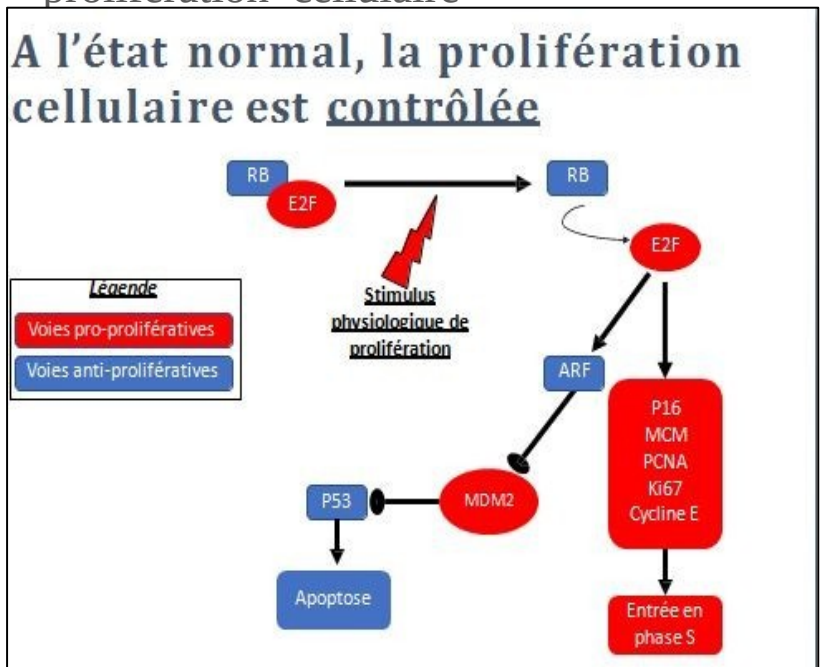

## Papillomavirus humains (HPV): mécanisme d'action:

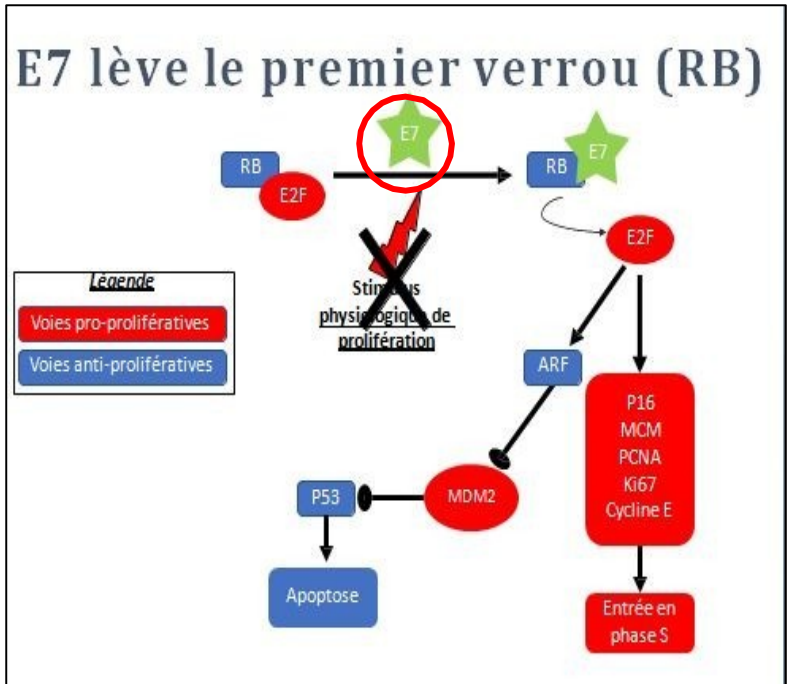
Intégration du génome viral : essentielle à la transformation cellulaire.

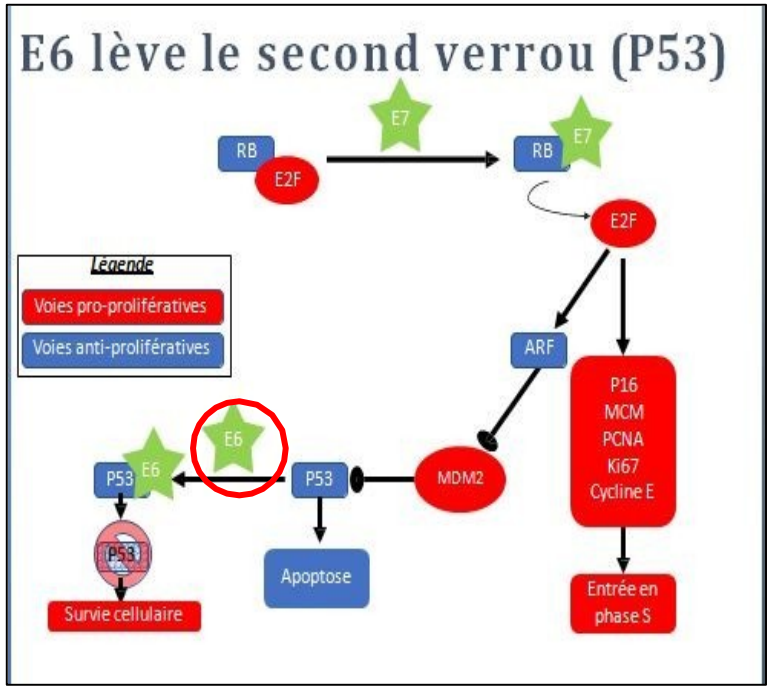
Rupture d'équilibre entre 2 facteurs qui régulent la prolifération cellulaire: Blocage des protéines suppressives de tumeurs P53 et pRB par les oncoprotéines virales E6 et E7.

- **E7** inhibe la voie cellulaire suppressive de tumeur **RB**
- **E6** inhibe la voie cellulaire suppressive de tumeur **P53**
- **E2** inhibe l'expression de E6 et E7
- l'intégration virale se fait par une cassure sur le gène E2, permettant de lever ce verrou

→ E6 et E7 doivent fonctionner de concert pour inhiber les deux voies suppressives de tumeur RB et P53, et induire la prolifération cellulaire

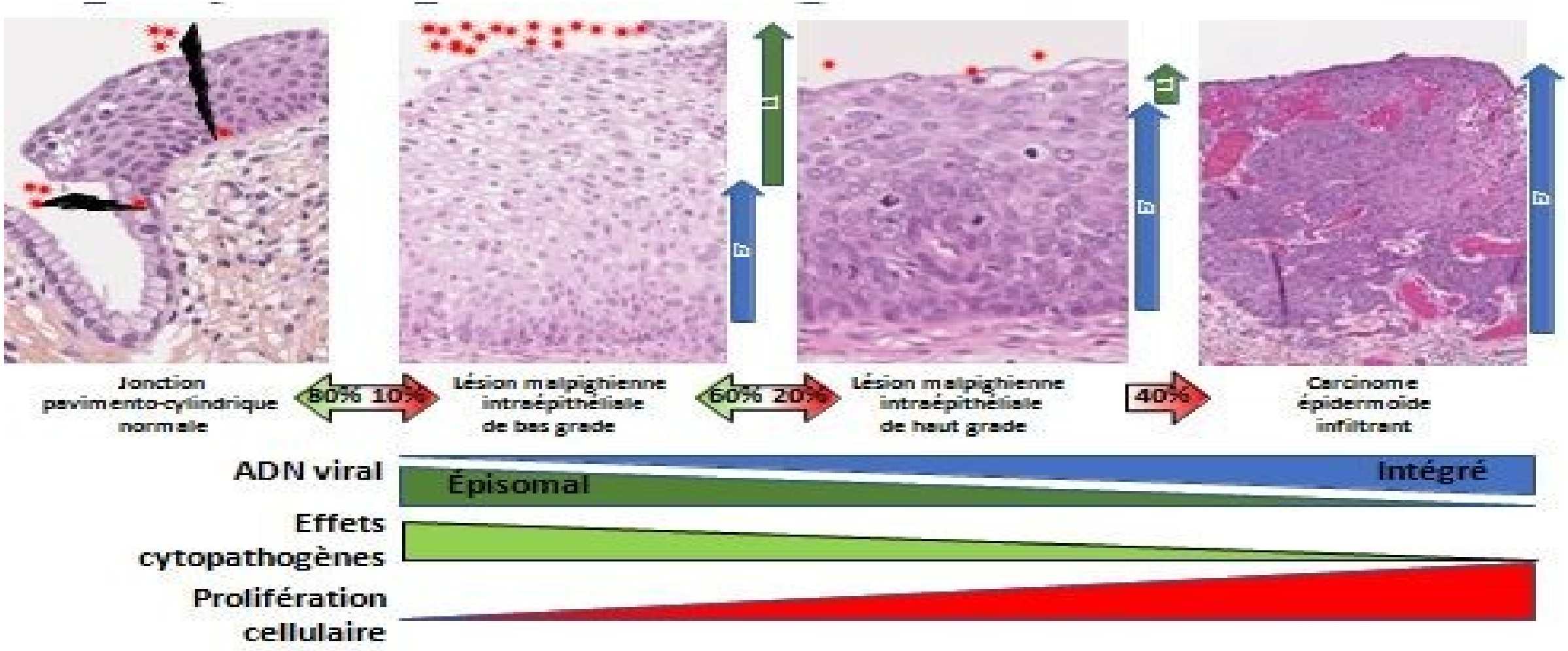


# IV-Pathogénie-Carcinogénèse

## Carcinogénèse: Synthèse



# PLAN

- I-INTRODUCTION
- II-Rappel Anatomique
- II-Rappel Histologique
- III- Epidémiologie
- IV-Pathogénie-Carcinogénèse
- V- Moyens d’étude
- VI-Classification OMS 2020
- VII-Etude analytique anatomopathologique
- VIII- Prise en charge thérapeutique
- IX-Conclusion

