

LES TUMEURS DU COL DE L'UTERUS

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 3

FACULTE DE MEDECINE

Département de Médecine

LABORATOIRE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CHU Dr BENBADIS

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MODULE DE GYNECOLOGIE

5^{ème} ANNEE DE MEDECINE

2015/2016

LES TUMEURS DU COL DE L'UTERUS

LES TUMEURS DU COL DE L'UTERUS

PLAN

- I. Rappel anatomique
- II. Inflammation et tumeurs bénignes
 - A. Les cervicites
 - B. Les tumeurs bénignes du col
 - C. Les dystrophies
- III. Les tumeurs malignes du col de l'utérus
 - A. Introduction
 - B. Epidémiologie
 - C. Circonstances de découvertes
 - D. Dépistage
 1. Les Frottis cervico-vaginaux
 2. La colposcopie
 3. La biopsie dirigée
 - E. Classification anatomo-pathologique (oms 2002)
 1. Les tumeurs épithéliales
 - a) Carcinome intra épithélial
 - b) Carcinome micro invasifs (ia)
 - c) Carcinome épidermoïde invasif
 - d) Les formes particulières
 - e) Les adénocarcinomes
 - Adénocarcinome in-situ
 - Adénocarcinome invasif
 - Le carcinome muco-épidermoïde (adéno-squameux)
 - Le carcinome adénoïde kystique
 - Le carcinoïde
 - 2) Les tumeurs non épithéliales
 - a) Le léiomyosarcome
 - b) Le rhabdomyosarcome
 - c) Le mélanome malin
 3. Les tumeurs secondaires
 - F. Extension du cancer du col de l'utérus
 - G. Pronostic
 - H. Prévention

LES TUMEURS DU COL DE L'UTERUS

LES OBJECTIFS DU COURS.

- Avoir des notions épidémiologiques sur le cancer du col.
- Connaître le moyen de dépistage et son intérêt par le diagnostic des lésions pré néoplasiques.
- Connaître les cancers les plus fréquents de la classification OMS du cancer du col de l'utérus
- Avoir des notions sur le pronostic et la prévention.

I. RAPPEL ANATOMIQUE :

Le col de l'utérus constitue la partie la plus basse de l'utérus et se projette dans la partie haute du vagin. De forme cylindrique il mesure 2,5 à 3cm de long chez la nullipare et il est plus long chez la multipare.

Histologiquement : la muqueuse cervicale et tapissée par 02 types d'épithélium :

- Un épithélium malpighien non kératinisé au niveau de l'exocol.
- Un épithélium glandulaire, constitué de cellules cylindriques muco-sécrétantes au niveau de l'endocol. Des structures glandulaires bordées de cellules cylindriques claires muco-sécrétantes sont observées dans le chorion sous-jacent.
- Ces 02 épithéliums s'affrontent au niveau de la zone de jonction exo-endocol (jonction pavimento-cylindrique).

C'est à ce niveau que vont survenir les lésions précancéreuses en raison des phénomènes de métaplasies fréquentes à cet endroit.

II. INFLAMMATIONS ET TUMEURS BENIGNES.

A. **Les cervicites aiguës ou colpites :** d'origine bactérienne, parasitaire mais également traumatique, physique ou chimique.
Se traduisent par une congestion avec exsudation et ulcération.

B. Les tumeurs bénignes du col :

1. **Les papillomes :** apparaissent comme des végétations exophytique, grêles, tapissées par un épithélium hyperacanthosique.
2. **Les condylomes :** lésion papillomateuse virale (HPV)
Ce sont des digitations, tapissées par des cellules larges à noyaux réguliers et vacuolisés, avec hyperacanthose et hyperkératose.
3. **Les polypes :** ce sont surtout les endocervicales qui donnent un aspect polypoïde.

C. **Les dystrophies :** peuvent être endo ou exo cervicales ;

III. TUMEURS MALIGNES DU COL DE L'UTERUS.

A. **INTRODUCTION :** le cancer du col de l'utérus est une pathologie importante et fréquente. En fait c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques pelviens. L'incidence du cancer du col augmente à partir de 30 ans. Il concerne principalement les femmes entre 34 et 45 ans.

