

Item 297 – UE 9 – Tumeurs du col utérin

Hélène-Marie Plouhinec, Catherine Genestie
Relecture : Philippe Morice

- I. Prérequis
- II. Cancer du col de l'utérus

Objectifs pédagogiques du CoPath

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le dépistage, le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

I. Prérequis

Le col utérin comporte deux parties anatomiques : l'exocol et l'endocol.

L'exocol est la portion du col visible (en colposcopie) à la partie haute du vagin.

Il est revêtu d'un épithélium malpighien (épithélium pavimenteux stratifié) non kératinisé (fig. 6.1).

L'endocol relie l'orifice externe à l'isthme utérin et est revêtu d'un épithélium glandulaire simple mucosécrétant.

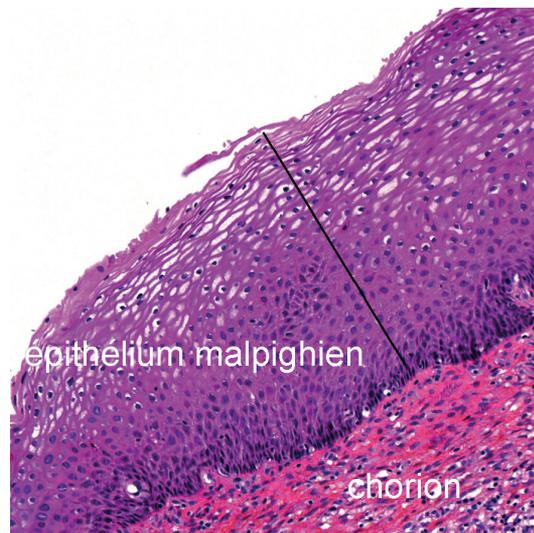


Fig. 6.1. Histologie : épithélium exocervical (malpighien non kératinisant normal).

La zone de jonction est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Cette transition est abrupte. La situation anatomique (topographique) de la zone de jonction entre les deux types d'épithélium peut varier (fig. 6.2).

