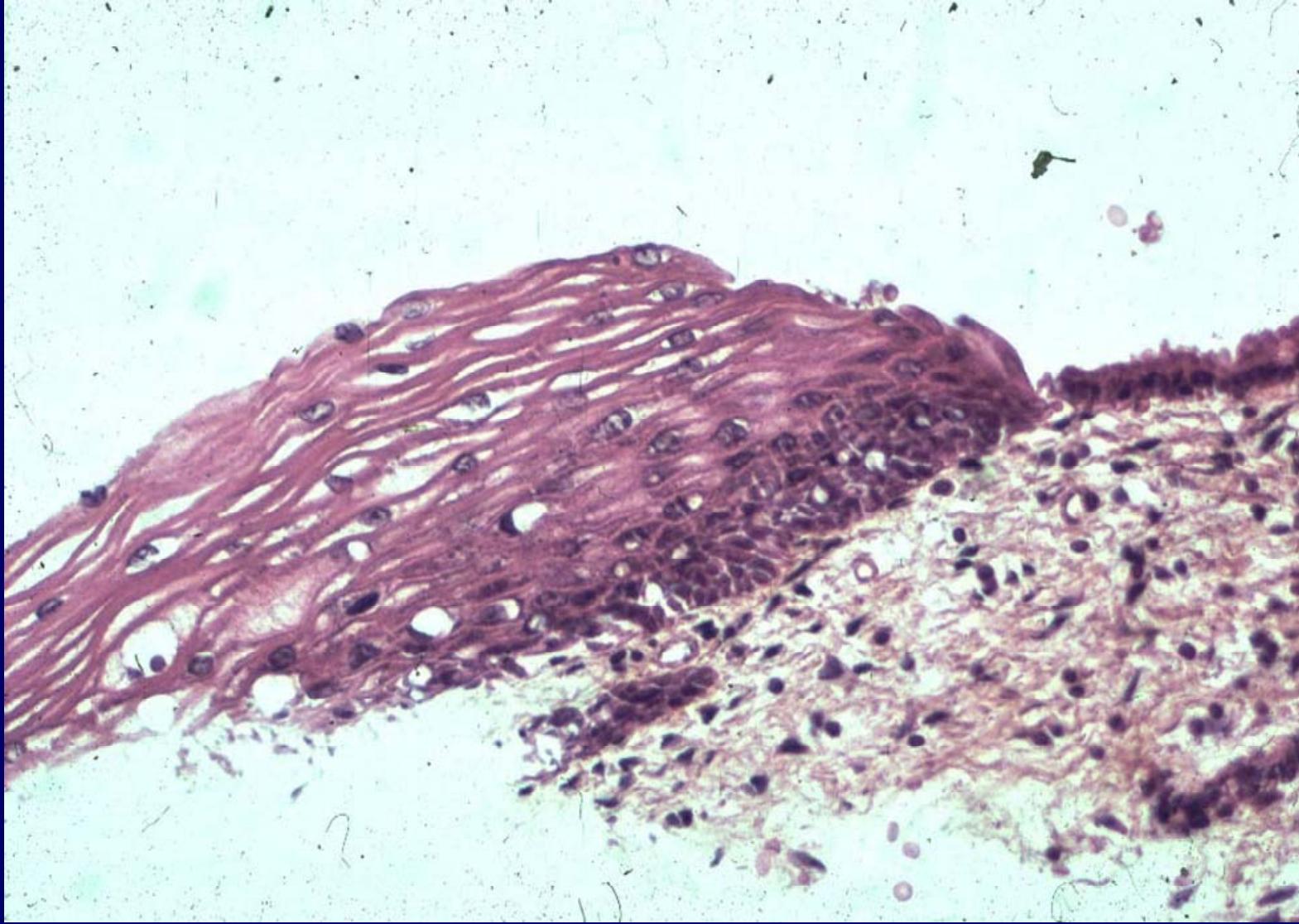


# METAPLASIE

et

# CIN

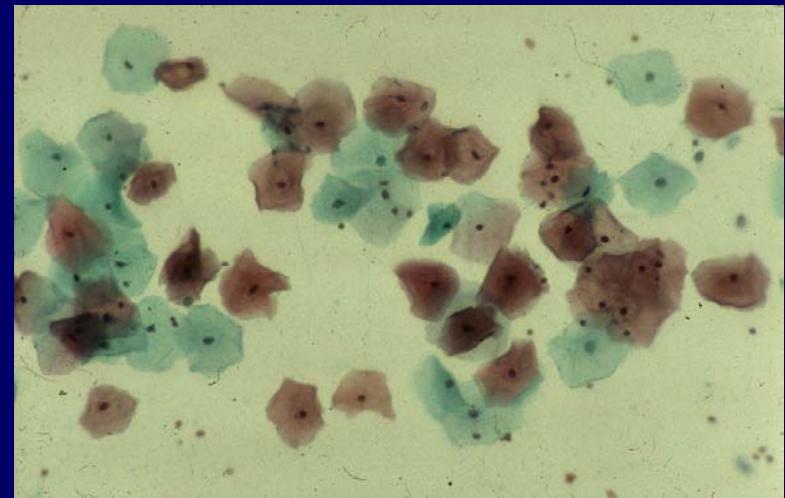
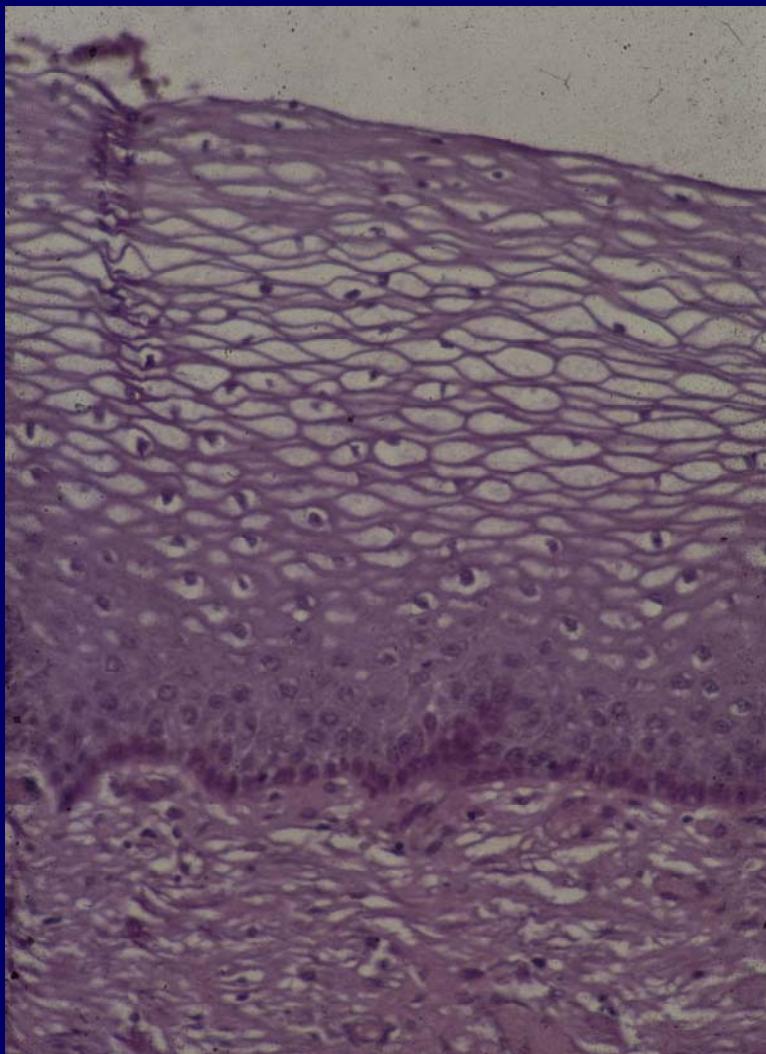
## DIU de COLPOSCOPIE