B. EPIDEMIOLOGIE

1. Incidence

C'est le 2ème cancer féminin mondial concernant l'incidence et le 1^{er} concernant la mortalité.

Il existe une grande inégalité de répartition selon les pays au bénéfice des pays industrialisés.

En France il est le 8^{ème} concernant l'incidence et le 15^{ème} concernant la mortalité.

2. Histoire de la maladie :

- Infection sexuellement transmissible (IST) d'évolution lente, met en général plus de quinze ans à se développer.
- 45 génotypes de HPV peuvent infecter la sphère ano-génitale ;
- Parmi ceux-ci, 8 génotypes (par ordre de fréquence : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) sont impliqués dans presque 90 % des cancers du col utérin. Les génotypes 16 et 18 sont responsables de 70,7 % des cancers du col utérin.
- Développement au niveau de la jonction endo-exocol.

3. Facteurs de risques :

- **Origine virale** : papilloma virus humains, génome HPV₁₆ (le plus incriminé) HPV₁₈
- **cofacteurs de la carcinogénèse** :
- **Les facteurs environnementaux ou exogènes** :
 - Contraceptif (multiplie le risque par 2 à 5 fois, surtout si la durée de l'imprégnation dépasse 05 ans).
 - Les autres IST.
 - Alimentation.
 - Le tabagisme : Rôle immunodépresseur surtout s'il est associé à l'HPV (16,18 les plus incriminés)
 - Niveau socioéconomique : La prévalence augmente pour les classes socioéconomiques défavorisées.
- **Les facteurs endogènes** :
 - Les lésions précancéreuses : Les dysplasies, qui sont asymptomatiques.
 - Déficits immunitaires.
- **Facteurs de risques d'infection** :
 - L'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuel au cours de la vie,

C. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

- Le plus souvent ce sont des métrorragies spontanées, d'abondance et de durée variable (selon le volume tumoral) parfois discrètes post coïtal.
- Un frottis cervical qui revient positif dans le cadre d'un dépistage.

D. DEPISTAGES DU CANCER DU COL :

Il repose sur le diagnostic des dysplasies.

1. Frottis cervico-vaginal (FCV).

C'est un geste simple qui permet le dépistage de masse, il est pratiqué chez toutes les femmes de 25 ans à 65 ans ayant une activité sexuelle.

Sa périodicité : tous les 02 ou 03 ans après 2 FCV négatifs faits à un an d'intervalle.

Le même rythme doit être maintenu En cas de traitement substitutif de la ménopause,

a) Technique : Il existe 02 types de FCV :

➤ **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 ou d'un spray de laque contenant du glycol, pulvérisé à 20 cm de distance de 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.

Le diagnostic par le frottis en mono couche augmente de plus 50% le nombre de lésions de bas grade détecté et d'environ 20% celui de haut grade.

b) Interprétation : les résultats doivent être exprimés avec la classification de Bethesda 2001 :

1. Frottis normal
2. Frottis inflammatoire
3. Présence éventuelle d'agents pathogènes type Trichomonas, Candida
4. Anomalie des cellules malpighiennes :
 - ASC (atypies des cellules malpighiennes)
 - ASC-US : présence de cellules atypique de signification indéterminée
 - ASC-H: atypie des cellules malpighiennes ne permettent pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.
 - LSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade
 - HSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
 - Présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif/carcinome épidermoïde.

LES TUMEURS DU COL DE L'UTERUS

c) Options diagnostiques

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

1. **ASC-US :**
 - un contrôle par FCV.
2. **ASC-H, LSIL, HSIL :**
 - Recherche des HPV oncogènes
 - une colposcopie avec biopsies et examen anatomopathologique des biopsies, seulement en cas de lésion suspectes.

La colposcopie

A pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie. Elle se fait en 03 temps :

1. Un temps d'examen sans préparation.
2. Un temps d'examen après application d'acide acétique (les zones malpighiennes anormales deviennent blanches).
3. 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.

« **La cytologie alerte, la colposcopie localise et la biopsie confirme.** »

d) Résultats Ana-path :

La dénomination actuelle utilisée est CIN / néoplasies cervicales intra-épithéliales : cervical epithelial neoplasia.

La notion de CIN exprime l'existence d'une progression des lésions depuis la dysplasie légère jusqu'au carcinome in-situ.