# V- Moyens d’étude

Le diagnostic des lésions précancéreuses revient **au trépied cyto-colpo-histologique**

Les virus HPV ne se cultivent pas, seule la biologie moléculaire avec ses techniques d’hybridation permet de les typer

# V- Moyens d’étude

## A- Frottis cervico-utérin: examen cytologique+++

- analyser des cellules, sans organisation architecturale tissulaire.
- But : recueillir et examiner des cellules au niveau de l’exocol et de l’endocol
- Tout frottis positif doit être suivi d’investigations diagnostiques complémentaires (colposcopie ± biopsie cervicale dirigée pour une analyse histologique)

**Intérêt:**

- **dépistage du cancer du col utérin à un stade précoce .**
- Simple et efficace

**Population concernée et rythme des frottis cervicaux:**

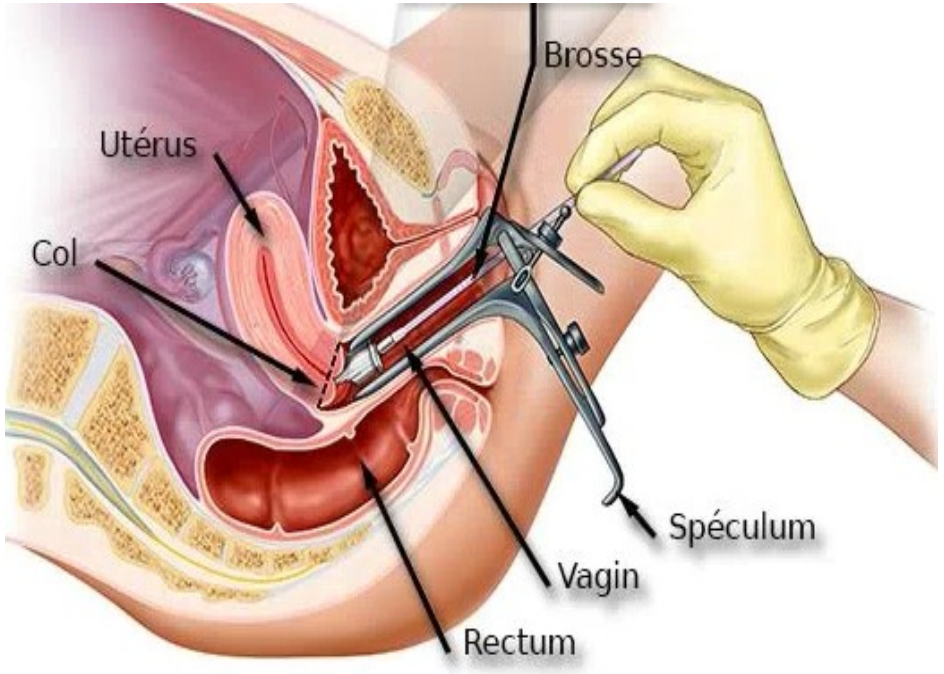
- 1er frottis au début de l’activité sexuelle, si normal: 2ème frottis 1 an plus tard
- puis tous les 3 ans jusqu’à l'âge de 65 ans

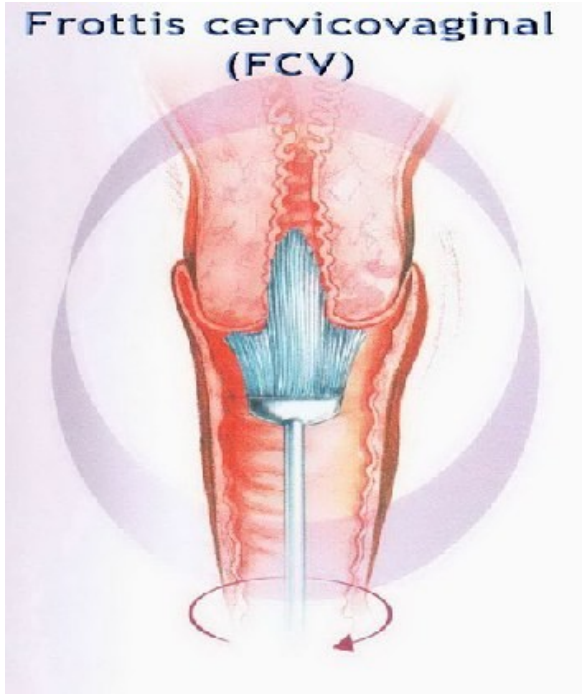
# V- Moyens d’étude

## A- Frottis cervico-utérin: examen cytologique+++

**Moment du prélèvement :**

- En dehors des périodes menstruelles
- A distance des Rapports sexuels ( 48 h)
- A distance des infections
- A distance de toute thérapeutique locale (une semaine après la fin d’un traitement par ovule)
- En l’absence de douche vaginale dans les 24 heures qui précèdent le frottis
- Avant l’examen gynécologique



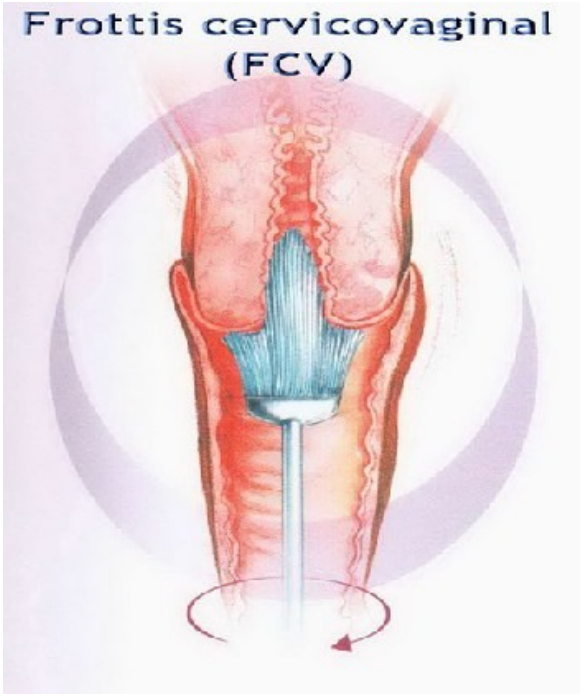
# V- Moyens d’étude

## A- Frottis cervico-utérin: examen cytologique+++

**La demande d’examen anatomopathologique:**

- Prénom et nom de la patiente;
- Age de la patiente
- Date du prélèvement;
- Date des dernières règles ou femme ménopausée;
- Le type de contraception utilisée ( contraception hormonale, dispositif intra-utérin
- Antécédents gynécologiques et thérapeutiques ( traitement du col, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie);
- Données de l’examen clinique
- Motif de l’examen ( dépistage ou contrôle)

# V- Moyens d’étude

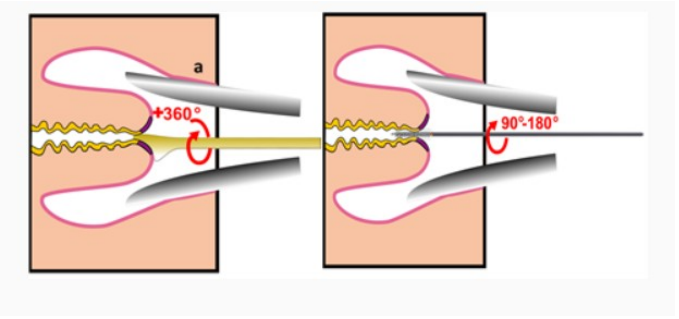



## A- Frottis cervico-utérin: examen cytologique+++

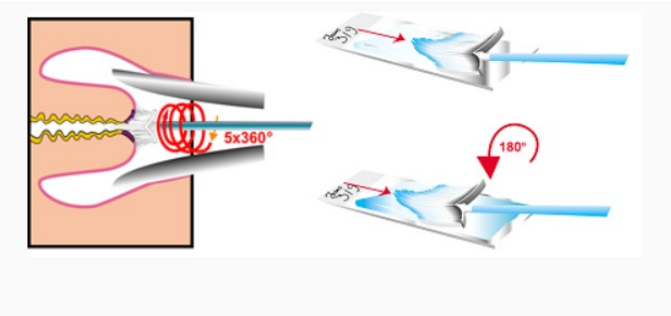
**Matériel de prélèvement** :
Brosse, spatule.

