

Chapitre 2

Introduction à la Néoplasie Cervicale Intraépithéliale (CIN)

- Les cancers épidermoïdes invasifs du col sont précédés d'une longue période de la maladie à l'état préinvasif, appelée néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN).
- La CIN peut être classée en grades 1, 2 et 3 en fonction de la proportion de l'épaisseur de l'épithélium constituée de cellules matures et différenciées.
- Dans les CIN les plus graves (grades 2 et 3), l'épithélium est constitué de cellules indifférenciées sur une plus grande proportion de son épaisseur.
- L'infection persistante par un ou plusieurs sous-types oncogéniques des virus du papillome humain (HPV) est une cause nécessaire à l'apparition de la néoplasie cervicale.
- La plupart des anomalies du col provoquées par l'infection à HPV évoluent rarement vers une CIN de haut grade ou vers un cancer du col.
- La plupart des CIN de bas grade régressent en peu de temps ou n'évoluent pas vers des lésions de haut grade.
- Les CIN de haut grade ont une plus forte probabilité d'évolution vers un cancer invasif.
- L'adénocarcinome *in situ* (AIS) désigne la lésion précurseur débutant à partir de l'épithélium cylindrique. Dans un à deux tiers des cas, l'AIS peut être associé à une CIN.

Les cancers du col sont généralement précédés d'une longue période de la maladie à l'état préinvasif qui se manifeste au plan microscopique par un spectre d'événements allant de l'atypie cellulaire aux différents degrés de dysplasie ou de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) avant d'évoluer finalement vers un carcinome invasif. Il est important de bien connaître l'étiologie, la physiopathologie et l'histoire naturelle de la CIN, afin de posséder des bases solides permettant de procéder à l'examen visuel et au diagnostic colposcopique de ces lésions, et de comprendre les principes de leur traitement. Ce chapitre décrit l'évolution des systèmes de classification des précurseurs du cancer épidermoïde du col, les bases cytologiques et histologiques de leur diagnostic, ainsi que leur histoire naturelle en terme de taux de régression, de persistance et de progression. Ce

chapitre décrit également les lésions précancéreuses débutant à partir de l'épithélium cylindrique cervical, couramment appelées lésions glandulaires.

Terminologie Histologique

Le concept des précurseurs du cancer du col date de la fin du dix-neuvième siècle quand on a identifié des modifications épithéliales atypiques non-invasives dans des échantillons tissulaires adjacents aux cancers invasifs (William, 1888). Le terme de carcinome *in situ* (CIS) fut introduit en 1932 pour désigner ces lésions dans lesquelles les cellules cancéreuses indifférenciées affectaient toute l'épaisseur de l'épithélium sans rupture de la membrane basale (Broders, 1932). Par la suite, on rapporta une association entre CIS et cancer du col invasif. Le terme dysplasie fut introduit à la fin des années 1950 pour désigner l'atypie épithéliale du

col, stade intermédiaire entre l'épithélium normal et le CIS (Reagan *et al.*, 1953). Plus tard, on classa les dysplasies en trois groupes - légère, modérée et sévère - en fonction de la proportion de l'épaisseur de l'épithélium comportant des cellules atypiques. Ainsi, pendant plusieurs années, on a classé les lésions précancéreuses du col en utilisant la nomenclature des dysplasies et des CIS, comme c'est encore le cas aujourd'hui dans de nombreux pays en développement

Ce système de classification séparant dysplasie et CIS, est cependant apparu de plus en plus arbitraire suite aux résultats d'un certain nombre d'études de suivi des femmes souffrant de telles lésions du col. En effet, lors de ces études, on a observé dans certains cas, une régression de la dysplasie, dans d'autres, sa persistance, et dans d'autres encore, une évolution vers le CIS. On a ainsi mis en évidence une corrélation directe entre l'évolution de la maladie et le grade histologique. Ce sont ces observations qui sont à l'origine du concept d'un processus de la maladie unique et continu, au cours duquel l'épithélium normal évolue vers des lésions épithéliales précurseurs et enfin vers un cancer invasif. C'est également à partir de ces observations que le terme de néoplasie cervicale

intraépithéliale (CIN) fut introduit en 1968, afin de représenter l'éventail complet des atypies cellulaires confinées à l'épithélium. On a aussi distingué trois grades de CIN (Richart 1968). La CIN 1 correspondait à une dysplasie légère, la CIN 2 à une dysplasie modérée, et la CIN 3 correspondait à la fois à une dysplasie sévère et à un CIS.