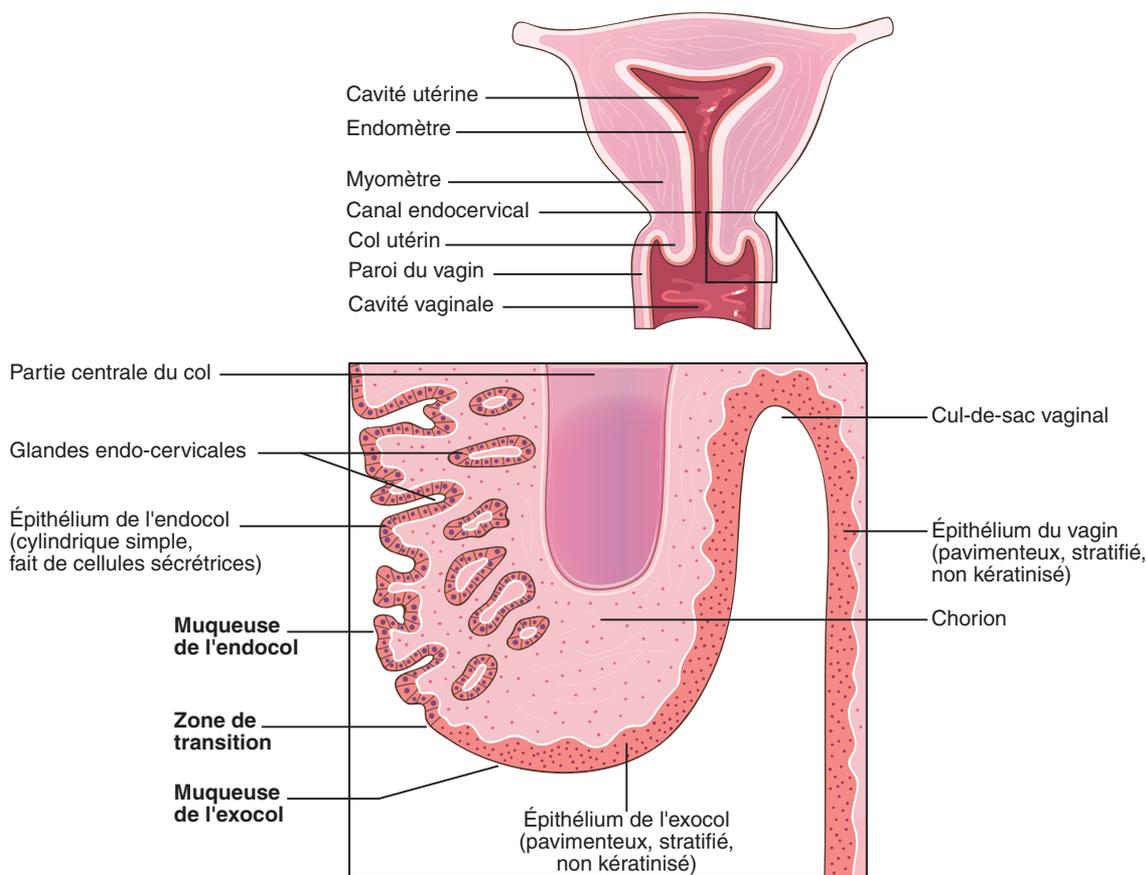


Fig. 6.2. Anatomie et histologie du col de l'utérus.

II. Cancer du col de l'utérus

A. Fréquence, épidémiologie

Le cancer du col de l'utérus a le douzième rang en fréquence en France (incidence d'environ 3 000 nouveaux cas par an, avec un pic d'incidence vers 50 ans, mortalité d'environ 1 100 cas par an).

L'incidence en France est en baisse grâce au dépistage et au traitement des lésions précancéreuses.

B. Types histologiques

Les cancers du col sont :

- le plus souvent des carcinomes épidermoïdes (75–90 %);
- plus rarement des adénocarcinomes (environ 10–25 %).

C. Cancérogenèse, lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col sont liées dans la majorité des cas à la persistance d'une infection par un papillomavirus humain (HPV potentiellement oncogène ou dit « à haut risque », surtout HPV 16 ou 18).

L'infection à HPV est une maladie sexuellement transmissible très fréquente, le plus souvent transitoire. C'est la persistance d'une infection à HPV « à haut risque » qui est associée à un risque de développer une lésion de néoplasie intra-épithéliale. On utilisait anciennement le terme de dysplasie de l'épithélium malpighien.

L'infection et la persistance virale se font préférentiellement au niveau de la zone de jonction. En cas de néoplasie intra-épithéliale, les lésions les plus sévères sont au niveau de la jonction.

Pour le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions de néoplasie intra-épithéliale, la jonction doit être vue et prélevée +++.

D. Évolution des lésions – Histoire naturelle

L'ancienne classification de l'OMS (2003) distinguait trois grades de gravité croissante de CIN (néoplasie intra-épithéliale cervicale) en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et histologiques (CIN 1/CIN 2/CIN 3). La nouvelle classification de l'OMS 2014 ne distingue plus que deux grades : les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL, correspondant aux anciennes CIN 1) et les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL, correspondant aux anciennes CIN 2 et 3).

L'évolution de ces lésions précancéreuses peut se faire vers l'aggravation et l'apparition d'un cancer (carcinome épidermoïde). Cette évolution des lésions est lente (dix ans) et n'est pas inéluctable (tableau 6.1).

Tableau 6.1. Évolution des lésions de CIN.