Spéculum

Introduire l’outil de prélèvement et faire des tours de 360° plus qu’une fois



# V- Moyens d’étude




## A- Frottis cervico-utérin: examen cytologique+++

### 1-Types de thecniques:

a-Cytologie conventionnelle : étalement sur lames:

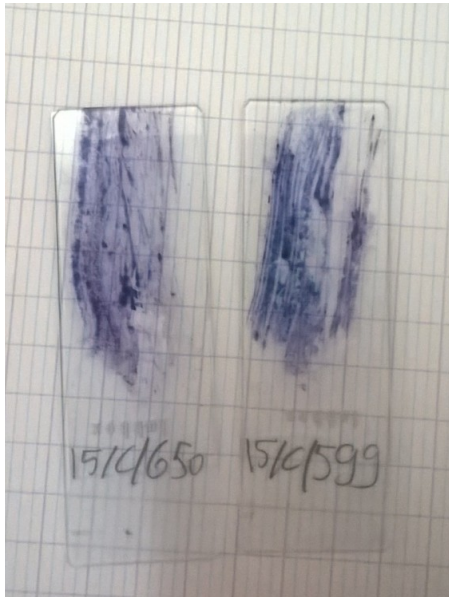


Étalement  sur une lame

Fixation

La lame fixée est colorée

La coloration de Papanicolaou



# V- Moyens d’étude





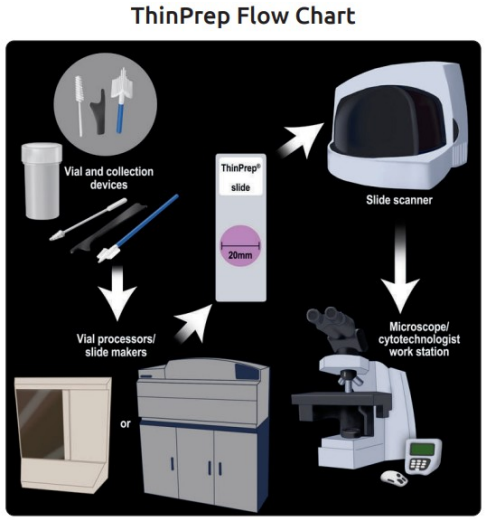
## A- Frottis cervico-utérin: examen cytologique+++

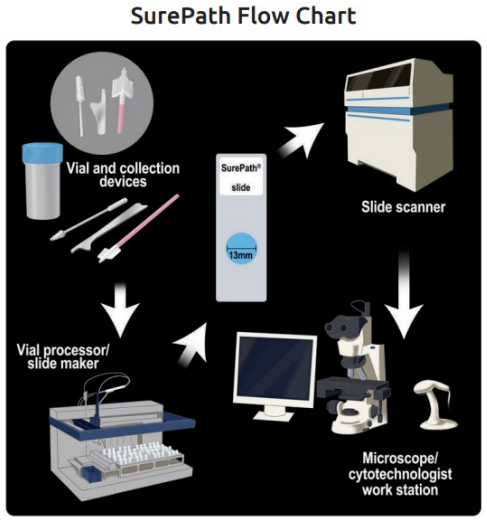
### 1-Types de techniques:

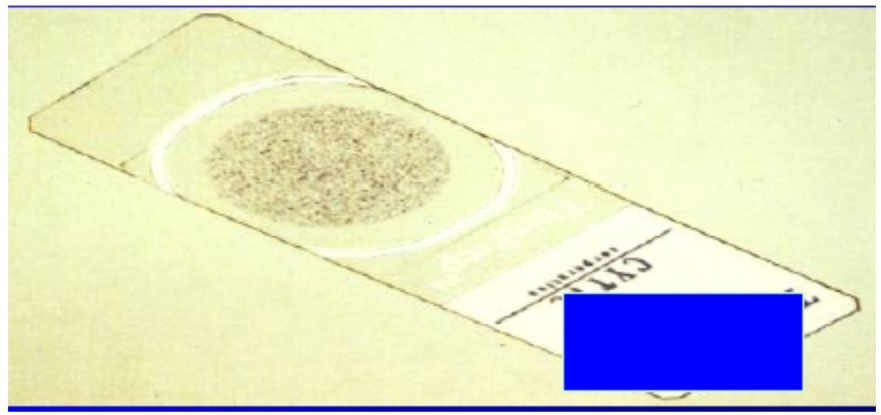
#### b- Cytologie en milieu liquide:

- SurePath (Méthodologie basée sur la sédimentation),
- Thin Prep (Méthodologie basée sur la filtration)

- Fixation immédiate et uniforme des différentes cellules
- Fond plus propre (moins de mucus et de globules rouges)
- Zone d’interprétation en spot
- Permet la détection d’ADN HPV (Test HPV-HR (PCR)
- Double immunomarquage p16/Ki67



# V- Moyens d’étude

## B- Test HPV:

- le test HPV-HR cherche la présence d'ADN du virus HPV à haut risque chez les femmes.
- Ces tests sont réalisés sur un frottis en milieu liquide.

## Quand réaliser le test HPV?

- Chez une femme en activité sexuelle avant 30 ans: si cytologie anormale (ASC-US= anomalie de cellules malpighiennes de signification indéterminée)
- En discussion: après 30 ans le test HPV peut remplacer l’examen cytologique en dépistage primaire du Cancer du col utérin:
  - le test HPV chez les femmes à partir de 30 ans, sera réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal.
  - Le rythme entre deux dépistages par test HPV est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

# V- Moyens d’étude

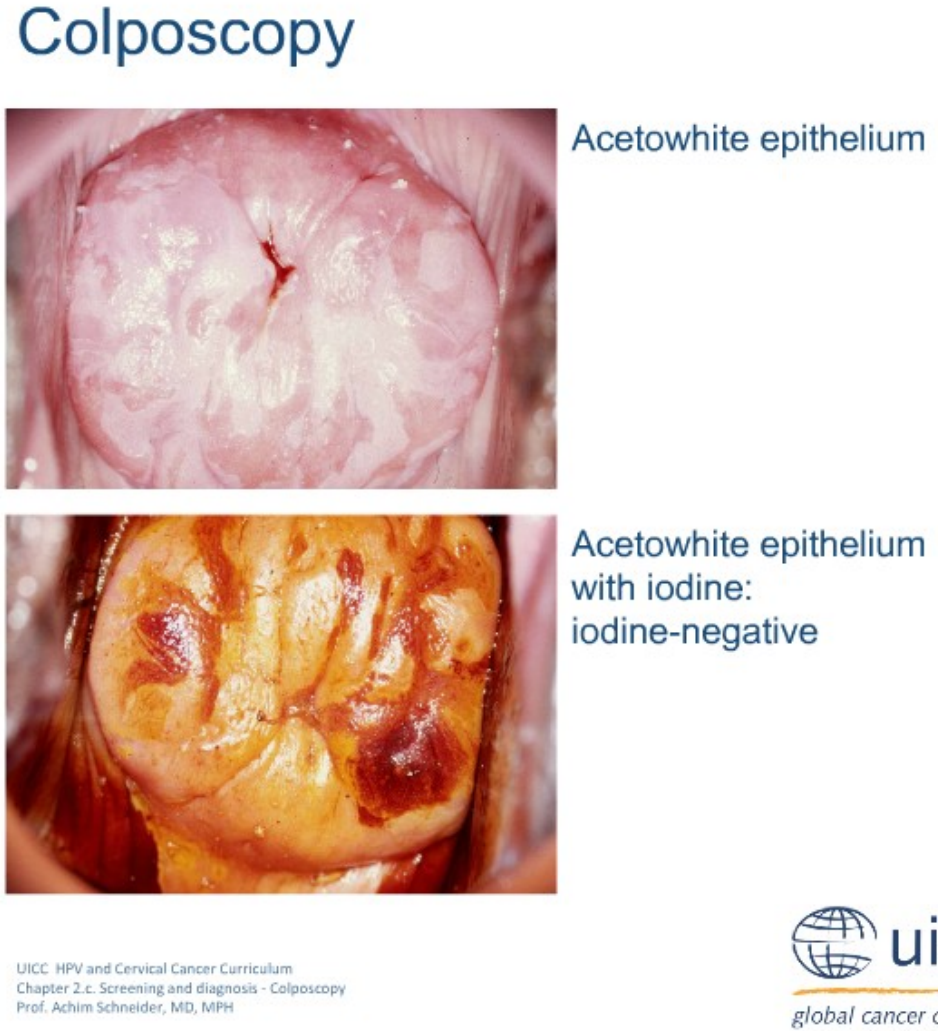
C-Colposcopie-Biopsie:

- **But** : repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d’en préciser la topographie
- Indispensable pour **diriger les biopsies** et par conséquent aboutir au diagnostic histologique
- Elles est réalisée **devant tout FCU anormal**
- Il y a trois temps à la colposcopie
  - examen sans préparation ;
  - examen après application d'acide acétique

  (les zones malpighiennes anormales deviennent blanches) ;
  - examen après application de lugol:

  (les zones malpighiennes anormales ne sont pas colorées en brun par le lugol et sont donc dites iodo-négatives).