Dans les années 1980, on a su de mieux en mieux identifier des changements pathologiques tels que l'atypie koilocytique ou condylomateuse associées avec l'infection à HPV. Les koilocytes sont des cellules atypiques présentant dans leur cytoplasme une cavitation périnucléaire ou un halo qui traduisent les changements cytopathologiques liés à l'infection HPV. Suite à ces observations, on a établi un système de classification histologique simplifié basé sur seulement deux grades de la maladie. Ainsi, en 1990, la terminologie histologique proposée était la suivante : la CIN de bas grade regroupait des anomalies du genre atypie koilocytique et CIN 1, tandis que la CIN de haut grade regroupait les CIN 2 et 3. Les lésions de haut grade étaient alors considérées comme les véritables précurseurs du cancer invasif (Richart 1990).

Tableau 2.1 : Corrélation entre les terminologies dysplasie/carcinome *in situ*, néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) et la terminologie Bethesda

Terminologie Dysplasie	Terminologie CIN initiale	Terminologie CIN modifiée	Terminologie Bethesda (LIE) (1991)
Normal	Normal	Normal	Limites normales
Atypie	koilocytose, condylome plan, sans modification de l'épithélium	CIN de bas grade	Modifications cellulaires bénignes (infection ou réparation) ASCUS/AGUS LIEBG
Dysplasie légère ou dyskariose légère	CIN 1	CIN de bas grade	LIEBG
Dysplasie modérée ou dyskaryose modérée	CIN 2	CIN de haut grade	LIEHG
Dysplasie sévère ou dyskaryose sévère	CIN 3	CIN de haut grade	LIEHG
Carcinome <i>in situ</i>	CIN 3	CIN de haut grade	LIEHG
Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif

CIN : néoplasie cervicale intraépithéliale ; LIEBG : lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade ; LIEHG : lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade ; ASCUS (pour atypical squamous cells of undetermined significance) : atypies cellulaires épidermoïdes de signification indéterminée ; AGUS (pour atypical glandular cells of undetermined significance) : atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée

Terminologie Cytologique

En 1988, le National Cancer Institute des Etats-Unis a réuni un groupe de travail afin de proposer un nouveau schéma de classement des données cytologiques du col (NCI workshop report, 1989 ; Solomon, 1989 ; Kurman *et al.*, 1991) que l'on a appelé nomenclature Bethesda ("Bethesda system" ou TBS) suite aux recommandations émises par ces experts et aux corrections apportées lors de la réunion d'un second groupe de travail en 1991 (NCI workshop report, 1992). La principale particularité du TBS réside dans la création de la terminologie "lésion intraépithéliale épidermoïde" (LIE) avec deux niveaux de gravité : lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG) et de haut grade (LIEHG). La classification TBS regroupe dans la catégorie LIEBG, les lésions condylomateuses planes (HPV) et les CIN de bas grade (CIN 1). Les CIN plus évoluées comme les CIN 2 et 3 appartiennent à la catégorie LIEHG. On emploie à dessein le terme "lésion" afin d'insister sur le fait que toute modification morphologique à partir de laquelle est établi un diagnostic, ne reflète pas forcément un processus néoplasique.

Bien qu'il ait été conçu pour l'enregistrement des données cytologiques, le TBS est également employé pour le compte rendu des résultats d'histopathologie. Cette nomenclature est surtout utilisée en Amérique du Nord. Le Tableau 2.1 présente la corrélation entre la nomenclature dysplasie/carcinome *in situ* et les différents degrés de CIN, ainsi qu'avec la nomenclature TBS. Dans ce manuel, nous utilisons la terminologie CIN pour désigner les différents stades des lésions épidermoïdes précancéreuses du col.

Le TBS a été réévalué et quelques corrections lui ont été apportées en 2001, lors d'un atelier de travail convoqué par le National Cancer Institute, USA, et cosponsorisé par 44 associations professionnelles représentant plus de 20 pays (Solomon *et al.*, 2002). Le Tableau 2.2 résume les différentes catégories

Tableau 2.2 : Système Bethesda 2001 : catégories répertoriées

Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité
Anomalies épithéliales cellulaires
Cellules épidermoïdes (malpighiennes ou pavimenteuses)
Cellules épidermoïdes atypiques (ASC pour atypical squamous cells)
'de signification indéterminée' (ASC-US)
'ne peut exclure une LIEHG' (ASC-H)
Lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade (LIEBG)
Lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade (LIEHG)
Carcinome épidermoïde
Cellules glandulaires
Cellules glandulaires atypiques (AGC pour atypical glandular cells) (préciser endocervicales, endométriales, ou non spécifiées autrement)
Cellules glandulaires atypiques, tendance néoplasique (préciser endocervicales, ou non spécifiées autrement)
Adénocarcinome endocervical <i>in situ</i> (AIS)
Adénocarcinome
Autres (liste non exhaustive)
Cellules endométriales chez une femme de plus de 40 ans

répertoriées par la terminologie Bethesda 2001.