Elle fait intervenir la notion d'infection à papilloma virus humain (HPV) dans le développement des cancers génitaux, elle classe les lésions en 02 catégories :

1. Les lésions de bas grades incluant les CIN I.
2. Les lésions de hauts grades incluant les CIN II et III.
 - CIN 1 (néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1), anciennement dysplasie légère, se traduit par :
 - Une hyperplasie des cellules des couches profondes de l'épithélium sans dépasser le 1/3 inférieur.
 - Une augmentation du volume des noyaux.
 - La présence de quelques mitoses.
 - CIN 2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2, anciennement dysplasie modérée :
 - L'hyperplasie atteint la ½ ou les 2/3 de l'épithélium.
 - Les cellules anormales sont refoulées en surface.
 - Les mitoses sont plus nombreuses avec anisocytose et anisocaryose.

LES TUMEURS DU COL DE L'UTERUS

- CIN 3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3, anciennement dysplasie sévère ou carcinome in situ :
 - Les anomalies intéressent toute la hauteur de l'épithélium.
 - L'assise basale est respectée.

La progression des différents stades de dysplasie peut soit régresser spontanément, soit se stabiliser, soit s'aggraver. L'aboutissement ultime étant le cancer invasif par rupture de la membrane basale.

E. CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU CANCER DU COL (OMS 2002) :

1. LES TUMEURS EPITHELIALES :

a) CARCINOME INTA EPITHELIAL (IN-SITU) :

Pas de traduction clinique ou macroscopique, il est de découverte fortuite (au cours d'un FCV).

- **Microscopie :** Le carcinome in-situ, possède tous les caractères cytologiques du carcinome invasif, mais reste localisé au niveau de l'épithélium, sans dépasser la membrane basale.

Le siège de prédilection est la jonction exo-endocol.

Le ACIS possède des limites latérales tranchées dites en « coup de hache », il se traduit par :

- Une désorganisation de l'ensemble des assises épithéliales.
- Une augmentation de la densité cellulaire.
- Une basophilie cytoplasmique.
- Une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique.
- Un polymorphisme avec anomalies nucléaires.
- De nombreuses mitoses, souvent anormales.
- Une absence de maturité.

➤ **Evolution :**

- Sans traitement l'évolution se fait vers le carcinome invasif après plusieurs années.
- Sous traitement l'évolution se fait vers la guérison totale.
- En cas d'exérèse incomplète ou de localisations multifocales les récurrences se voient dans 10% des cas.

b) LE CARCINOME MICRO INVASIF (Ia) : Se traduit par une effraction de la membrane avec envahissement de la partie adjacente du chorion.

c) LE CARCINOME EPIDERMOÏDE INVASIF :

Il représente 90 à 95% des tumeurs malignes du corps utérin.

➤ **Macroscopie :** Se présente sous forme de végétations friables, ou d'ulcération déformant ou amputant une lèvre cervicale ou les contours du col utérin.

Il existe également des formes infiltrantes, qui naissent dans le canal endocervical, donnant une induration au col.

LES TUMEURS DU COL DE L'UTERUS

➤ **Histologie** : Il reproduit plus ou moins parfaitement un épithélium malpighien et peut être bien, moyennement ou peu différencié.
Les éléments cellulaires se disposent en travées, en lobules, en cordons anastomotiques ou restent isolés. Ils évoluent vers la formation de kératine et réalisent des globes cornés.
Le stroma est fibro-inflammatoire.

➤ **Classification** : En fonction de la maturation cornée et de la taille des cellules néoplasiques, l'OMS propose 03 types de carcinomes épidermoïdes dont la structure détermine le pronostic.

Par ordre de gravité croissante :

- Le carcinome kératinisant à grandes cellules.
- Le carcinome non kératinisant à grandes cellules : le plus fréquent identique au précédent mais sans maturation cornée.
- Le carcinome non kératinisant à petites cellules : appelé également carcinome indifférencié.

d) LES FORMES PARTICULIERES :

➤ **Carcinome épidermoïde à cellules claires** : Riche en glycogène.

➤ **Carcinome à cellules fusiformes** : Peut être confondu avec un sarcome.

Le diagnostic différentiel repose sur les techniques d'immuno-marquages (cytokératine).