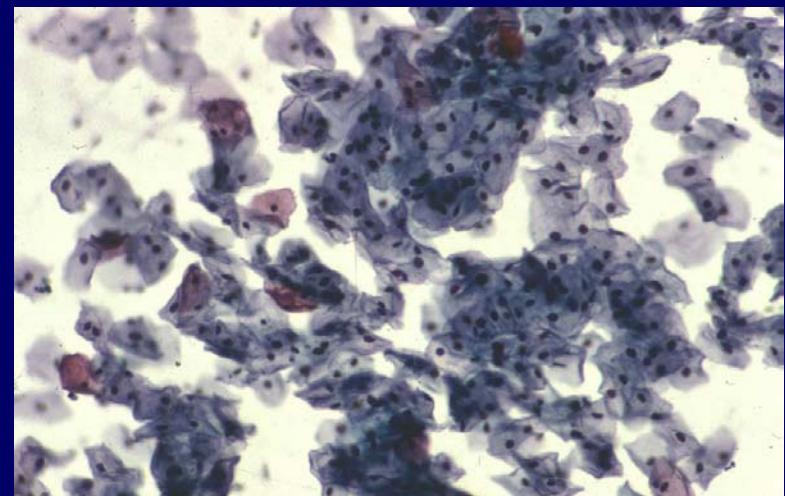
EXOCOL

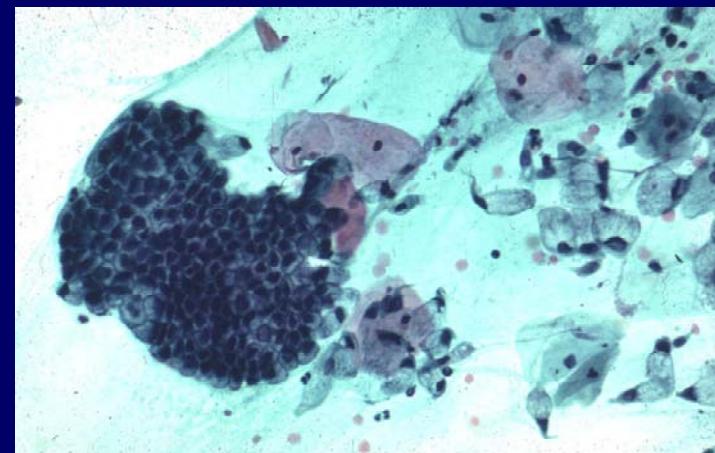
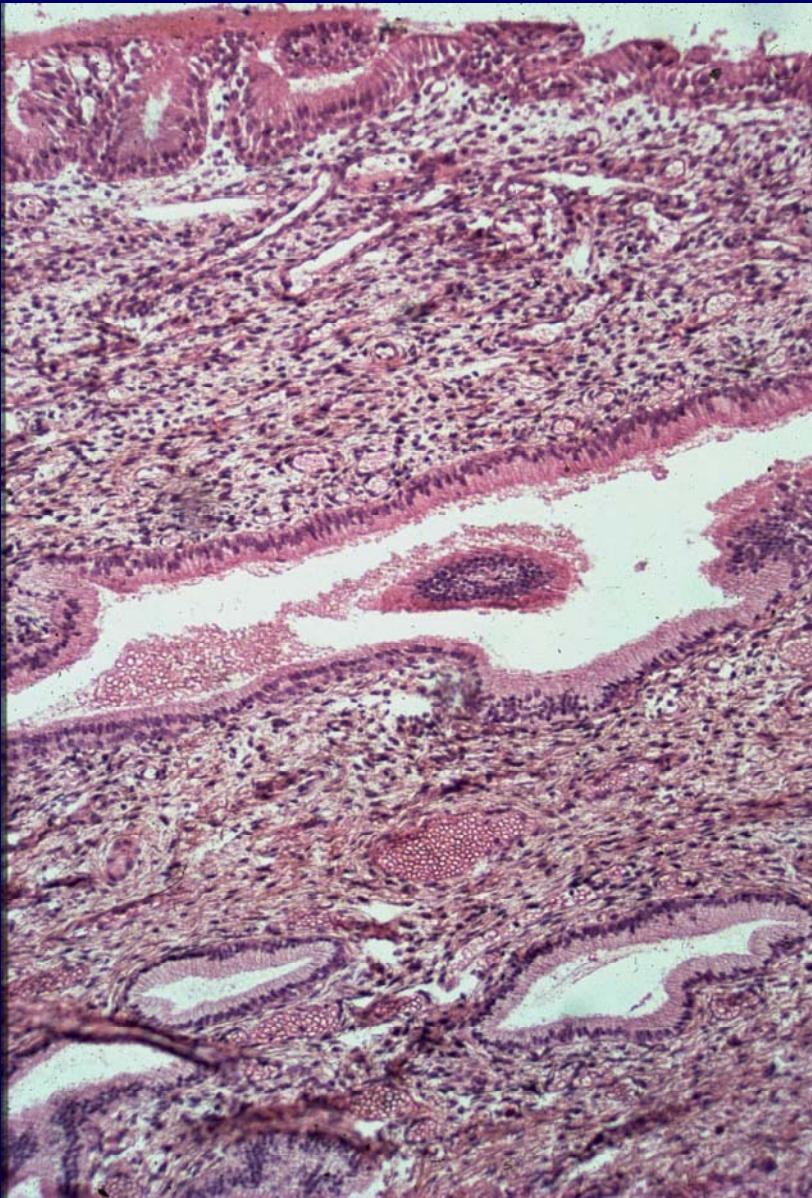
ENDOCOL