Caractéristiques cliniques des CIN

Il n'existe pas de symptômes spécifiques ou de caractéristiques cliniques particulières indiquant la présence d'une CIN. Cependant, bon nombre de ces lésions blanchissent lors de l'application d'une solution

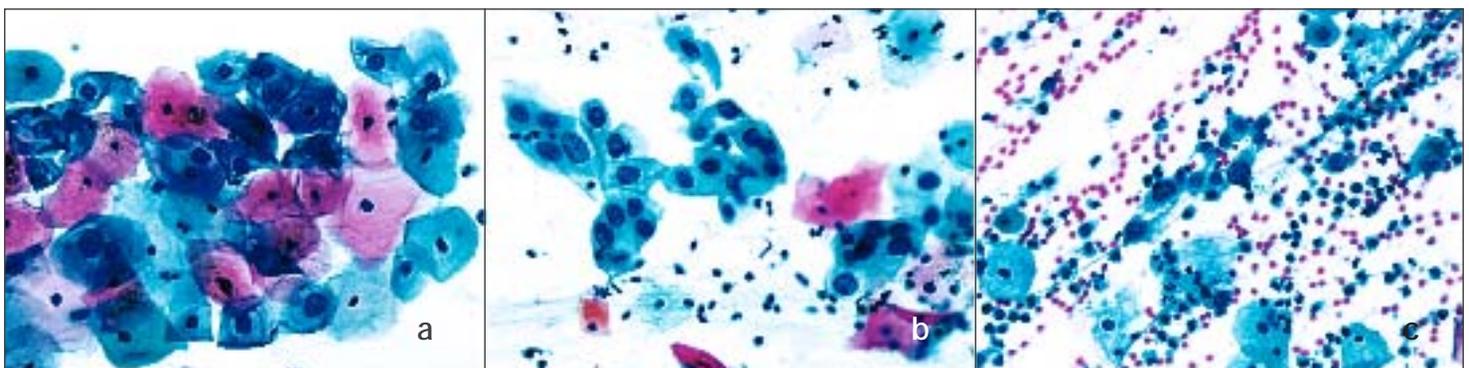


FIGURE 2.1 : Aspect cytologique des (a) CIN 1, (b) CIN 2, (c) CIN 3 (x20)

d'acide acétique de 3 à 5%, et sont iodo-négatives lors de l'application du soluté iodé de Lugol. En effet, l'épithélium des CIN ne contient pas de glycogène ou très peu.

Diagnostic et classification des CIN par cytologie

L'examen microscopique des cellules cervicales sur un frottis coloré par la technique de Papanicolaou permet d'identifier les CIN. Mais les préparations cytologiques autorisent uniquement l'étude des modifications cellulaires individuelles en vue d'établir un diagnostic de CIN avec une classification cytologique du grade de la lésion, tandis que l'examen histologique de tous les tissus permet d'analyser plusieurs autres caractéristiques.