➤ **Carcinome verruqueux** : Variété rare de carcinome kératinisant. C'est une tumeur exophytique en « choux-fleurs ».

e) LES ADENOCARCINOMES :

➤ **Adénocarcinome in-situ** :

Sa fréquence est difficile à préciser en raison de la localisation haute souvent inaccessible à la biopsie. Il est souvent associé à une infection virale HPV.

- **Histologie** : 02 types endométrioïde et entéroïde.
- **Les traitements** : Soit conisation soit hystérectomie simple.

➤ **Adénocarcinome invasif** :

Prend naissance au niveau de la muqueuse cylindrique endocervicale ou des glandes cervicales muco-sécrétantes.

L'adénocarcinome primitif du col représente 5 à 6% des cancers du col, s'observe au même âge que le carcinome épidermoïde infiltrant (45-55 ans)

Il présente habituellement une structure glandulaire avec des degrés de différenciations variable : **peu différencié, moyennement différencié, bien différencié.**

➤ **Les carcinomes muco-épidermoïdes (adéno-squameux)** :

Association d'éléments d'adénocarcinome et de carcinome épidermoïde.

Les 02 types cellulaires sont tumoraux. Les cellules cylindriques contiennent souvent de la mucine.

➤ **Les carcinomes adénoïdes kystiques (cylindrôme)** :

➤ **Les carcinoïdes du col utérin** : Ils sont exceptionnels.

LES TUMEURS DU COL DE L'UTERUS

2. LES TUMEURS NON-EPITHELIALES : Sont rares.

a) **Le léiomyosarcome** : Tumeur maligne du muscle lisse, elle est rare et survient chez les femmes entre 30 et 60 ans.

Elle est constituée de cellules polymorphes, allongées groupées en nappes ou en faisceaux entrecroisés. Les irrégularités et les mitoses sont nombreuses.

b) **Le rhabdomyosarcome** : Tumeur hautement maligne.

c) **Le mélanome malin** : Tumeur exceptionnelle.

3. **LES TUMEURS SECONDAIRES** : Métastases partir du corps de l'utérus, vessie, rectum ou encore sein, rein, estomac...

F. EXTENSION DU CANCER DU COL DE L'UTERUS :

L'extension locale se fait en profondeur vers l'endocol, vers les culs de sacs vaginaux, puis le vagin ; Latéralement vers les paramètres, en avant vers la vessie, en arrière vers le rectum.

L'essaimage ganglionnaire est précoce car c'est une tumeur lymphophile : 15% dans le stade T₁, 30% T₂, et 50% T₃.

G. PRONOSTIC :

Le pronostic est fonction de plusieurs facteurs : type histologique, volume de la tumeur, profondeur de l'infiltration et atteinte ganglionnaire.

Le taux de survie est de 71% à 5 ans tout stade confondu après ajustement en fonction de l'âge.

H. PREVENTION :

Pour le cancer du col la prévention primaire réside dans le traitement des dysplasies modérées, sévères et du carcinome in situ.

La prévention secondaire par dépistage individuel ou de masse avec FCV selon les critères de la conférence du consensus de Lille (1990) est vivement recommandée de 25 à 65 ans avec des frottis cervicaux tous les 03 ans.

PROFILAXIE VACCINALE: Ne remplace en aucun le dépistage. Il existe actuellement 2 vaccins :

Le GARDASIL, qui est quadrivalent, dirigé contre l'HPV 6, 11, 16, 18.

Le CERVARIX dirigé contre L'HPV 16 et 18.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent chez les jeunes filles de 11 ans avec un rattrapage possible chez celles de 12-23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

III. BIBLIOGRAPHIE

1- Riethdorf S, Riethdorf L, Milde-Langosch K, Park TW, Löning T. Differences in HPV 16- and HPV 18 E6/E7 oncogene expression between in situ and invasive adenocarcinomas of the cervix uteri. Virchows Arch 2000;437(5):491-500.

LES TUMEURS DU COL DE L'UTERUS

- 2- Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003;9(5):348-59
- 3- Rouzier R, Legoff S. Cancer du col de l'utérus. In: EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), eds. *Traité de médecine Akos 2007*: 3-1250.
- 4- Monsonego J. Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer. Paris, 2006.
- 5- Item 297 (ex item 147) – Tumeurs du col utérin. Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013