  Suspect: plage blanchâtre à contours nets non centrée par l’orifice du col → Biopsie!
- **Suspect: zones iodonégatives** → Biopsie

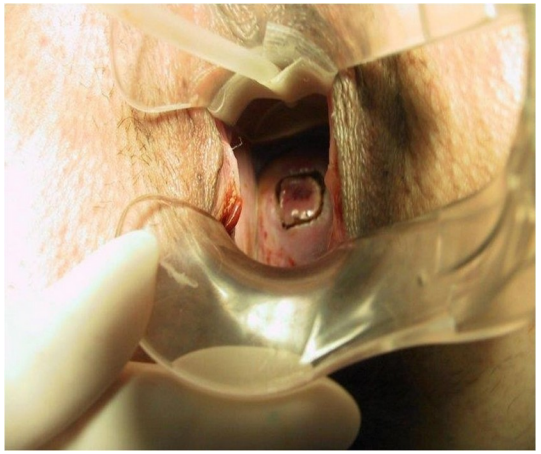


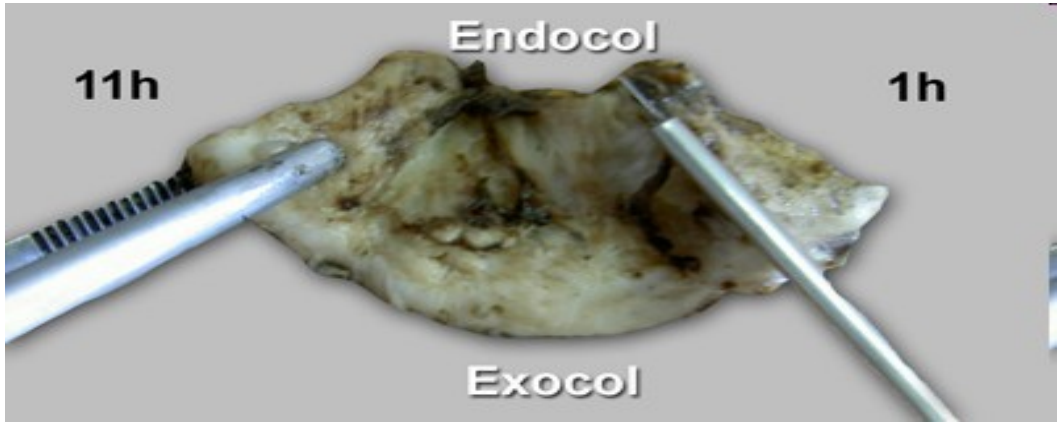
# V- Moyens d’étude

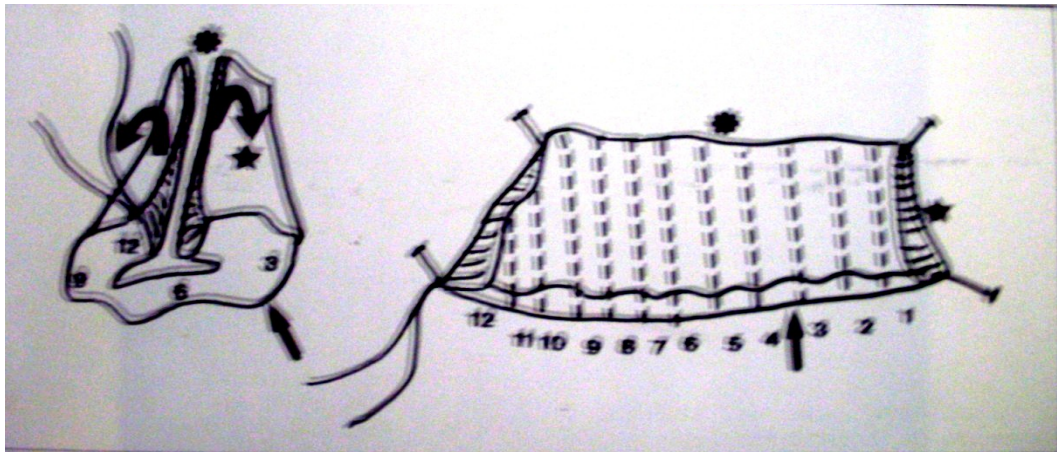
## D-Conisation:

- Résection d’un cône emportant la lésion et la zone de jonction
- Intérêt : thérapeutique, diagnostique et de prévention secondaire
- Elle permet:
  a. **Diagnostic lésionnel**
  b. **Taille et profondeur d’infiltration**
  c. **État des limites et mesure des marges**







# PLAN

- I-INTRODUCTION
- II-Rappel Anatomique
- II-Rappel Histologique
- III- Epidémiologie
- IV-Pathogénie-Carcinogénèse
- V- Moyens d’étude
- VI-Classification OMS 2020
- VII-Etude analytique anatomopathologique
- VIII- Prise en charge thérapeutique
- IX-Conclusion

# VI-Classification OMS 2020

**Squamous epithelial tumours**

| | |
|---|---|
| | Squamous metaplasia |
| | Atrophy |
| | Condyloma acuminatum |
| 8077/0 | Low-grade squamous intraepithelial lesion |
| 8077/0 | Cervical intraepithelial neoplasia, grade 1 |
| 8077/2 | High-grade squamous intraepithelial lesion |
| 8077/2 | Cervical intraepithelial neoplasia, grade 2 |
| 8077/2 | Cervical intraepithelial neoplasia, grade 3 |
| 8085/3 | Squamous cell carcinoma, HPV-associated |
| 8086/3 | Squamous cell carcinoma, HPV-independent |
| 8070/3 | Squamous cell carcinoma NOS |

**Glandular tumours and precursors**

| | |
|---|---|
| | Endocervical polyp |
| | Müllerian papilloma |
| | Nabothian cyst |
| | Tunnel clusters |
| | Microglandular hyperplasia |
| | Lobular endocervical glandular hyperplasia |
| | Diffuse laminar endocervical hyperplasia |
| | Mesonephric remnants and hyperplasia |
| | Arias-Stella reaction |
| | Endocervicosis |
| | Tuboendometrioid metaplasia |
| | Ectopic prostate tissue |
| 8140/2 | Adenocarcinoma in situ NOS |
| 8483/2* | Adenocarcinoma in situ, HPV-associated |
| 8484/2* | Adenocarcinoma in situ, HPV-independent |

# VI-Classification OMS 2026: codage CIM-O 2026 en cours

**Tumeurs du col de l'utérus : Introduction**

Tumeurs épidermoïdes et précurseurs

- Lésions intraépithéliales squameuses
- Néoplasie intraépithéliale cervicale, indépendante du VPH
- Carcinome épidermoïde associé au VPH
- Carcinome épidermoïde, indépendant du VPH
- Carcinome épidermoïde, statut HPV indéterminé

Tumeurs glandulaires et précurseurs

- polype endocervical

*Adénocarcinomes*

- Adénocarcinome in situ associé au VPH
- Adénocarcinome in situ, indépendant du HPV
- Adénocarcinome associé au VPH
- Adénocarcinome, indépendant du HPV, type gastrique
- Adénocarcinome à cellules claires, indépendant du HPV
- Adénocarcinome, indépendant du VPH, de type mésonéphrique
- Autres adénocarcinomes

Autres tumeurs épithéliales

- Carcinosarcome
- Carcinome adénosquameux associé au VPH
- Carcinome adénosquameux, indépendant du VPH
- carcinome basocellulaire adénoïde
- Carcinome, inclassable

néoplasmes neuroendocrines

- Tumeurs neuroendocrines
- carcinome neuroendocrine

# PLAN

- I-INTRODUCTION
- II-Rappel Anatomique
- II-Rappel Histologique
- III- Epidémiologie
- IV-Pathogénie-Carcinogénèse
- V- Moyens d’étude
- VI-Classification OMS 2020
- VII-Etude analytique anatomopathologique
- VIII- Prise en charge thérapeutique
- IX-Conclusion

# VII-Etude analytique anatomopathologique

## A-Cytologie

### *Variations cellulaires non néoplasiques (pouvant être trompeuses):

- Modifications cellulaires liées à la grossesse (d'où l'intérêt de préciser la DDR dans la fiche de demande d'examen anatomopathologique)
- Changements cellulaires réactionnels associés à l'inflammation (d'où l'intérêt de faire le frottis à distance d'une infection)
- Radiothérapie (d'où l'intérêt de préciser les antécédents thérapeutiques dans la fiche de demande d'examen anatomopathologique)
- DIU (d'où l'intérêt de préciser le type de contraception dans la fiche de demande d'examen anatomopathologique)