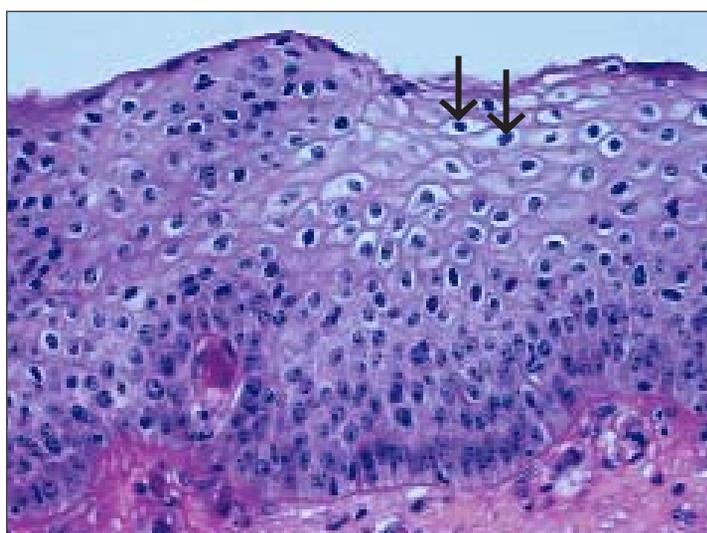


FIGURE 2.2 : Histologie d'une CIN 1 : Les cellules dysplasiques sont confinées au tiers inférieur de l'épithélium. Les koilocytes indiqués par les flèches sont surtout observés dans les couches supérieures de l'épithélium (x20)

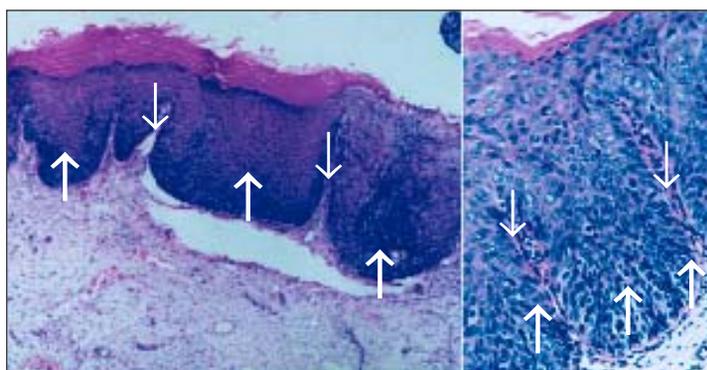


FIGURE 2.3 : Histologie d'une CIN 2 : Les cellules atypiques s'observent essentiellement dans les deux tiers inférieurs de l'épithélium. Les grosses flèches signalent les assises épithéliales. Les petites flèches indiquent les capillaires qui s'étirent dans les papilles stromales

Il est souvent difficile d'établir le diagnostic cytologique d'une CIN en s'appuyant sur les modifications nucléaires et cytoplasmiques (Figure 2.1).

L'augmentation de volume du noyau accompagnée d'une variation de sa taille et de sa forme d'une cellule à l'autre est une caractéristique courante des cellules dysplasiques (Figure 2.1). L'augmentation de l'intensité de la coloration nucléaire (hyperchromatisme) constitue un autre aspect marquant de la dysplasie. De plus, les cellules dysplasiques présentent toujours une distribution irrégulière de la chromatine en amas. Il est rare d'observer des figures mitotiques et des nucléoles apparents sur des frottis cytologiques normaux. Des anomalies nucléaires qui affectent les cellules superficielles ou intermédiaires sont le signe d'une CIN de bas grade, tandis que des anomalies nucléaires affectant les cellules basales et parabasales traduisent la présence d'une CIN de haut grade. On définit le degré de CIN essentiellement d'après la quantité de cytoplasme par rapport à la taille du noyau (rapport nucléo-cytoplasmique) (Figure 2.1). Plus le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé, plus le degré de gravité de la CIN est important. Le plus souvent, un frottis cervical présente des cellules contenant toute une série de modifications, si bien que le cytologiste va être confronté à bon nombre de difficultés et qu'une bonne part de subjectivité entre en jeu lors du compte-rendu des résultats. L'expertise du cytologiste est alors déterminante.

Diagnostic et classification des CIN par histopathologie

S'il est possible de suspecter une CIN lors d'une colposcopie ou d'un examen cytologique grâce au test de Papanicolaou, seul l'examen histopathologique d'une biopsie cervicale ou d'une pièce d'exérèse permet d'établir un diagnostic définitif de CIN. Sur un échantillon de tissu cervical, on ne peut juger de la présence ou non d'une CIN et de son degré de sévérité, qu'en fonction de critères histologiques ayant trait à la différenciation, à la maturation, à la stratification des cellules et aux anomalies nucléaires. On détermine le grade de la CIN d'après la proportion de l'épaisseur de l'épithélium présentant des signes de maturation et de différenciation cellulaire. Ainsi, pour les grades les plus élevés, l'épithélium est généralement constitué de cellules indifférenciées sur une plus grande proportion de son épaisseur, avec seulement une fine couche de cellules différenciées matures en surface.