1ère partie cycle



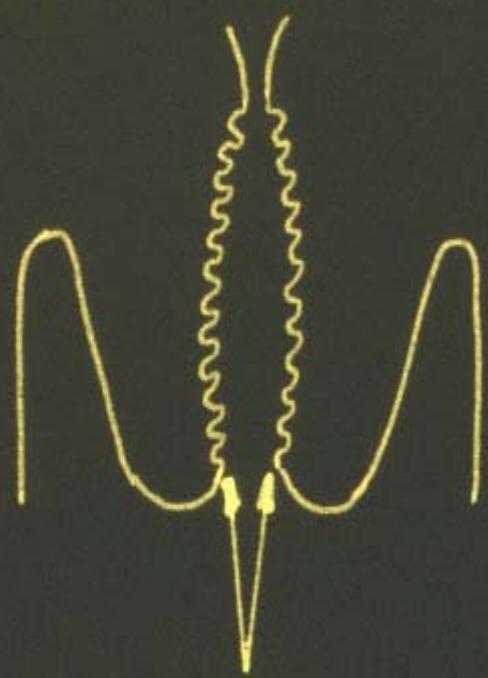
2ème partie cycle



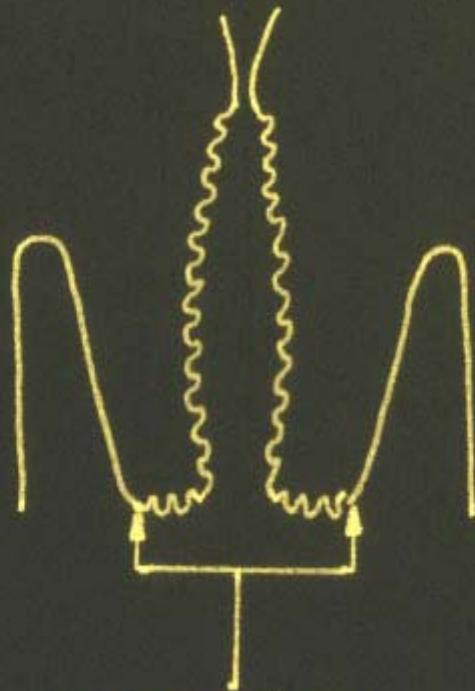


- cellules glandulaires

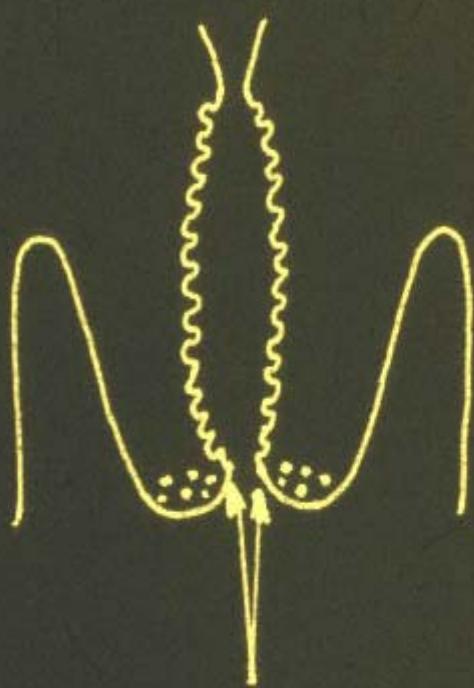
- mucus