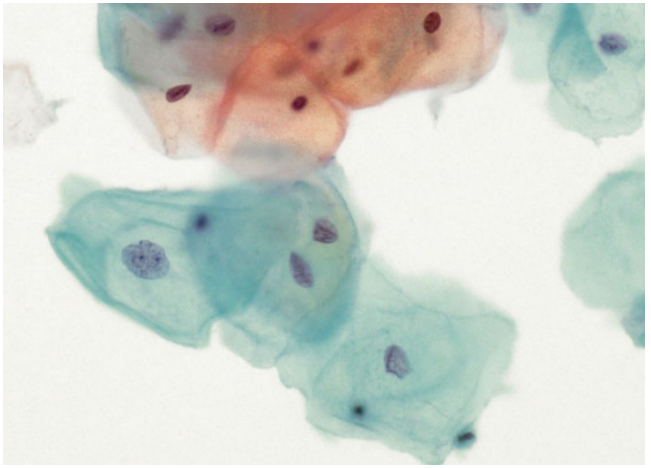
# VII-Etude analytique anatomopathologique

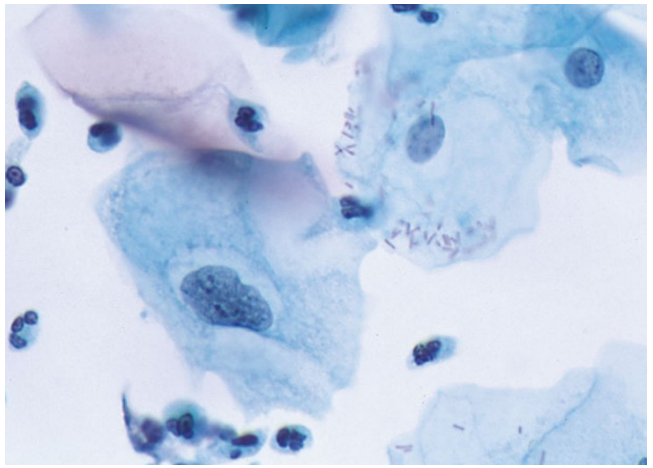
## A-Cytologie

### *Cellules malpighiennes

### 1- ASC-US: Atypies de cellules malpighiennes de signification indeterminée:

Modifications morphologiques évoquant un LSIL sans qu'il y est assez de critères / d'anomalie pour dire LSIL





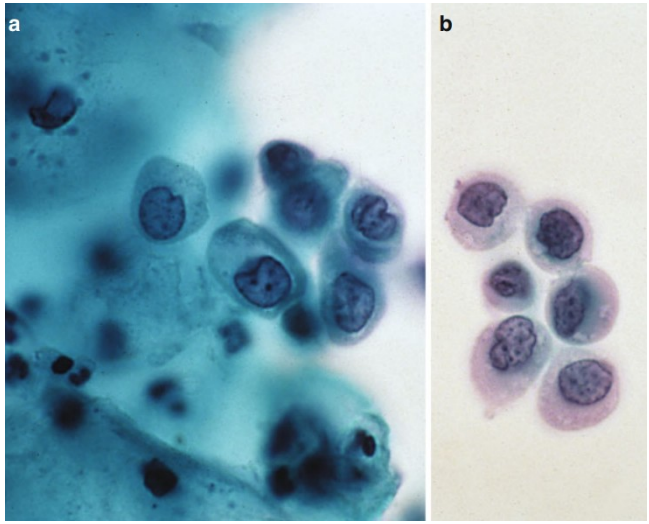
# VII-Etude analytique anatomopathologique

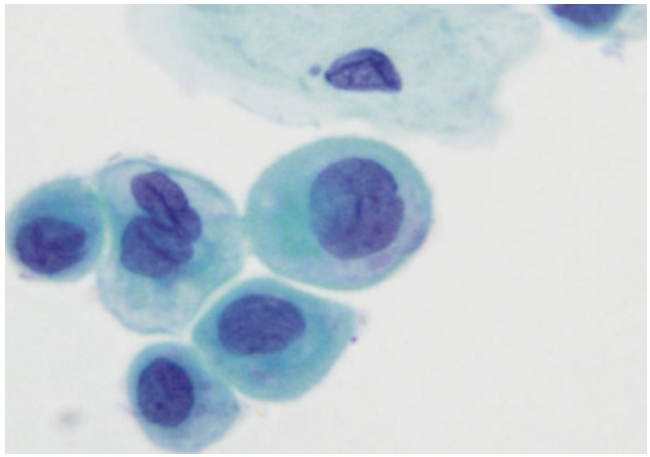
## A-Cytologie

### *Cellules malpighiennes

### 2- ASC-H: Atypies de cellules mapighiennes ne permettant pas d'éliminer une lésion de haut grade:

Modifications morphologiques ne permettant pas d’éliminer une lésion intra épithéliale de haut grade (HSIL).



# VII-Etude analytique anatomopathologique

## A-Cytologie

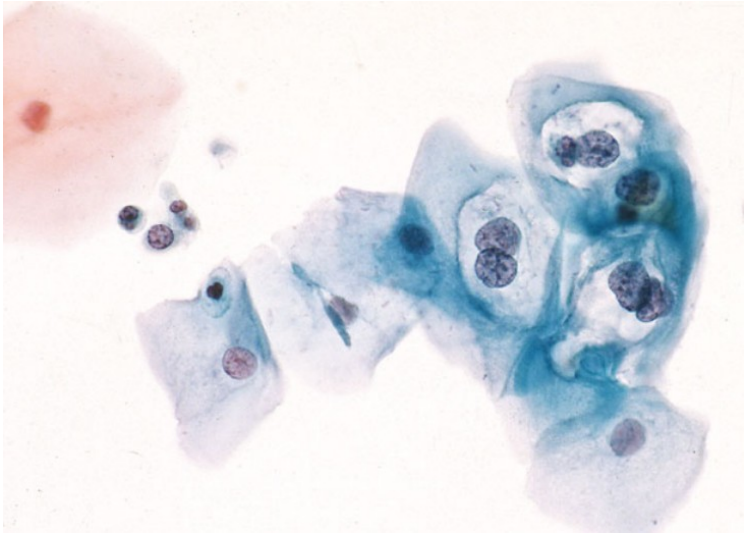
### *Cellules malpighiennes

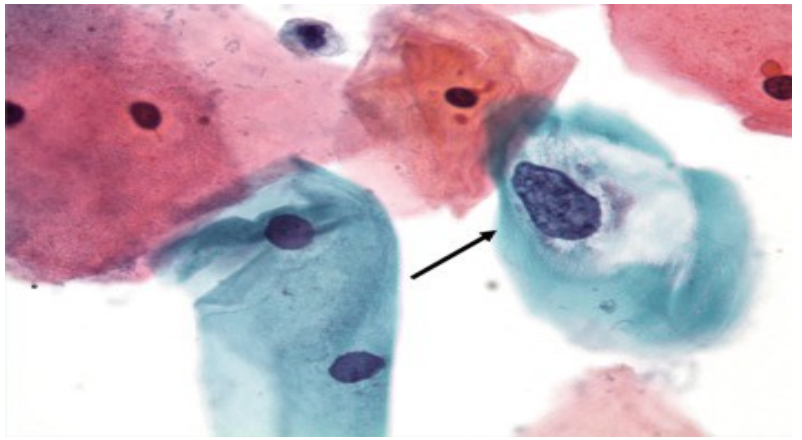
### 3- LSIL: Lésion intraépithéliale de bas grade

Modification associé à l'infection HPV (85%)= présence de cellules koïlocytaire

Effet cytopathogène viral = koïlocytes

- Noyau augmenté de volume
- Contour nucléaire irréguliers, chromatine grossière
- Halo clair péri-nucléaire
- Binucléations