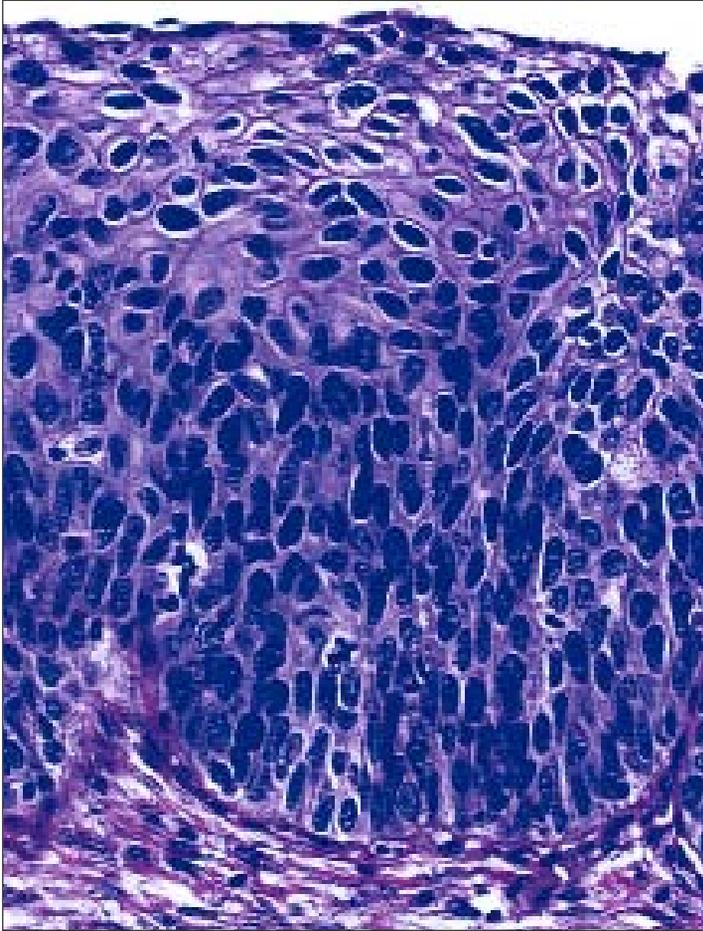


FIGURE 2.4 : Histologie d'une CIN 3 : La dysplasie concerne également le tiers supérieur de l'épithélium en plus des deux tiers inférieurs. Noter la perte de polarité des cellules (x40)

Pour poser un diagnostic, on tiendra compte des anomalies nucléaires telles qu'un noyau plus volumineux, un rapport nucléo-cytoplasmique plus important, une intensité accrue de la coloration nucléaire (hyperchromatisme), un polymorphisme nucléaire et une variation de la taille du noyau (anisocaryose). Il existe souvent une forte corrélation entre le degré d'anomalie nucléaire et la proportion d'épithélium montrant des signes de maturation. Dans les cellules en cours de division cellulaire, on observe des figures mitotiques qui sont peu fréquentes dans l'épithélium normal et qui, lorsqu'elles sont présentes, se cantonnent uniquement à la couche parabasale. En revanche, plus la gravité de la CIN s'accroît, plus le nombre de figures mitotiques augmente. Ce phénomène peut s'observer jusque dans les couches superficielles de l'épithélium. Plus la différenciation dans l'épithélium est faible, plus le risque d'observer des figures mitotiques est élevé. Il faut également prendre en compte les configurations anormales des figures mitotiques pour établir le diagnostic définitif.