	Régression	Persistance	Évolution vers CIN supérieure	Risque cancer infiltrant
CIN 1	60 %	30 %	10 %	1 %
CIN 2	40 %	30 %	20 %	5 %
CIN 3	30 %	> 60 %		> 12 %

E. Terminologies

- Koilocytes : cellules dont l'aspect est évocateur d'une infection à HPV. Elles peuvent se voir principalement sur frottis et sur biopsies (fig. 6.3 et 6.4).
- Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL pour « low grade squamous intra-epithelial lesions ») : altérations morphologiques témoignant de l'infection par de l'HPV, montrant une prolifération des cellules du tiers inférieur du revêtement malpighien avec ou sans koilocytes.
- Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL pour « high grade squamous intra-epithelial lesions ») : lésions précancéreuses du col de l'utérus, présentant un potentiel non négligeable de développement d'un cancer invasif, montrant une prolifération des cellules sur plus de 1/3 de la hauteur du revêtement malpighien (fig. 6.5). En pratique, la distinction entre CIN 2 et CIN 3 n'a plus d'intérêt, sauf chez les femmes jeunes où un diagnostic de CIN 2 peut faire discuter de sursoir à la conisation pour préserver des complications liées à un col court pendant la grossesse.

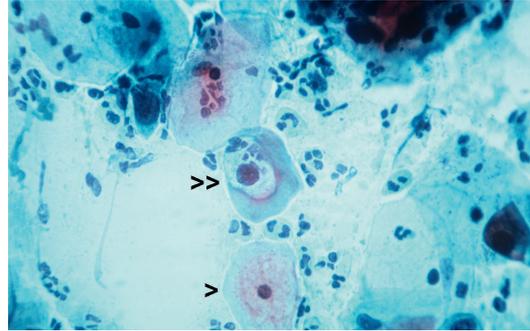


Fig. 6.3. Frottis cervico-utérin (cytologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (cellule normale [flèche], koïlocyte [double flèche] avec clarification périnucléaire du cytoplasme).

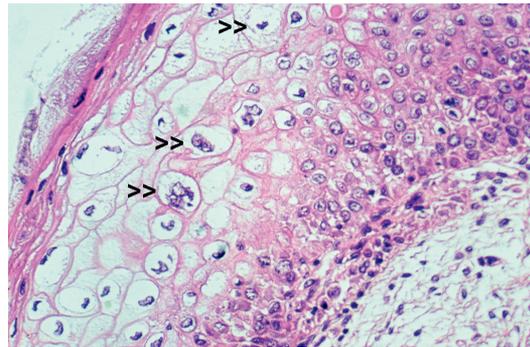


Fig. 6.4. Biopsie (histologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (clarification périnucléaire du cytoplasme et parfois binucléation [doubles flèches]).

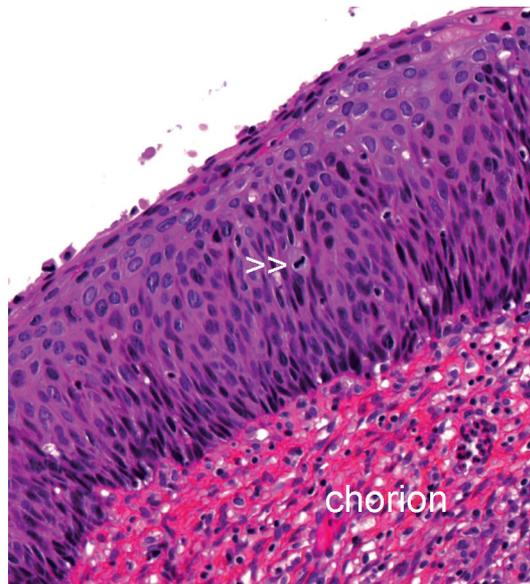


Fig. 6.5. Histologie : épithélium exocervical avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) : anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale (double flèche : mitose).

- Néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN), dysplasie épithéliale : anciennes dénominations, synonymes de néoplasie intra-épithéliale.
 - Carcinome micro-invasif (au niveau du col) : la classification de l'OMS distingue le « carcinome invasif diagnostiqué uniquement par microscopie », où le foyer infiltrant ne dépasse pas 5 mm en profondeur ou 7 mm en largeur (fig. 6.6).
 - Carcinome invasif (au niveau du col) : dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent de plus de 5 mm en profondeur (ou de plus de 7 mm en largeur).
- Les terminologies utilisées pour les résultats de frottis ou biopsies sont désormais partiellement les mêmes.