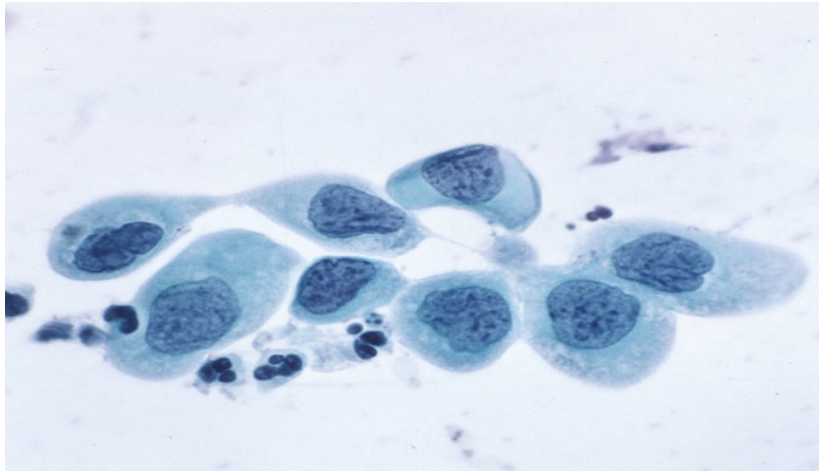


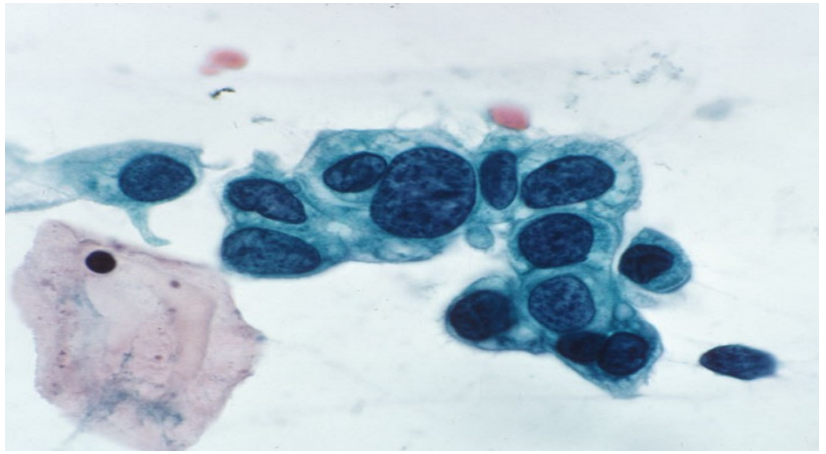
# VII-Etude analytique anatomopathologique

A- Etude Cytologique

*Cellules malpighiennes

4- HSIL: Lésion intraépithéliale de haut grade





# VII-Etude analytique anatomopathologique

## A- Etude Cytologique

### *Cellules glandulaires

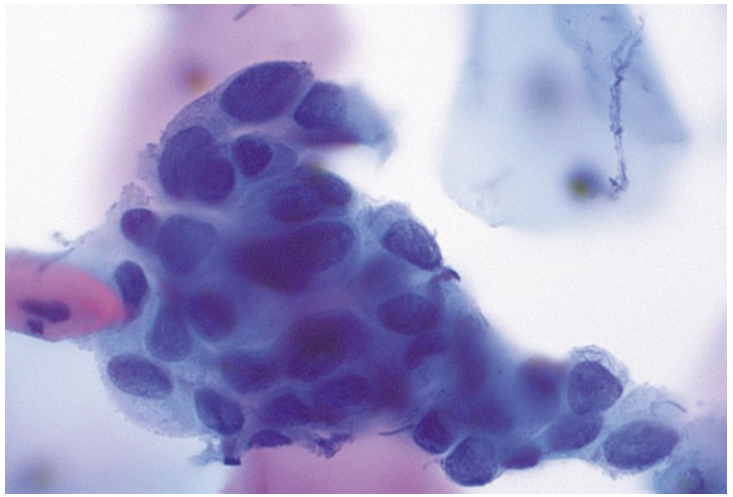
Atypies de cellules endocervicales sans autre précisions

Atypies de cellules endométriales sans autre précision

Atypies de cellule endocervicales évoquant une néoplasie

Atypies de cellule endométriales évoquant une néoplasie

Adénocarcinome in situ endocervicale



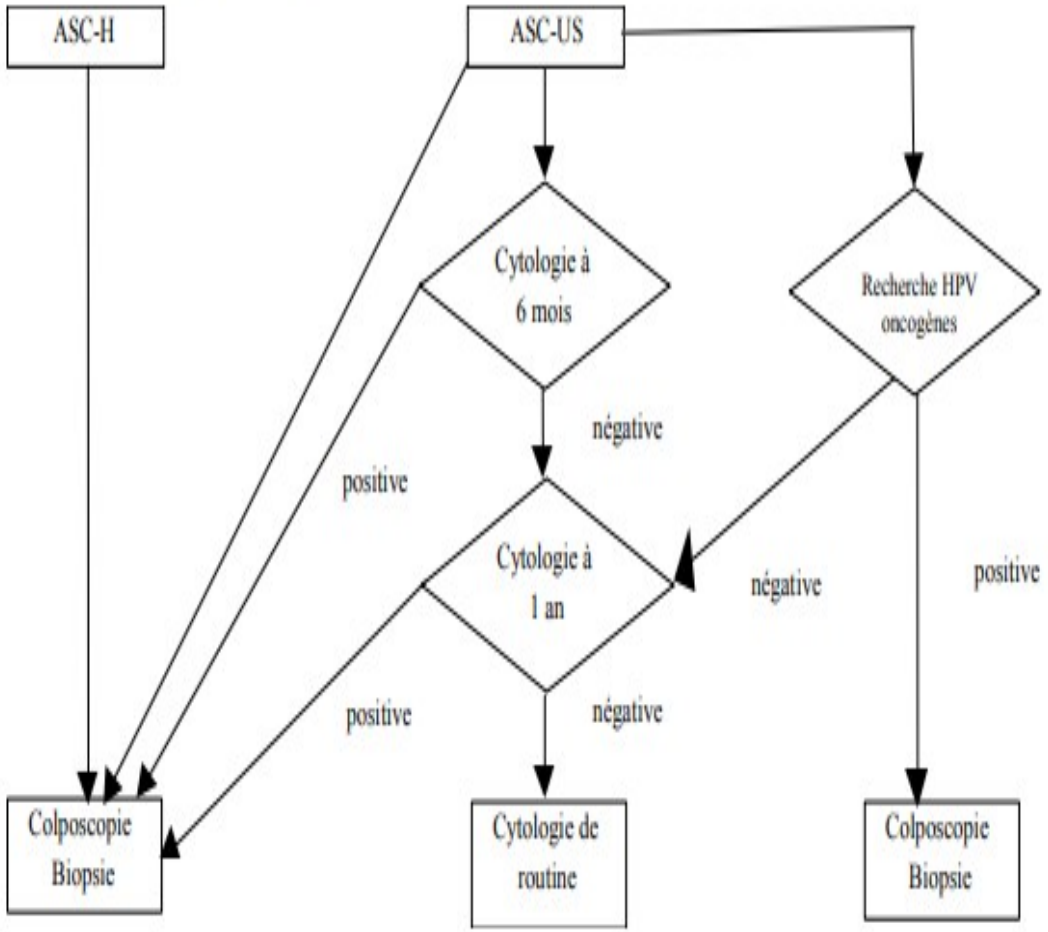
# VII-Etude analytique anatomopathologique

A- Etude Cytologique

* Suivie et prise en charge à distance de la grossesse

1- Lésion ASC: ASC-US et ASC-H

**Figure 1.** Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes ASC.



# VII-Etude analytique anatomopathologique

## A- Etude Cytologique

### * Suivie et prise en charge à distance de la grossesse:

### 2- Lésion LSIL et HSIL:

Une colposcopie avec biopsie sont recommandées.