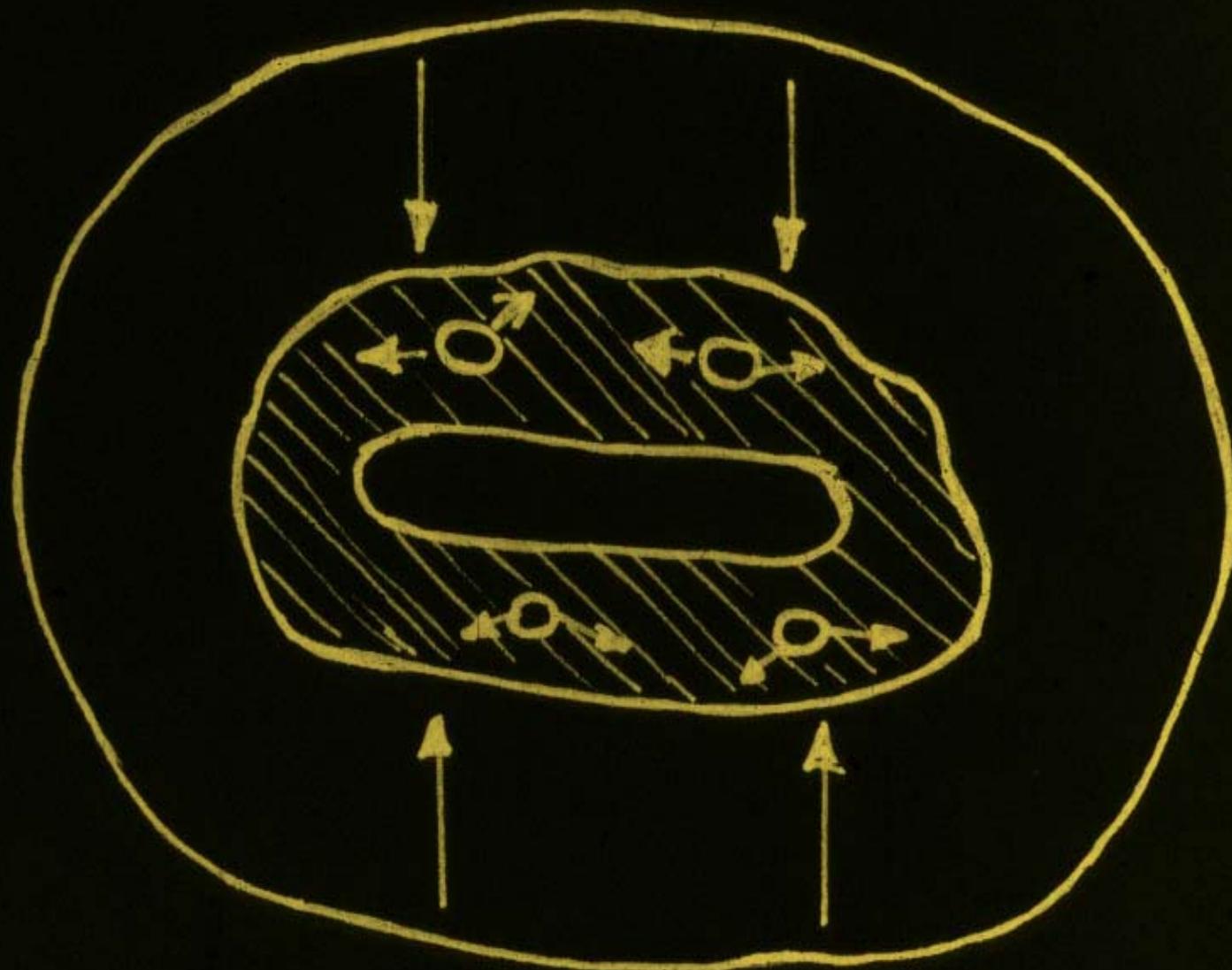
jonction  
originelle



eversion

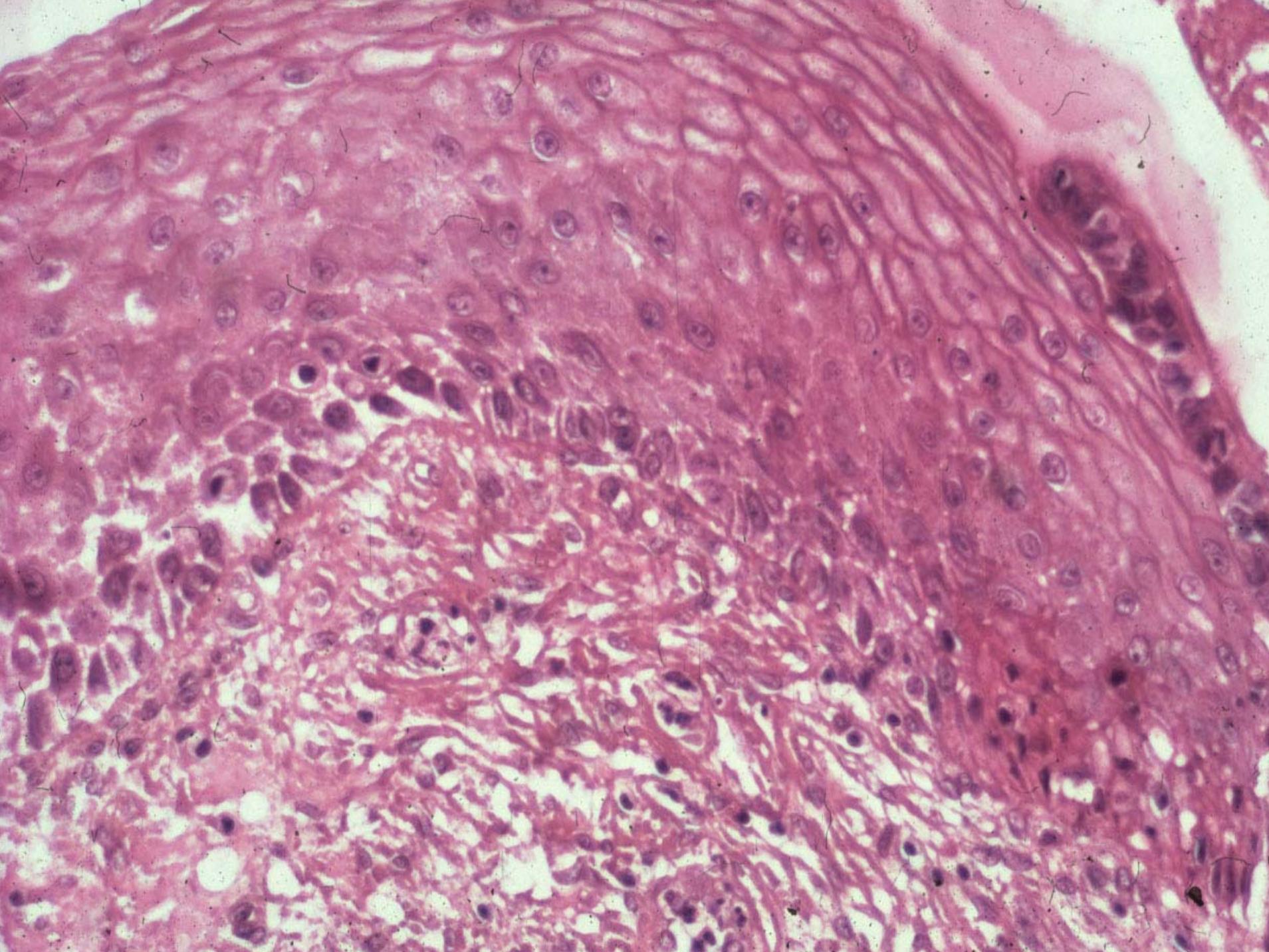


jonction  
fonctionnelle



GLISSEMENT

CENTRIPETE



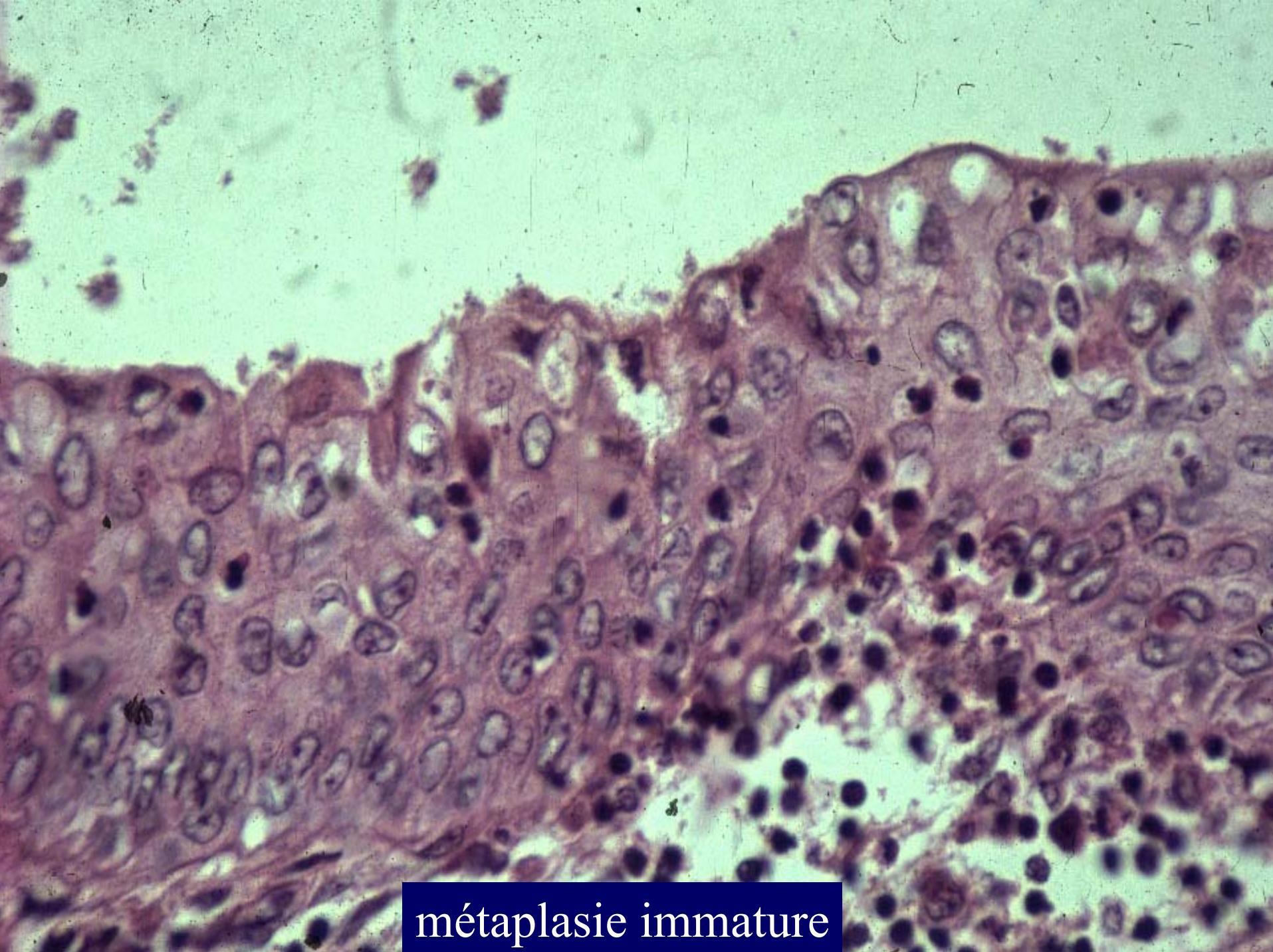