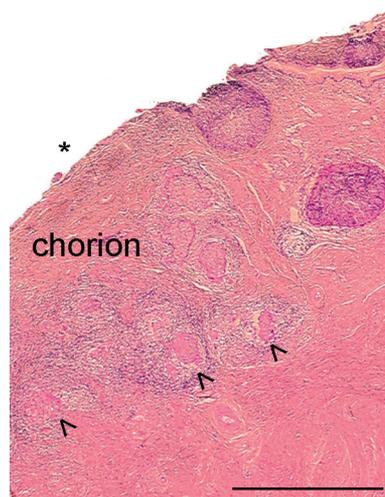


Fig. 6.6. Histologie, foyer de carcinome micro-invasif (flèches), * = surface de l'exocol, le trait représente l'échelle (1 mm).

La zone infiltrante mesure donc moins de 5 mm de profondeur et moins de 7 mm de largeur.

1. Terminologie pour les frottis cervico-utérins (cytologie)

On utilise la terminologie du système de Bethesda (2014).

- LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.
- HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.
- ASC-US (*atypical squamous cells of unknown significance*), atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée.
- ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*), atypies de cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

2. Terminologie utilisée pour les biopsies du col ou pièces opératoires (conisation/hystérectomie totale) (histologie)

- LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade **histologique**, anciennement néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN 1) ou dysplasie légère.
- HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade **histologique**, anciennement néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 et 3 (CIN 2 et 3) ou dysplasies modérées et sévères.

3. Critères morphologiques des lésions intra-épithéliales (classification de l'OMS 2014)

- LSIL : anomalies architecturales et cytologiques du tiers inférieur de l'épithélium, respect de la membrane basale, ± koilocytes.
- HSIL : anomalies architecturales et cytologiques sur plus d'un tiers de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale.

4. Correspondance cytologie/histologie

Il n'y a pas de correspondance stricte entre la cytologie et l'histologie.

L'histologie est plus fiable +++.

La cytologie est un dépistage ou « screening », on recherche des cellules de morphologie particulière.

- ASC-US : correspond à des lésions non néoplasiques dans 80 % des cas, à du LSIL dans 10–15 % des cas, à du HSIL (haut grade) dans environ 5 % des cas.
- ASC-H : correspond dans 40 % des cas à des lésions HSIL (haut grade).

F. Lésions précancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement

Le **dépistage** des néoplasies intra-épithéliales cervicales ou du cancer se fait par cytologie (frottis cervico-utérin).

Le **diagnostic** des lésions malpighiennes intra-épithéliales ou de cancer se fait par histologie (biopsies/ conisation diagnostique).

1. Dépistage par cytologie (frottis conventionnel/frottis en milieu liquide)

En France, un dépistage national est fait par frottis cervico-utérin (FCU).

Les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) sont : la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les trois ans après deux FCU normaux à un an d'intervalle, chez les femmes de 25 à 65 ans. En pratique, le dépistage est débuté au début de l'activité sexuelle.

Il existe deux types de FCU :

- le frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou) : on utilise une spatule ou une brosse qui permet de prélever à la fois l'exocol et l'endocol. Le matériel prélevé est étalé sur une lame de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement (vaporisation d'un fixateur directement sur la lame) ;
- le frottis en milieu liquide (appelé aussi frottis monocouche) : le prélèvement est fait avec un outil adapté (brosse) qui permet de prélever à la fois l'exocol et l'endocol. Le matériel prélevé est mis en suspension dans le flacon qui contient le liquide de conservation. Cette technique permet de faire une recherche d'HPV de haut risque sur le prélèvement si besoin.

La lecture des FCU s'effectue par les anatomopathologistes (ou screening par les cyto-techniciens habilités avec validation du résultat et du compte rendu final par un médecin anatomopathologiste). Les résultats doivent être rédigés selon la terminologie du système Bethesda 2014.

Système de Bethesda 2014

- Type de frottis : étalement ou en phase liquide monocouche.
- Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV haut risque a été réalisée.