# VII-Etude analytique anatomopathologique

## A- Etude Cytologique

### * Suivie et prise en charge pendant la grossesse



# VII-Etude analytique anatomopathologique

## A- Etude Cytologique

*Suivie et prise en charge pendant la grossesse

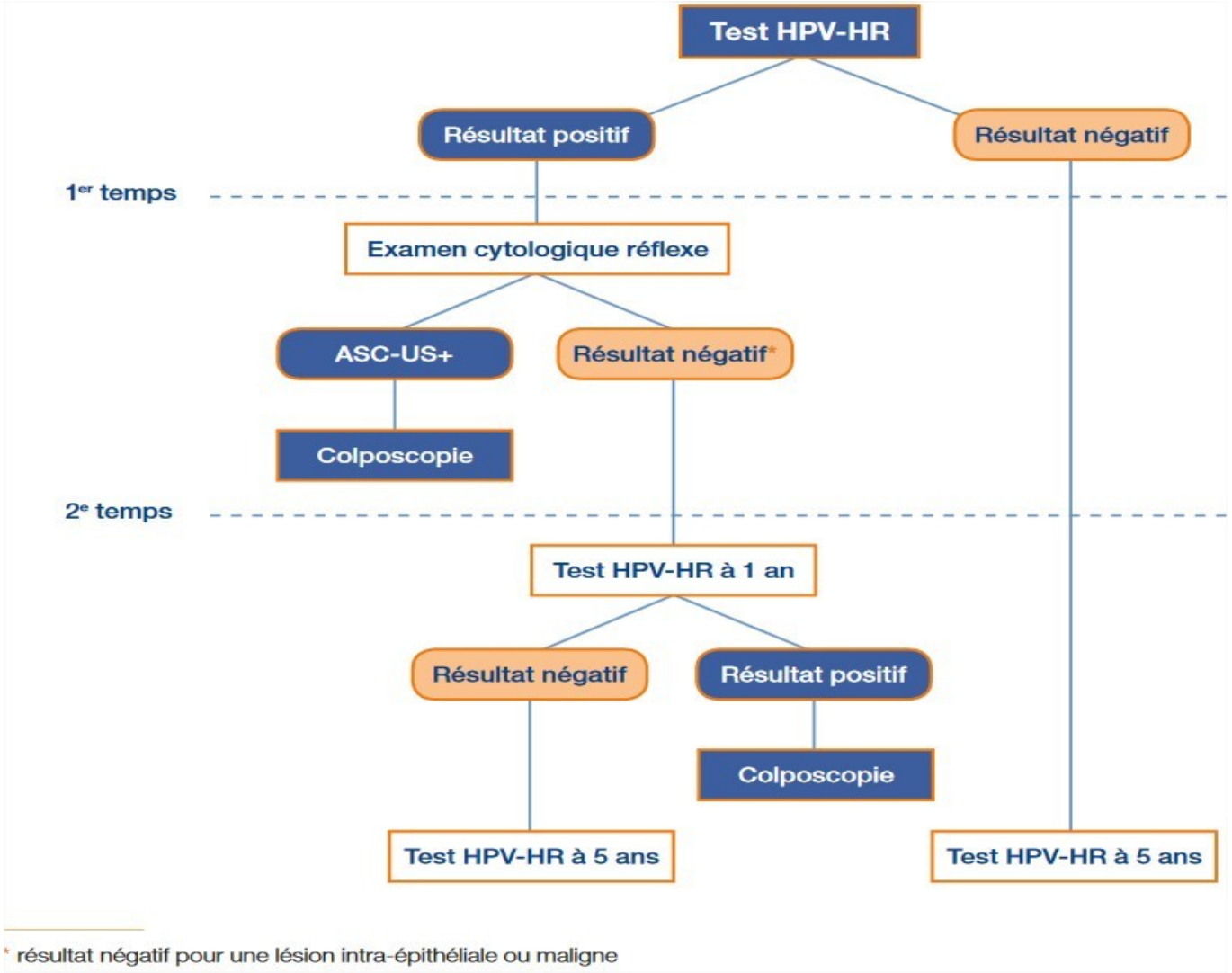
ASC-H, HSIL,AGC (atypie de cellules glandulaires): colposcopie et biopsie

# VII-Etude analytique anatomopathologique

## A- Etude Cytologique

- Suivie et prise en charge:

### 3-Test HPV



# VII-Etude analytique anatomopathologique

A- Etude Cytologique

* Suivie et prise en charge:

4- anomalies de cellules glandulaires:

a- anomalies de cellules endocervicales: colposcopie et biopsie

b- Présence de cellules endométriales chez une femme de plus de 45 ans: exploration endo utérine

c- Anomalies de cellules endométriales: exploration endo utérine.

# VII-Etude analytique anatomopathologique

## B- Etude histologique:

### * Lésions malpighiennes

### 1-Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade : CIN1

- Les cellules malpighiennes prolifèrent peu :
  - Préservation de la maturation malpighienne
  - Présence de cellules koelocytaires dans les couches superficielles
  - Désorganisation épithéliale **limitée au 1/3 inférieur**
  - Cellules basales verticalisées, basophilie
  - **Mitoses peu fréquentes**, basales ou supra-basales

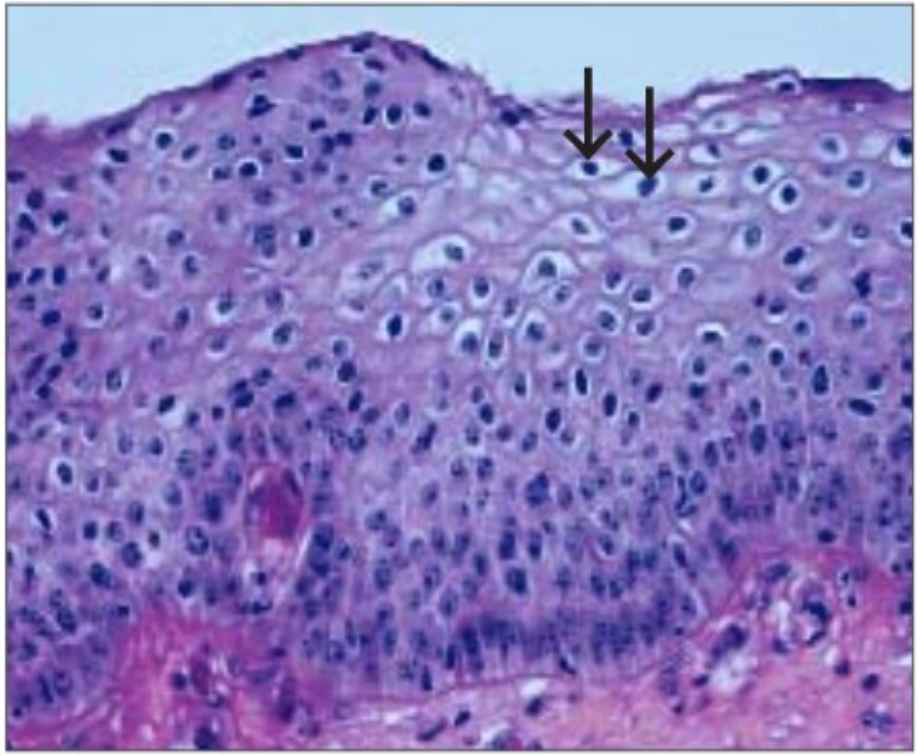


FIGURE 2.2 : Histologie d'une CIN 1 : Les cellules dysplasiques sont confinées au tiers inférieur de l'épithélium. Les koïlocytes indiqués par les flèches sont surtout observés dans les couches supérieures de l'épithélium (x20)

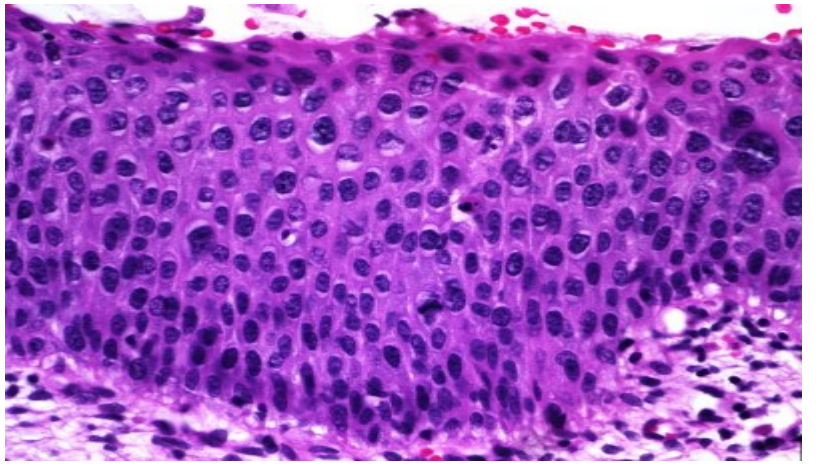
# VII-Etude analytique anatomopathologique

## B- Etude histologique:

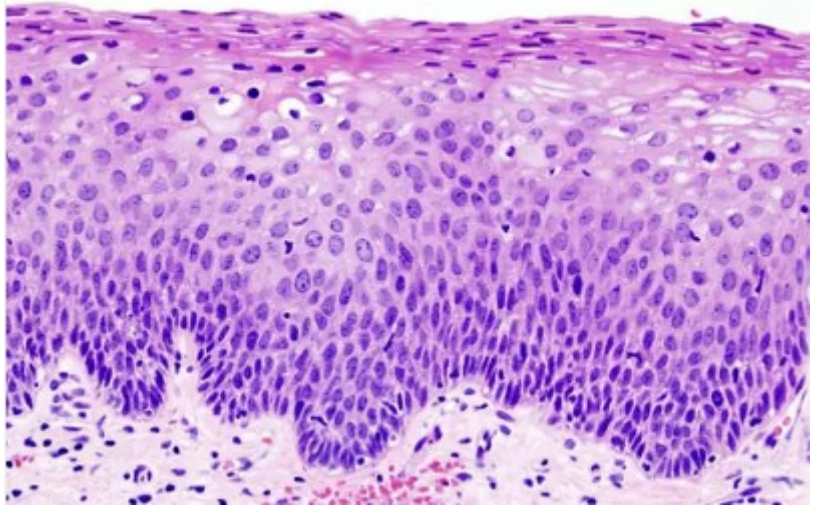
### * Lésions malpighiennes

### 2-Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade : CIN2et CIN3

- Les cellules malpighiennes prolifèrent beaucoup
  - Diminution de la maturation malpighienne
  - Désorganisation épithéliale des **2/3 inférieurs (CIN2)**
  - Désorganisation épithéliale **toute hauteur (CIN3)**
  - **Mitoses ascensionnées**
  - **Pas de franchissement** de la membrane basale