# METAPLASIE

## VRAIE

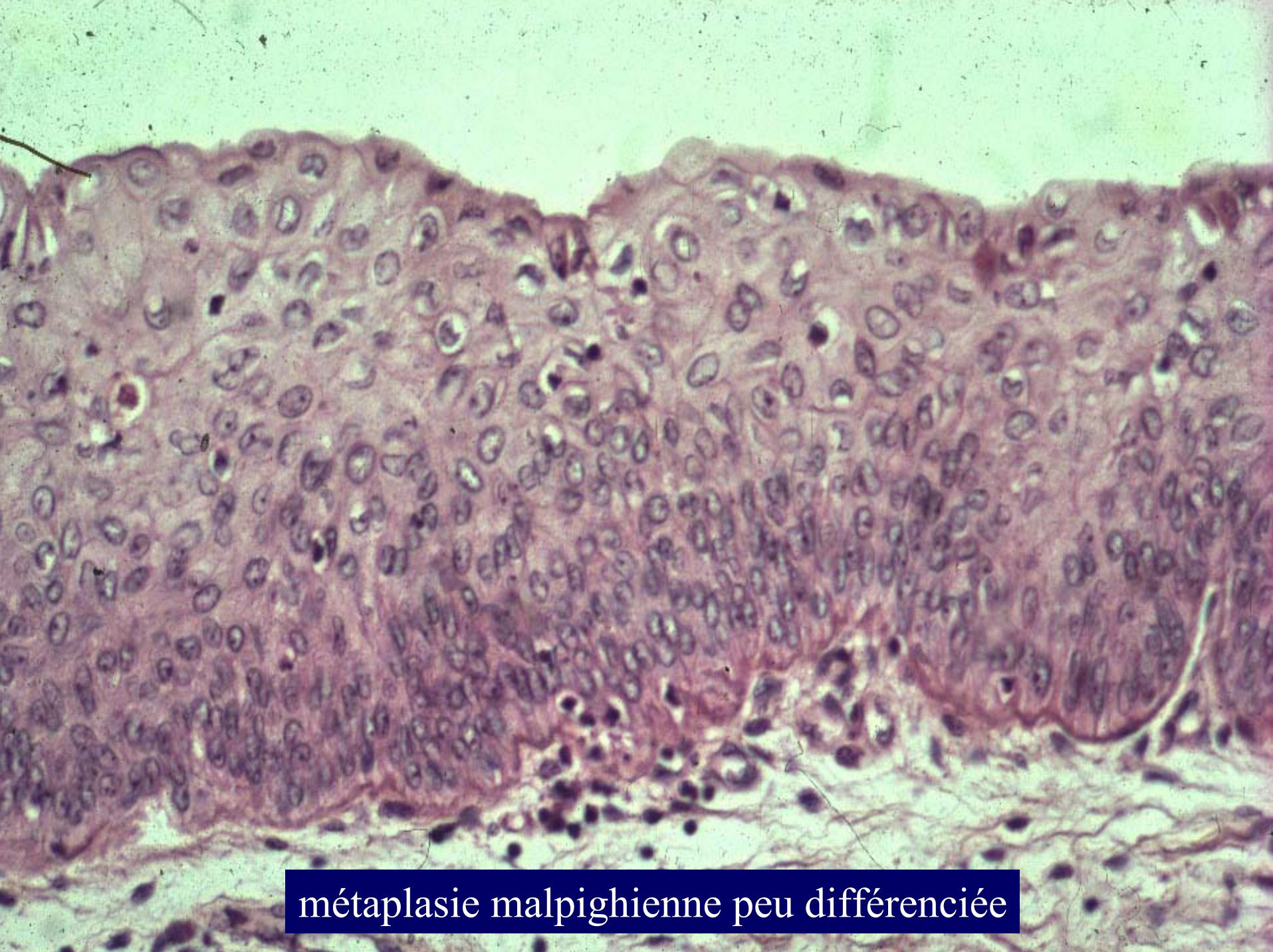
- . hyperplasie des cellules de réserve
- . métaplasie malpighienne immature
- . différenciation et maturation