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant pour l'évaluation.
- Non satisfaisant pour l'évaluation (hémorragique, mal étalé...).

Interprétation/résultat

Négatif pour la lésion malpighienne intra-épithéliale ou maligne

- Aspects non néoplasiques (métaplasies, atrophie, grossesse...).
- Modifications cellulaires réactionnelles (liées à l'inflammation, l'irradiation, le DIU...).
- Micro-organismes (*Trichomonas*, mycose, *Actinomyces*, *Gardnerella*...).
- Autres (présence de cellules endométriales chez une femme âgée de 45 ans ou plus).

Anomalies des cellules épithéliales

Malpighiennes

- ASC (atypies des cellules malpighiennes) :
 - ASC-US (*atypical squamous cells of unknown significance*);
 - ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*).
- LSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade).
- HSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) \pm présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif/carcinome épidermoïde.
- Carcinome épidermoïde.

Glandulaires

- Atypies des cellules glandulaires (AGC) endocervicales, endométriales ou sans autre précision.
- Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie endocervicale ou sans autre précision.
- Adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS).
- Adénocarcinome.

2. Diagnostic et principes de traitement des lésions précancéreuses du col utérin

a. Diagnostic

En cas de frottis anormal, les différentes options diagnostiques seules ou associées sont les suivantes :

- un contrôle par FCU;
- les techniques de détection des HPV oncogènes : la PCR et la capture d'hybrides sont les deux techniques les plus utilisées;
- une colposcopie avec biopsies et examen anatomopathologique des biopsies.

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie.

Il y a trois temps à la colposcopie :

- un temps d'examen sans préparation ;
- un temps d'examen après application d'acide acétique (les zones malpighiennes anormales deviennent blanches) ;
- et un temps après application de lugol (les zones malpighiennes anormales ne sont pas colorées en brun par le lugol et sont donc dites iodo-négatives).

La colposcopie est considérée comme satisfaisante si la jonction est vue, et non satisfaisante quand elle n'est pas vue +++.

Les biopsies sont dirigées sur les zones blanches ou iodo-négatives et sur la jonction, avec demande d'examen anatomopathologique pour diagnostic.

b. Options thérapeutiques

Les options thérapeutiques des lésions précancéreuses peuvent être :

- une destruction locale en utilisant la vaporisation laser (pour les lésions de néoplasie malpighienne intra-épithéliale de bas grade [LSIL]) ;
- la conisation (fig. 6.7) : résection du col de l'utérus avec examen anatomopathologique de la pièce. La hauteur de la conisation sera guidée par l'examen colposcopique (situation de la zone de jonction) et la présence ou non d'anomalies glandulaires. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible, mais avec des limites saines.



Fig. 6.7. Aspect macroscopique d'une pièce de conisation, orientée par un fil (flèche) (* = endocol).

c. Recommandations devant une cytologie anormale

De manière générale, après un frottis anormal (au minimum ASC-US) :

- à l'issue d'un résultat de test HPV négatif, une cytologie est recommandée à 3 ans ;
- à l'issue d'un résultat de double immunomarquage négatif, une cytologie est recommandée à 12 mois ;
- à l'issue d'un résultat de cytologie normale (effectuée après la cytologie anormale initiale), une cytologie est recommandée à 12 mois ;
- à l'issue d'un résultat de test HPV (tout type de génotype haut risque) positif ou de double immunomarquage positif ou de cytologie anormale (effectuée après la cytologie anormale initiale), une colposcopie est recommandée avec prélèvement biopsique si une anomalie est identifiée.

N.B. : le double immunomarquage est une technique réalisée sur frottis en milieu liquide recherchant la présence de cellules malpighiennes avec marquage nucléaire par l'anti-Ki67 (marqueur de prolifération) et marquage cytoplasmique par l'anti-p16 (marqueur indirect d'infection à HPV).

Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypies des cellules malpighiennes de signification non déterminée (ASC-US) (fig. 6.8)

Un frottis positif signifie la présence d'anomalies des cellules épithéliales dans la terminologie du système de Bethesda (au moins ASC-US).

Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) (fig. 6.9)

Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) (fig. 6.10)

Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) (fig. 6.11)

Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires

Le système de Bethesda 2014 distingue parmi les anomalies des cellules glandulaires :

- les atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision) ;
- les atypies des cellules glandulaires ou endocervicales évoquant une néoplasie ;

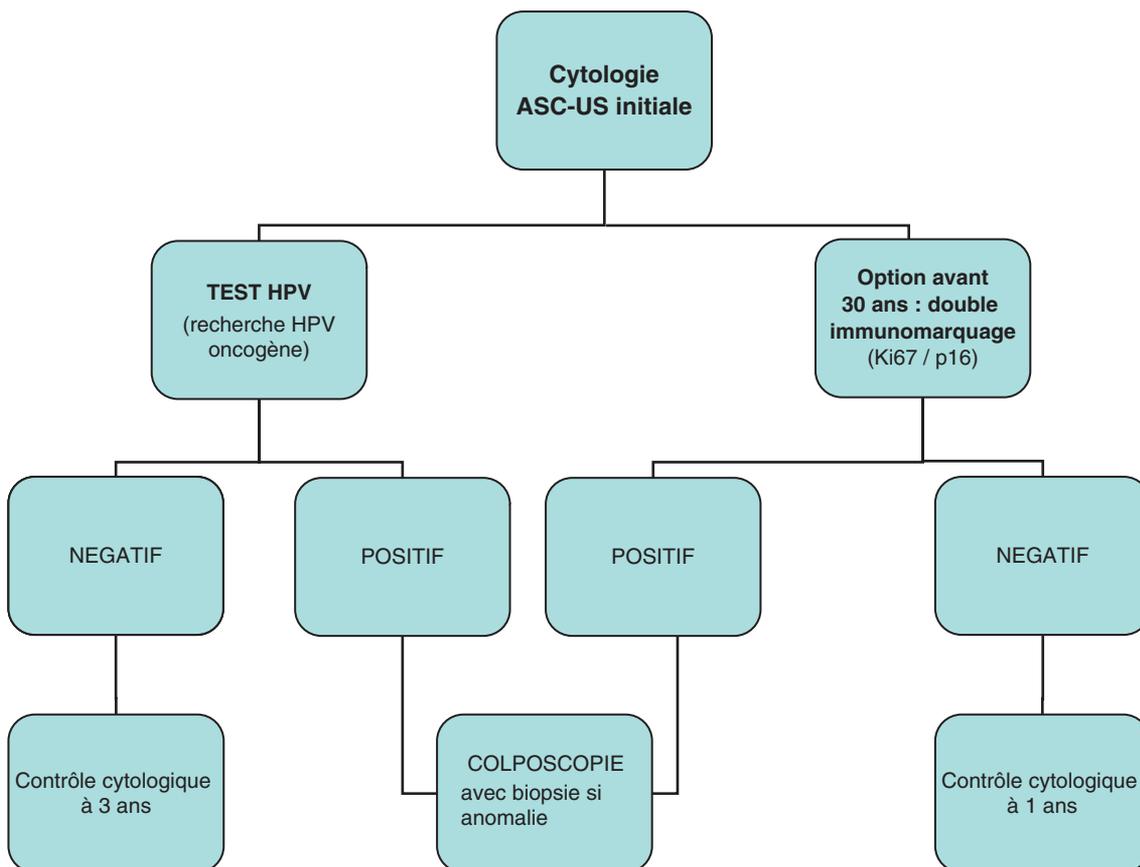


Fig. 6.8. Conduite diagnostique en cas de frottis avec ASC-US.

Source : INCa, Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations INCa, décembre 2016.