La CIN 1 se caractérise par une bonne maturation

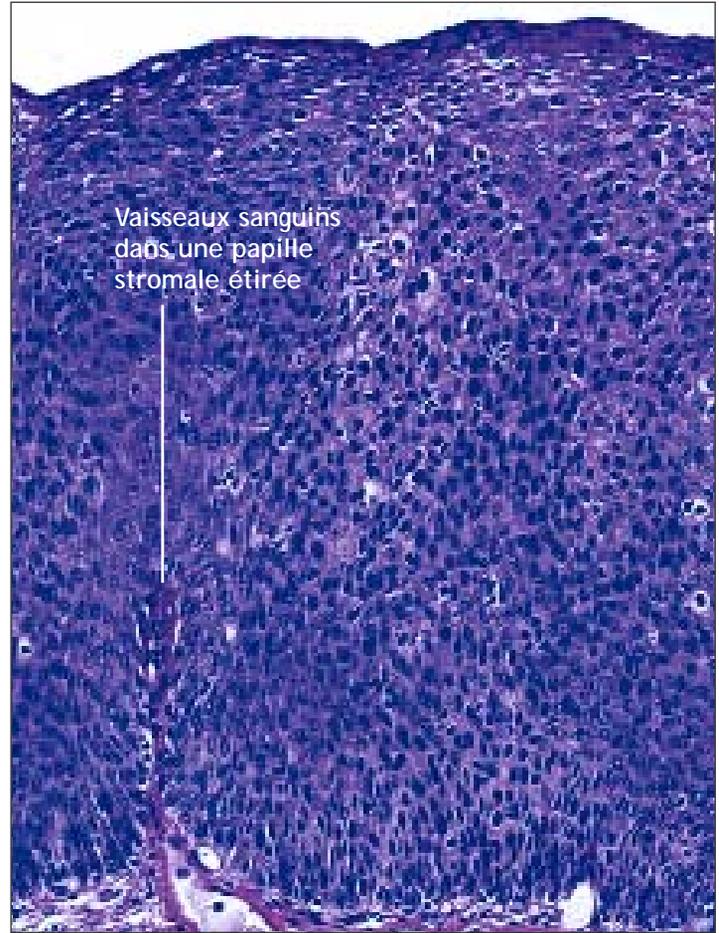


FIGURE 2.5 : Histologie d'une CIN 3 : Les cellules dysplasiques sont réparties dans toute l'épaisseur de l'épithélium avec une perte de la polarité cellulaire (x20)

avec un minimum d'anomalies nucléaires et très peu de figures mitotiques (Figure 2.2). Les cellules indifférenciées sont confinées aux couches les plus profondes de l'épithélium (le tiers inférieur). On y observe des figures mitotiques, mais en très petit nombre. On peut parfois observer des modifications cytopathiques dues à l'infection à HPV sur toute l'épaisseur de l'épithélium (koilocytes).

La CIN 2 se caractérise par des modifications cellulaires dysplasiques confinées, pour la plupart, à la moitié inférieure ou au deux tiers inférieurs de l'épithélium, avec des anomalies plus marquées que pour la CIN 1 (Figure 2.3). On peut observer des figures mitotiques sur toute la moitié inférieure de l'épithélium.

Dans les cas de CIN 3, la différenciation et la stratification sont parfois totalement absentes ou uniquement présentes dans le quart supérieur de l'épithélium qui comporte de nombreuses figures mitotiques (Figures 2.4 et 2.5). On distingue des anomalies nucléaires sur toute l'épaisseur de l'épithélium, et de nombreuses figures mitotiques ont

des configurations anormales.

Une étroite collaboration entre cytologistes, histopathologistes et colposcopistes améliore le compte rendu dans les trois disciplines. Elle facilite notamment la distinction entre les degrés les plus légers de CIN et d'autres états avec lesquels il peut y avoir confusion.

Etiopathogénèse de la néoplasie cervicale

Des études épidémiologiques ont permis l'identification d'un certain nombre de facteurs de risque qui contribuent au développement du cancer du col et de ses précurseurs : l'infection par certains types oncogènes de virus du papillome humain (HPV), la précocité des rapports sexuels, la multiplicité des partenaires sexuels, la multiparité, l'utilisation à long terme d'une contraception orale, le tabagisme, un statut socio-économique faible, l'infection à Chlamydia trachomatis, les déficiences en micronutriments, et une alimentation pauvre en légumes et en fruits (IARC, 1995; Bosch *et al.*, 1995; Schiffman *et al.*, 1996; Walboomers *et al.*, 1999; Franco *et al.*, 1999; Ferenczy & Franco, 2002).

Les types HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 sont fortement associés aux CIN et au cancer invasif (IARC, 1995; Walboomers *et al.*, 1999). On considère qu'une infection persistante avec l'un ou plusieurs d'entre eux est une cause nécessaire à l'apparition de la néoplasie cervicale (IARC, 1995). L'analyse d'ensemble des résultats d'une étude multicentrique cas-témoins conduite par le Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC, 1995) a montré un risque relatif (RR) de cancer du col allant de 17 en Colombie à 156 aux Philippines, avec un RR cumulé de 60 (intervalle de confiance à 95%: 49-73) (Walboomers *et al.*, 1999). L'association avec l'HPV était aussi forte pour le carcinome cellulaire épidermoïde (RR : 62) que pour l'adénocarcinome du col (RR : 51). L'ADN du HPV a été décelé dans 99.7% des 1000 échantillons de biopsies de cancer du col

provenant de 22 pays (Walboomers *et al.*, 1999; Franco *et al.*, 1999). Les types de HPV 16 et 18 sont les principaux génotypes viraux associés au cancer du col partout dans le monde.