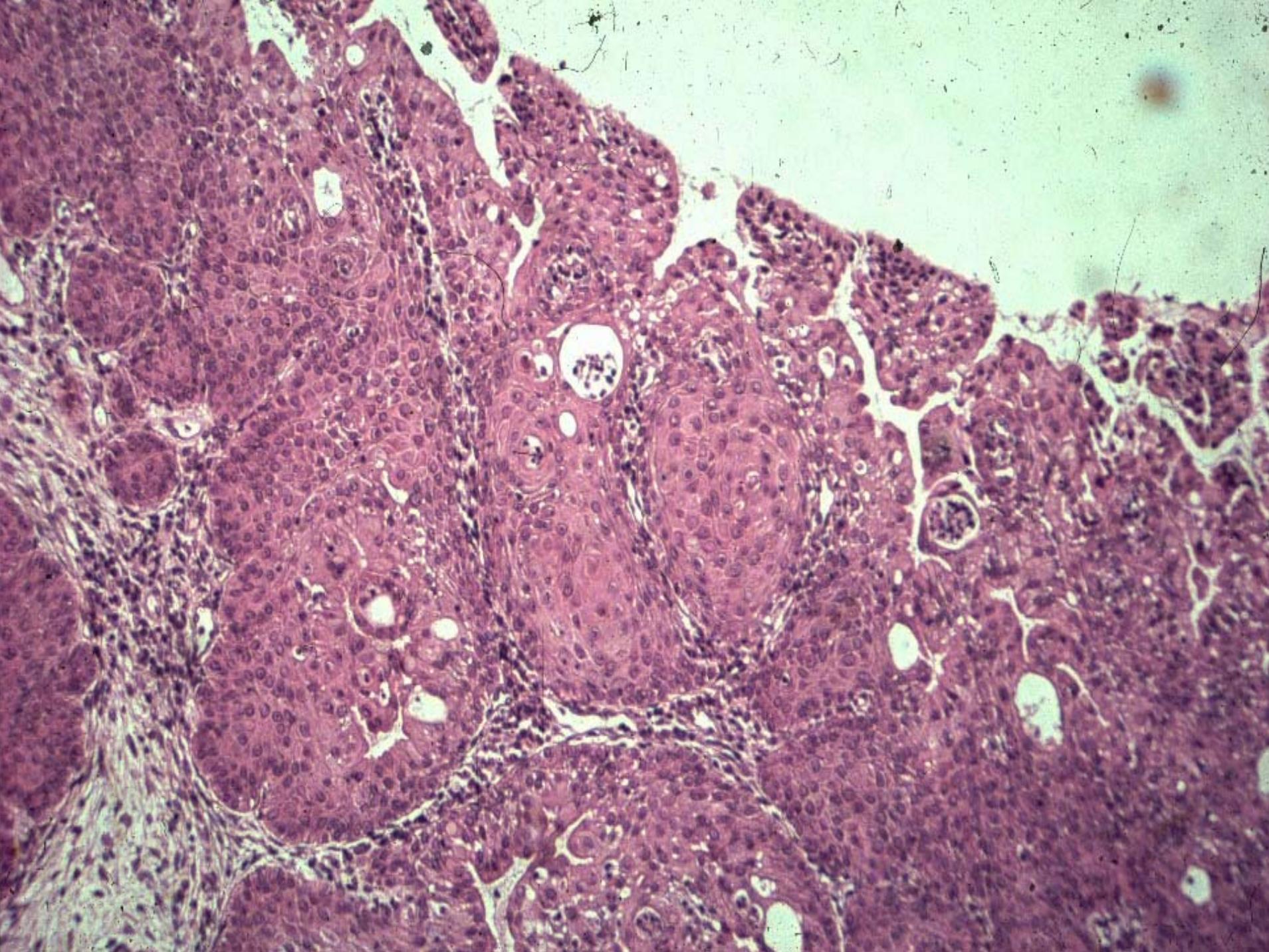
Hyperplasie cellules de réserve

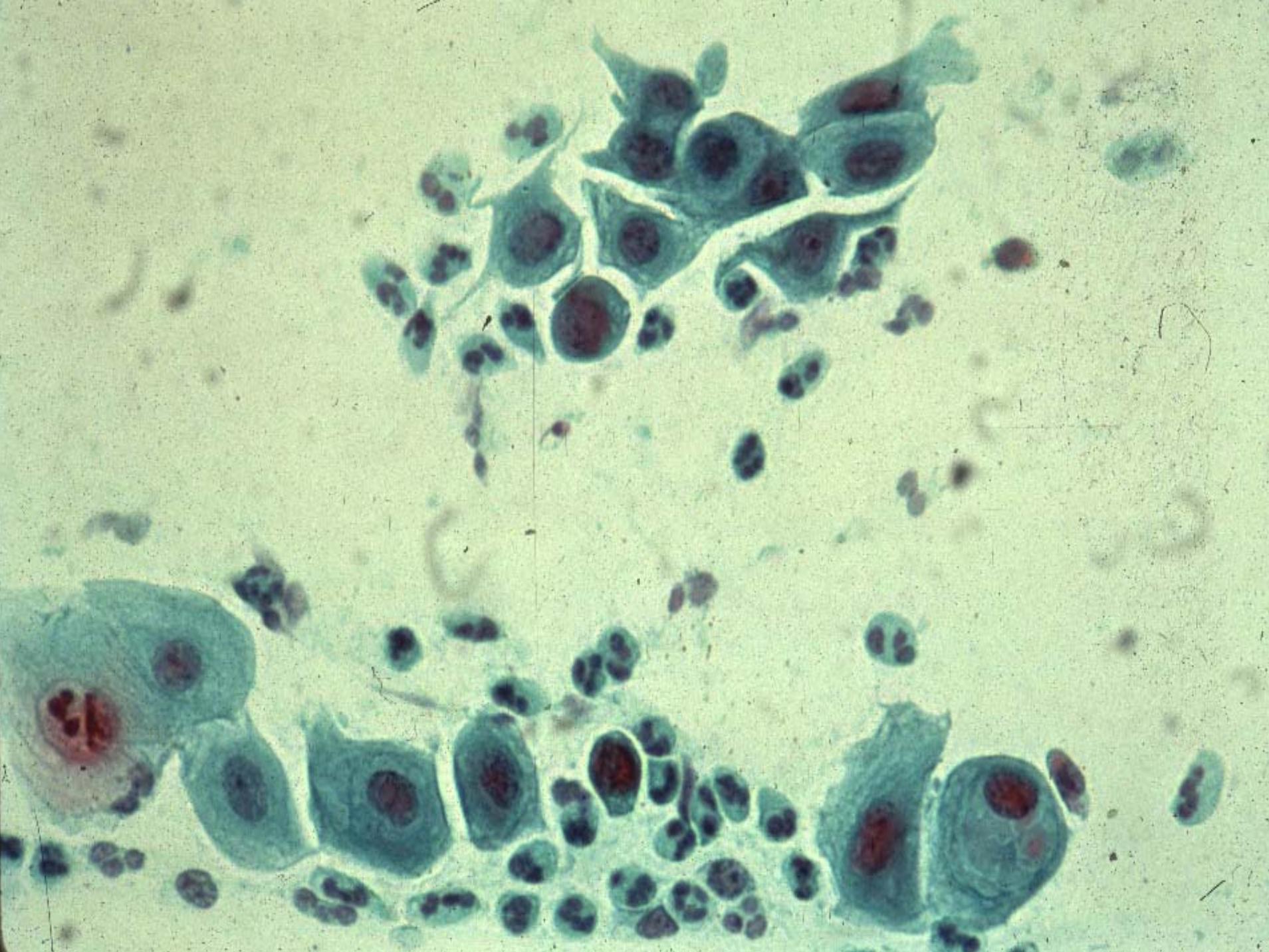


métaglasie immature



métaplasie malpighienne peu différenciée





A la fin du processus

il n 'y a pas de différence entre

l 'épithélium malpighien

nouvellement constitué

et

l 'épithélium malpighien originel

METAPLASIE

PROCESSUS

PHYSIOLOGIQUE

FROTTIS



ATYPIES

BIOPSIE



CIN de HAUT GRADE

CONISATION



METAPLASIE

REGRESSION APRES

BIOPSIE D 'UNE PETITE LESION

FAUX POSITIFS

- fréquence ?

- série de JC Boulanger

biopsie : CIN II

conisation : métaplasie : 3,9% des cas  
(11/281)

biopsie : CIN III

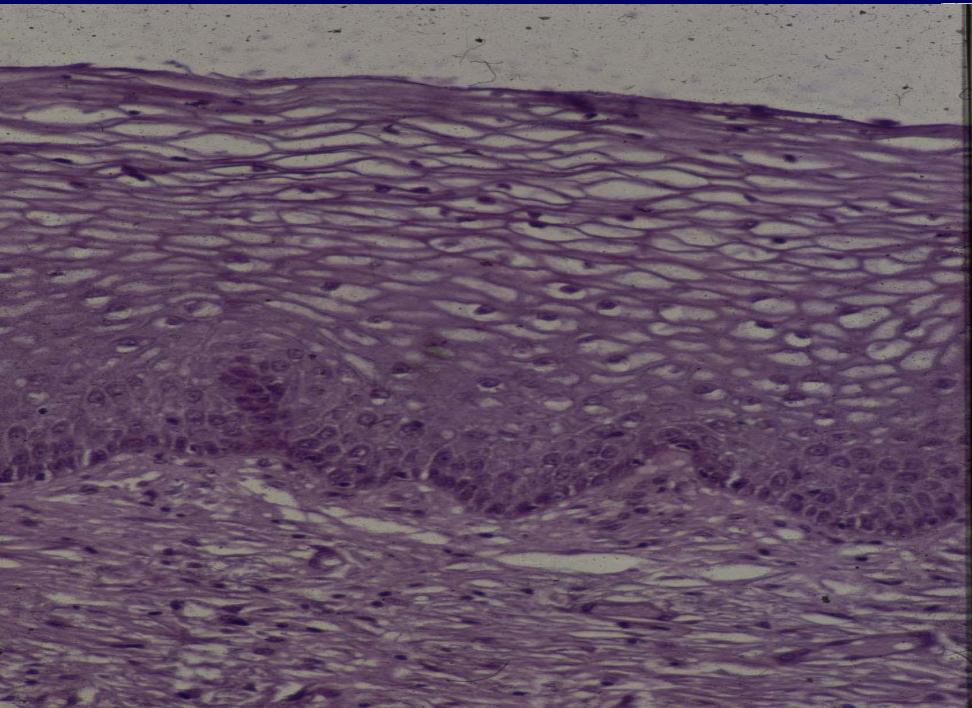
conisation : métaplasie : 0,99% des cas  
(5/503)