Lésion intraépithéliale de haut grade CIN3

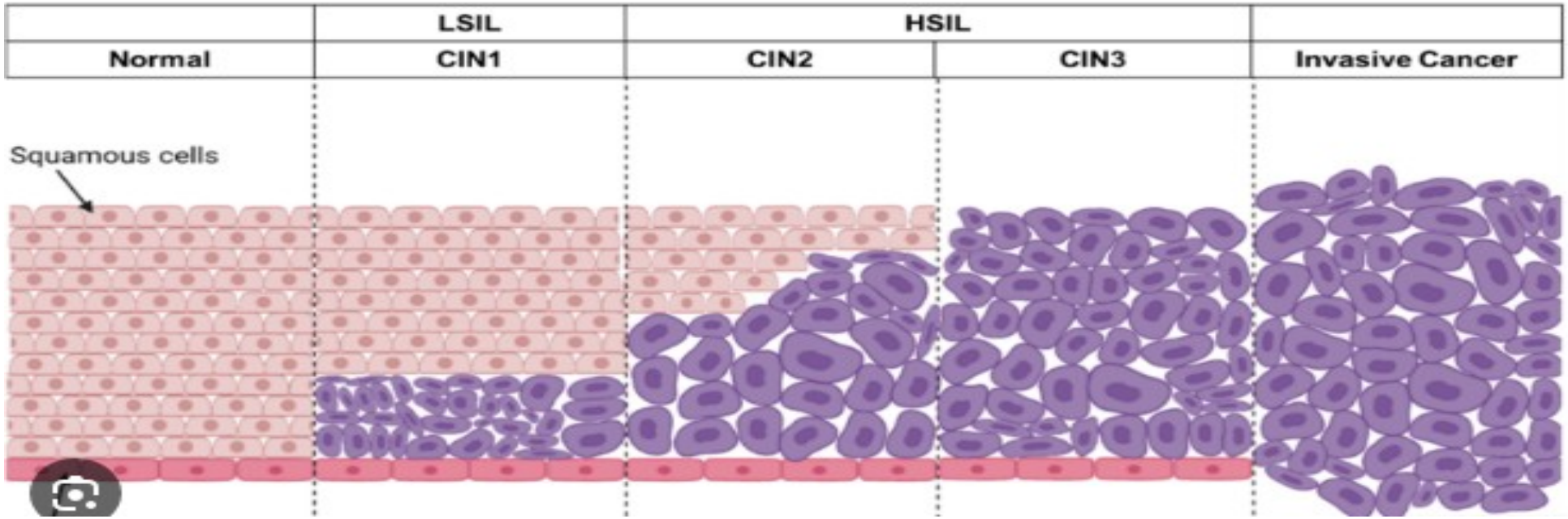


Lésion intraépithéliale de haut grade CIN2

# VII-Etude analytique anatomopathologique

## B- Etude histologique:

- Lésions malpighiennes



# VII-Etude analytique anatomopathologique

## B- Etude histologique:

### *Lésions glandulaires: adénocarcinome in situ

- 10-20% des ADK du col utérin
- Age moyen : **35 ans** (vs 41 pour ADK infiltrant)
- Asymptomatiques
- Habituellement foyer unique proche de la zone de Jonction pavimento cylindrique.
- 50-75% sont associés à des lésions malpighiennes intra épithéliales
- **OMS 2026 : Adénocarcinome in situ associé à l'**HPV: étude immunohistochimique P16 positif

**Adénocarcinome in situ non associé à l'**HPV: étude immunohistochimique P16 (-)

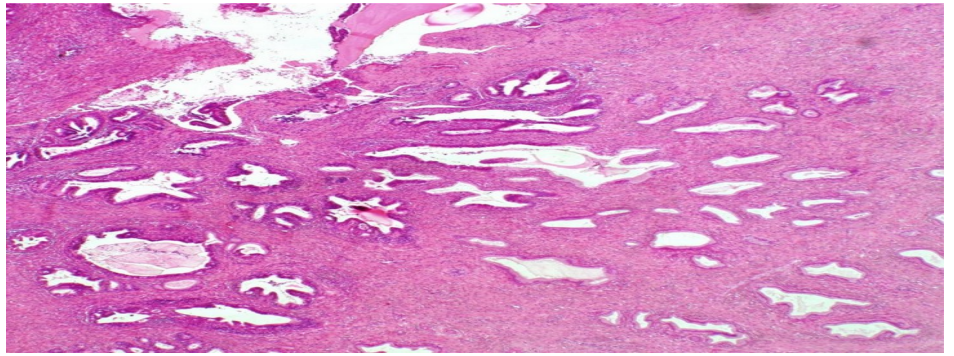
**Adénocarcinome in situ: P16 non réalisé.**

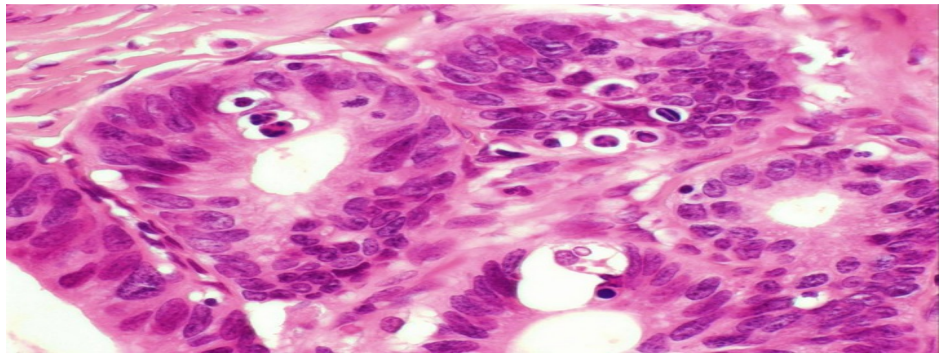
# VII-Etude analytique anatomopathologique

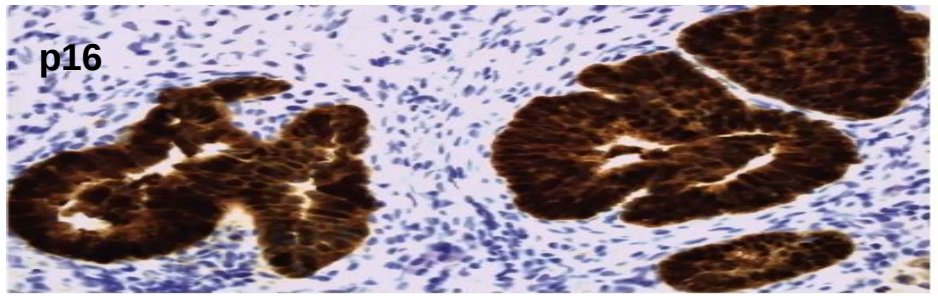
## B- Etude histologique:

### *Lésions glandulaires: adénocarcinome in situ

- Remplacement de l'épithélium des glandes endocervicales par un épithélium tumoral
- Respect de la forme et de la disposition des glandes
- Absence d'infiltration de la membrane basale
- Pseudostratification nucléaire
- Perte +/- marquée de la mucosécrétion
- **Atypies** cytonucléaires
- **Mitoses** (apicales++)
- **Corps apoptotiques**







# PLAN

- I-INTRODUCTION
- II-Rappel Anatomique
- II-Rappel Histologique
- III- Epidémiologie
- IV-Pathogénie-Carcinogénèse
- V- Moyens d’étude
- VI-Classification OMS 2020
- VII-Etude analytique anatomopathologique
- VIII- Prise en charge thérapeutique
- IX-Conclusion

# VIII- Prise en charge thérapeutique

## A- Lésions malpighiennes

### 1-Lésion malpighienne intra épithéliale de **bas grade** :

- Surveillance/ laser
- 10% : régression
- 90% : progression au HSIL

### 2-Lésion malpighienne intra épithéliale de **haut grade** :

- Conisation

# VIII- Prise en charge thérapeutique

## B- Adénocarcinome in situ endocervical

- Traitement idéal et définitif: **Hystérectomie**
- → mais souvent patientes jeunes désireuses de grossesses

# Conclusion

- Le cancer du col de l’utérus:  pathologie évitable et détectable précocement grâce au dépistage.
- Le dépistage+++: ↘️↘️ incidence
- forte association avec le virus HPV, principal agent impliqué dans la carcinogenèse.
- Les lésions malpighiennes sont les plus fréquentes
- Le dépistage repose principalement sur l’examen cytologique (frottis cervicoutérin), qui doit être réalisé dans de bonnes conditions pour garantir sa fiabilité.
- Le Test HPV est  pratiqué mais pas encore généralisé dans notre contexte.
- La prise en charge des anomalies cytologiques suit les recommandations du système Bethesda, en lien avec la classification histologique des lésions.