Plusieurs études de cohorte ont aussi démontré une forte association entre l'infection persistante à HPV oncogène et un risque élevé de CIN (Koutsky *et al.*, 1992; Ho *et al.*, 1995; Ho *et al.*, 1998; Moscicki *et al.*, 1998; Liaw *et al.*, 1999; Wallin *et al.*, 1999; Moscicki *et al.*, 2001; Woodman *et al.*, 2001; Schlecht *et al.*, 2002)

L'infection HPV se transmet lors des rapports sexuels et les facteurs de risques sont par conséquent étroitement liés au comportement sexuel (par exemple : nombre de partenaires sexuels, précocité des rapports sexuels). Chez la plupart des femmes, l'infection à HPV est passagère. Il existe une bibliographie importante concernant l'histoire naturelle de l'infection à HPV. Bien que la prévalence de cette infection soit variable selon les différentes régions du monde, elle atteint généralement un pic d'environ 20 à 30% parmi les femmes âgées de 20 à 24 ans, pour diminuer ensuite aux alentours de 3 à 10% chez les plus de 30 ans (Herrero *et al.*, 1997a; Herrero *et al.*, 1997b; Sellors *et al.*, 2000). Environ 80% des jeunes femmes infectées par l'HPV ne souffriront que d'une infection passagère qui s'éliminera au bout de 12 à 18 mois (Ho *et al.*, 1998; Franco *et al.*, 1999; Thomas *et al.*, 2000; Liaw *et al.*, 2001)

On pense que l'infection à HPV débute dans les cellules basales ou parabasales de l'épithélium métaplasique. Lorsque l'infection persiste, il peut y avoir intégration du génome viral au génome de la cellule hôte. L'expression des oncoprotéines E6/E7 et la perte du contrôle normal de croissance peuvent alors interrompre le processus normal de différenciation et de maturation de l'épithélium pavimenteux métaplasique immature en épithélium pavimenteux métaplasique mature, entraînant ainsi le développement d'un épithélium dysplasique anormal. Si

Tableau 2.3 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN

Classe de CIN	Régression	Persistance	Evolution vers la CIN 3	Evolution vers le cancer invasif
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	1.5%
CIN 3	32%	56%	-	12%

Tableau 2.4 : Histoire naturelle des LIE - méta analyse portant sur 27000 femmes

Anomalie cytologique de référence	Régression vers la normale au bout de 24 mois	Evolution vers une LIEHG au bout de 24 mois	Evolution vers un cancer invasif au bout de 24 mois
ASCUS	68.2%	7.1%	0.3%
LIEBG	47.4%	20.8%	0.2%
LIEHG	35.0%	23.4% (persistance)	1.4%

rien ne vient interrompre le processus néoplasique, les lésions précoces de bas grade finissent par affecter l'épithélium sur toute son épaisseur. Par la suite, il se peut que la maladie traverse la membrane basale et évolue vers un cancer invasif qui s'étendra aux organes et aux tissus environnants, avant d'affecter ensuite les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour se propager dans les ganglions et les organes distants.

Histoire naturelle des précurseurs du cancer du col

En dépit d'une exposition fréquente aux HPV, les femmes développent rarement une néoplasie cervicale. La plupart des anomalies cervicales provoquées par l'infection à HPV régressent d'elles-mêmes et sont donc peu susceptibles d'évoluer vers une CIN de haut grade ou un cancer du col. L'intervalle de temps relativement long qui s'écoule entre l'infection initiale et la maladie déclarée, suggère l'intervention de plusieurs cofacteurs (par exemple : différences génétiques, influences hormonales, déficiences en micronutriments, tabagisme ou inflammation chronique) pour que la maladie soit évolutive. Ceci pourrait expliquer la régression spontanée des CIN de bas grade chez de nombreuses femmes qui ne sont peut-être pas exposées à ces cofacteurs.