# METAPLASIE

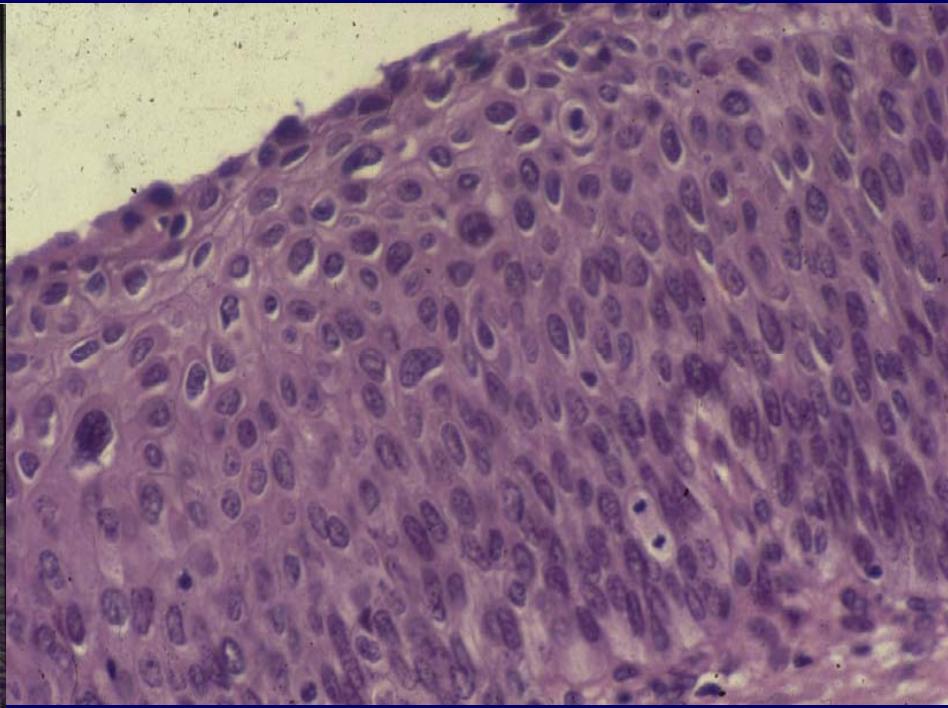
#

# DYSPLASIE - CIN

NORMAL



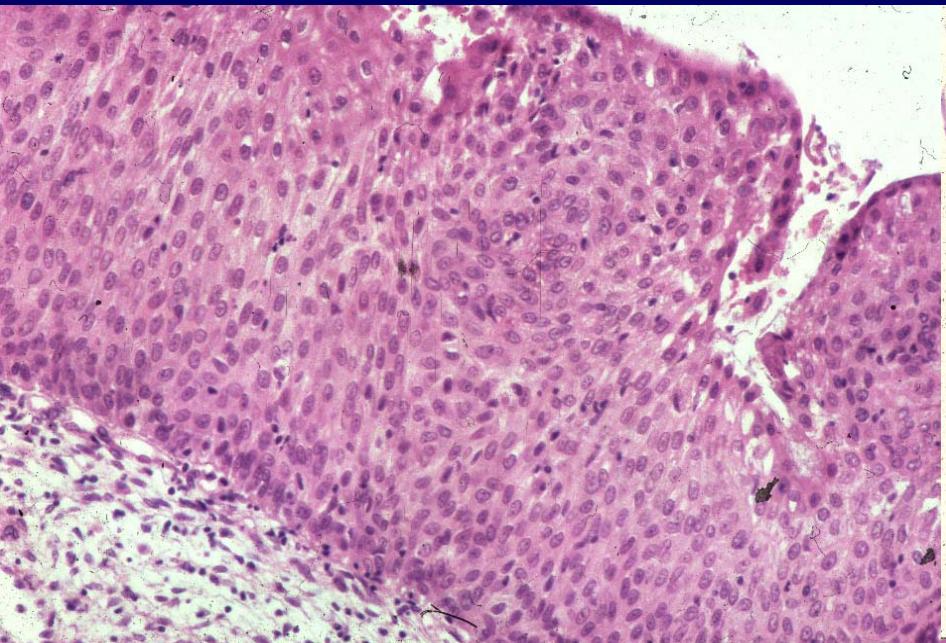
CIN de HAUT GRADE



- **architecture** régulière  
épithélium différencié  
glycogène
- **cytologie** normale

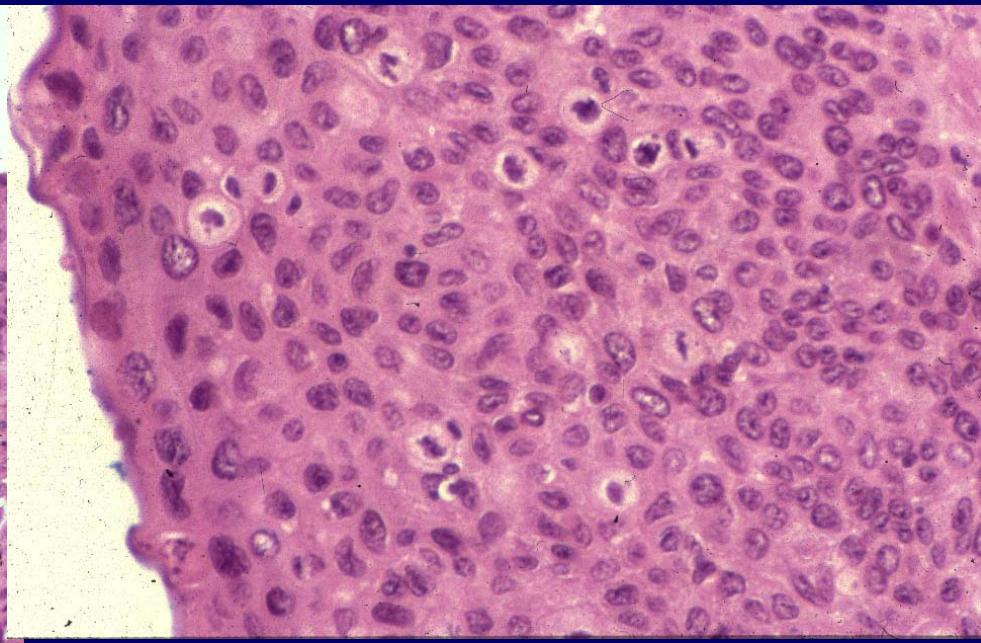
- **architecture** irrégulière  
perte de la différenciation  
mitoses
- **cytologie** anormale  
anisocaryose, dyscaryose,  
hyperchromatisme

## METAPLASIE



épithélium peu différencié  
fait de cellules basales  
densité cellulaire ++  
mitoses  
disposition régulière des cellules  
pas d 'anomalies nucléaires

## CIN de HAUT GRADE



épithélium peu différencié  
fait de cellules basales  
densité cellulaire +++  
**mitoses anormales**  
disposition anarchique des cellules  
**anomalies nucléaires**