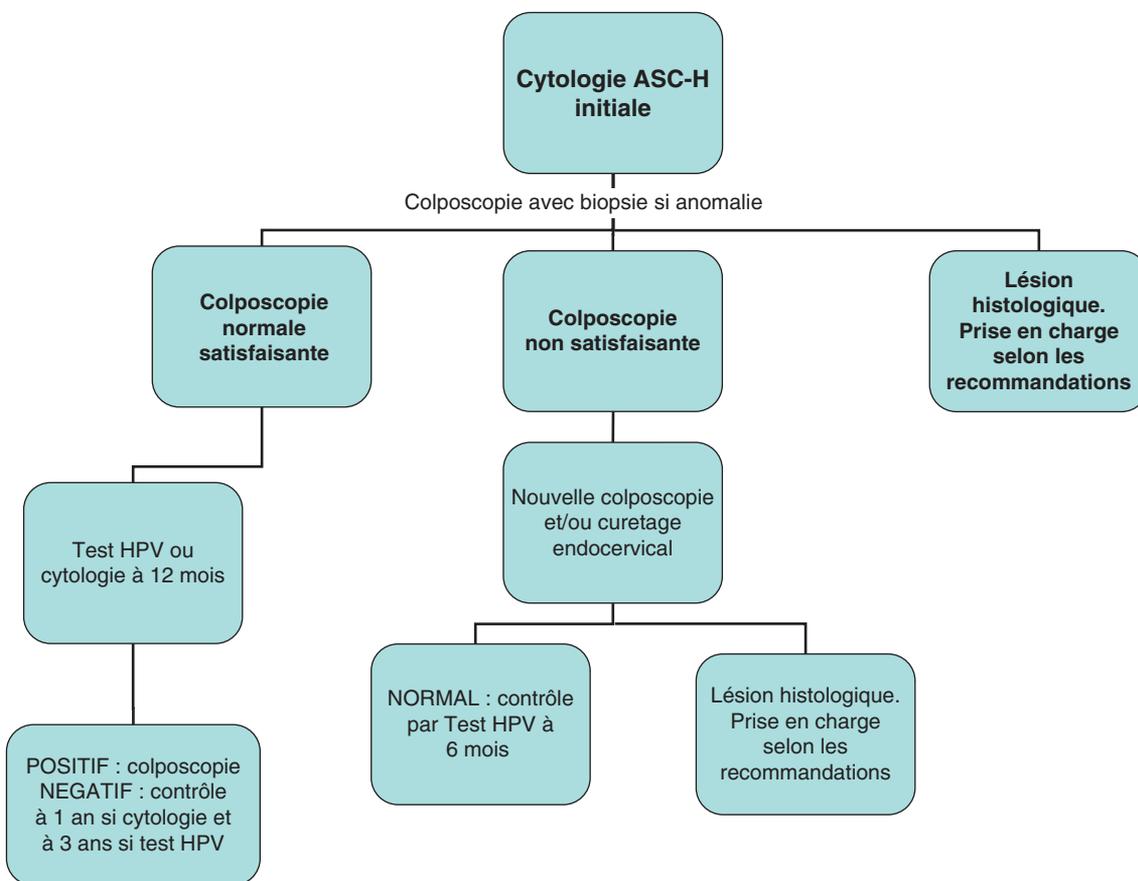


Fig. 6.9. Conduite diagnostique en cas de frottis avec ASC-H.

Source : INCa, Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations INCa, décembre 2016.

- l'adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS);
- les adénocarcinomes : endocervical, endométrial, extra-utérin ou d'origine non précisée.

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée. Si de plus les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

G. Lésions cancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement

Il y a deux cas de figure, il s'agit soit :

- d'un cancer asymptomatique découvert par dépistage (frottis anormal/diagnostic sur biopsies ou sur pièce de conisation);
- d'un cancer symptomatique. Le frottis n'a plus d'intérêt à ce stade +++.

Le diagnostic repose alors sur les biopsies du col avec examen anatomopathologique.

1. Examen anatomopathologique d'une pièce de conisation

Le compte rendu anatomopathologique devra comprendre les items suivants :

- type histologique des lésions : lésion malpighienne intra-épithéliale (bas/haut grade), carcinome épidermoïde, adénocarcinome, tumeur mixte (adénosquameuse), autre type histologique;