Plusieurs études ont été consacrées à l'histoire naturelle des CIN, en insistant tout particulièrement sur la régression de la maladie, sa persistance et son évolution (McIndoe *et al.*, 1984; Ostor *et al.*, 1993; Mitchell *et al.*, 1994; Melinkow *et al.*, 1998; Holowaty *et al.*, 1999). Ces études ont ainsi démontré que la plupart des CIN de bas grade sont passagères, c'est à dire qu'elles régressent vers la normale en relativement peu de temps ou, du moins, qu'elles n'évoluent pas vers des formes plus graves. En revanche, les CIN de haut grade présentent une plus forte probabilité d'évolution vers un cancer invasif, même si une certaine proportion d'entre elles régressent ou n'évoluent pas. Il semble

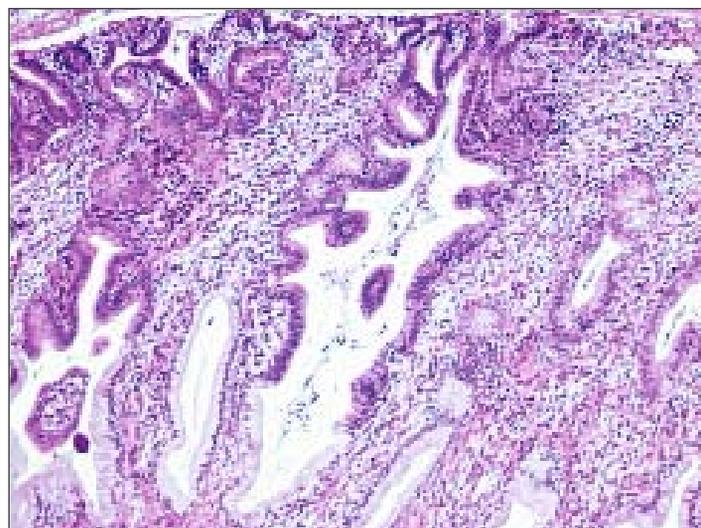


FIGURE 2.6 : Adénocarcinome *in situ*, coexistant avec un épithélium endocervical normal (x10)

qu'il s'écoule en moyenne entre 10 et 20 ans avant que ces lésions précurseurs évoluent vers un cancer invasif.

Des études ont tenté de déterminer les taux de régression, de persistance et d'évolution des CIN. Et même si ces études présentent de nombreuses limites, elles n'en fournissent pas moins un aperçu intéressant du comportement biologique de ces lésions. Le Tableau 2.3 résume les résultats d'une analyse d'ensemble de plusieurs études publiées entre 1950 et 1993 (Ostor *et al.*, 1993). Dans une autre revue bibliographique, les probabilités cumulées de régression, de persistance et d'évolution, pour les différents stades de CIN suivis à la fois d'un point de vue cytologique et histologique, étaient respectivement de 45%, 31% et 23% (Mitchell *et al.*, 1994). Des études de suivi à partir des biopsies de patientes souffrant d'un CIS ont montré des taux d'évolution vers un cancer invasif s'échelonnant entre 29 et 36% (McIndoe *et al.*, 1984). Le Tableau 2.4 présente les résultats d'une méta analyse portant sur 27000 femmes. Ils s'agit des taux moyens pondérés d'évolution vers la LIEHG et le cancer invasif au bout de 24 mois en fonction de l'anomalie cytologique de référence (Melinkow *et al.*, 1998). Holowaty *et al.*

(1999) ont également calculé les risques relatifs (RR) d'évolution et de régression grâce à un suivi sur deux ans des dysplasies modérées et sévères, la dysplasie légère servant de référence. Pour les CIS, les RR étaient de 8.1 en cas de dysplasie modérée et de 22.7 en cas de dysplasie sévère. Pour les cancers invasifs, les RR étaient respectivement de 4.5 et 20.7.

Adénocarcinome *in situ*

On appelle adénocarcinome *in situ* (AIS) une lésion précurseur qui se développe à partir de l'épithélium cylindrique. Dans ce cas, l'épithélium cylindrique est remplacé par un épithélium anormal présentant une perte de polarité, une augmentation de la taille des

cellules et des noyaux, un hyperchromatisme nucléaire, une activité mitotique, une diminution de l'expression de la mucine cytoplasmique, ainsi qu'une stratification cellulaire ou empilement (Figure 2.6). On peut également constater la présence de glandes ramifiées ou bourgeonnantes anormales avec des projections épithéliales papillaires intraluminales ayant perdu leur noyau stromal. On peut subdiviser les AIS en différents types cellulaires : endocervical, endométrioïde, intestinal et mélangé. La majorité des AIS sont décelés dans la zone de remaniement. Dans un à deux tiers des cas, l'AIS peut être associé à une CIN de l'épithélium pavimenteux.