Bonfiglio 1976, Mosher 1998, Kang 2001,

# DIFFICULTES CYTOLOGIQUES

anomalies nucléaires sur les  
CELLULES BASALES

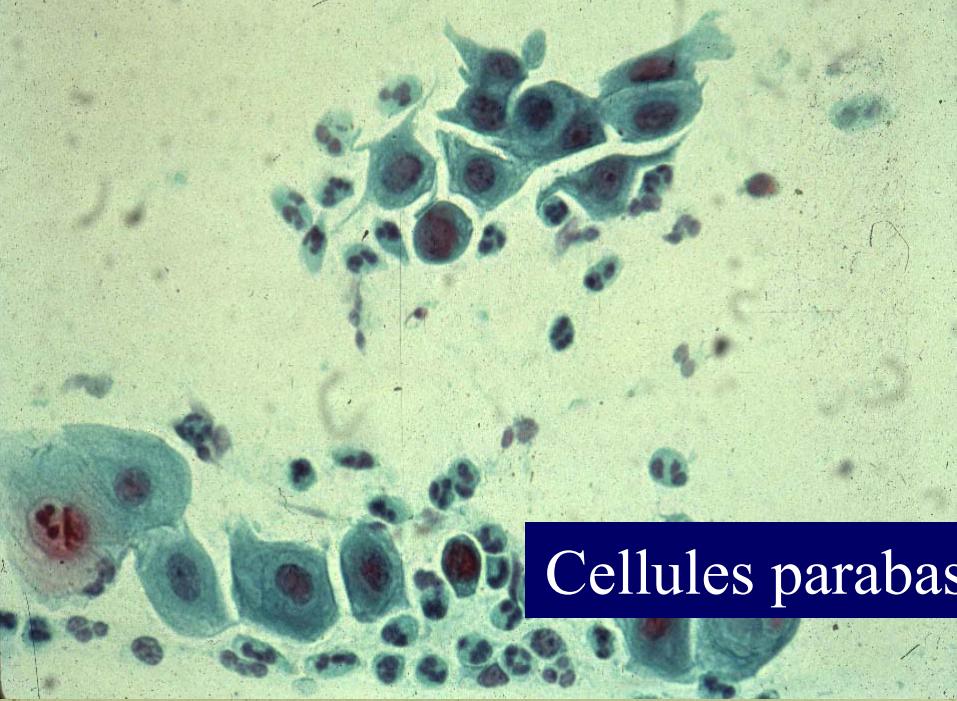
atypies épithéliales malpighiennes ne permettant  
pas d'éliminer une lésion de haut grade

ASC-H - Bethesda 2001

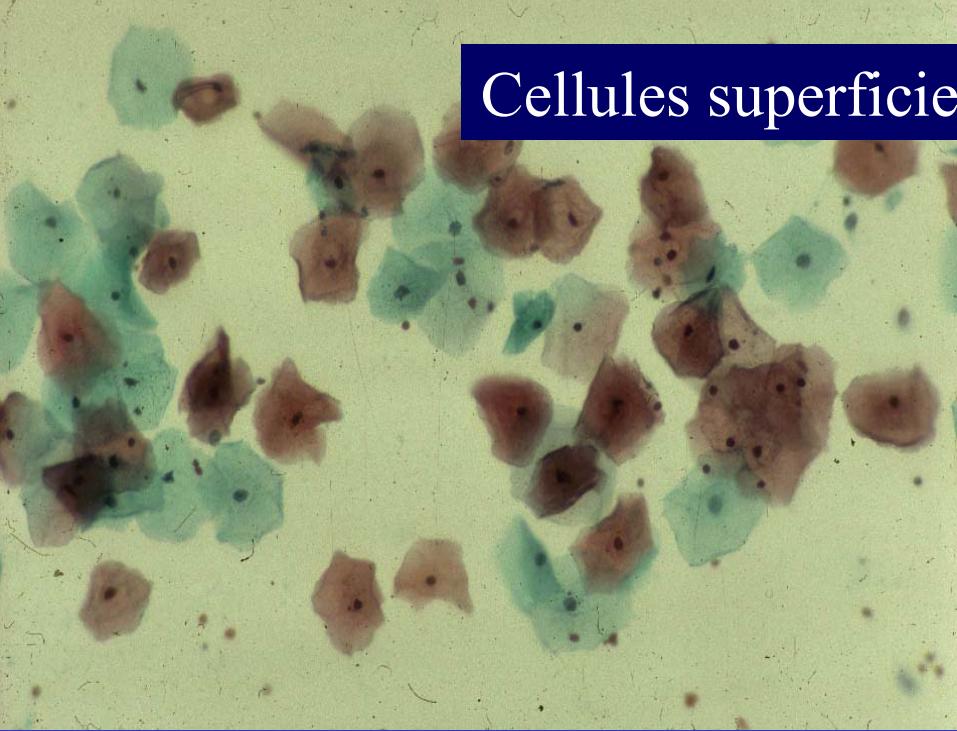
Sherman 1992, Sheils 1997,  
Changchien 1999, Solomon 2002

# ATYPIES des CELLULES MALPIGHIENNES (ASC)

- . **ASC-US** : atypies de signification indéterminée  
5 à 10% correspondent en histologie à une CIN II ou III, exceptionnellement à un cancer invasif
- . **ASC-H**: atypies ne permettant pas d 'exclure une lésion de haut grade  
40% correspondent en histologie à une CIN II ou III, exceptionnellement à un cancer invasif



Cellules parabasales et basales



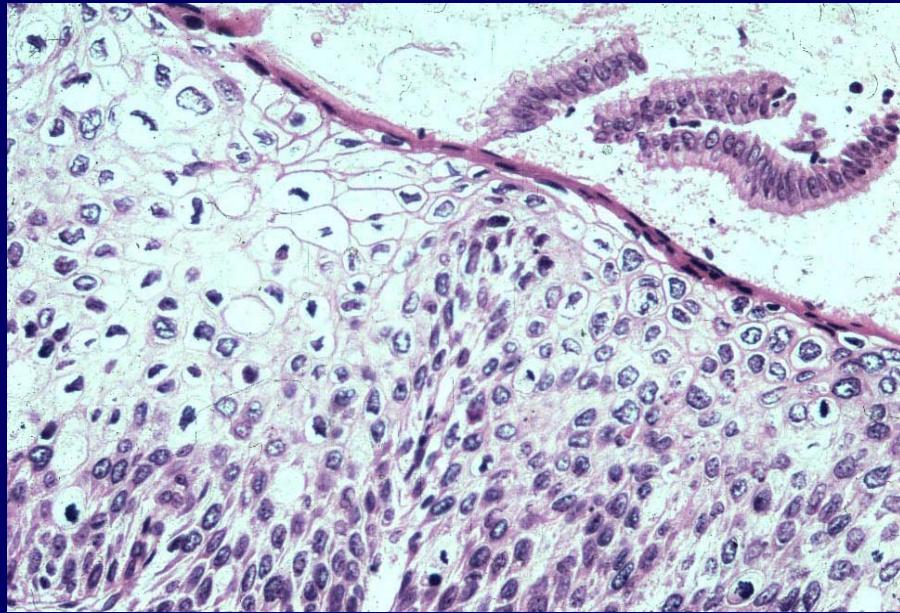
Cellules superficielles et intermédiaires

# METAPLASIE

+

# DYSPLASIE - CIN

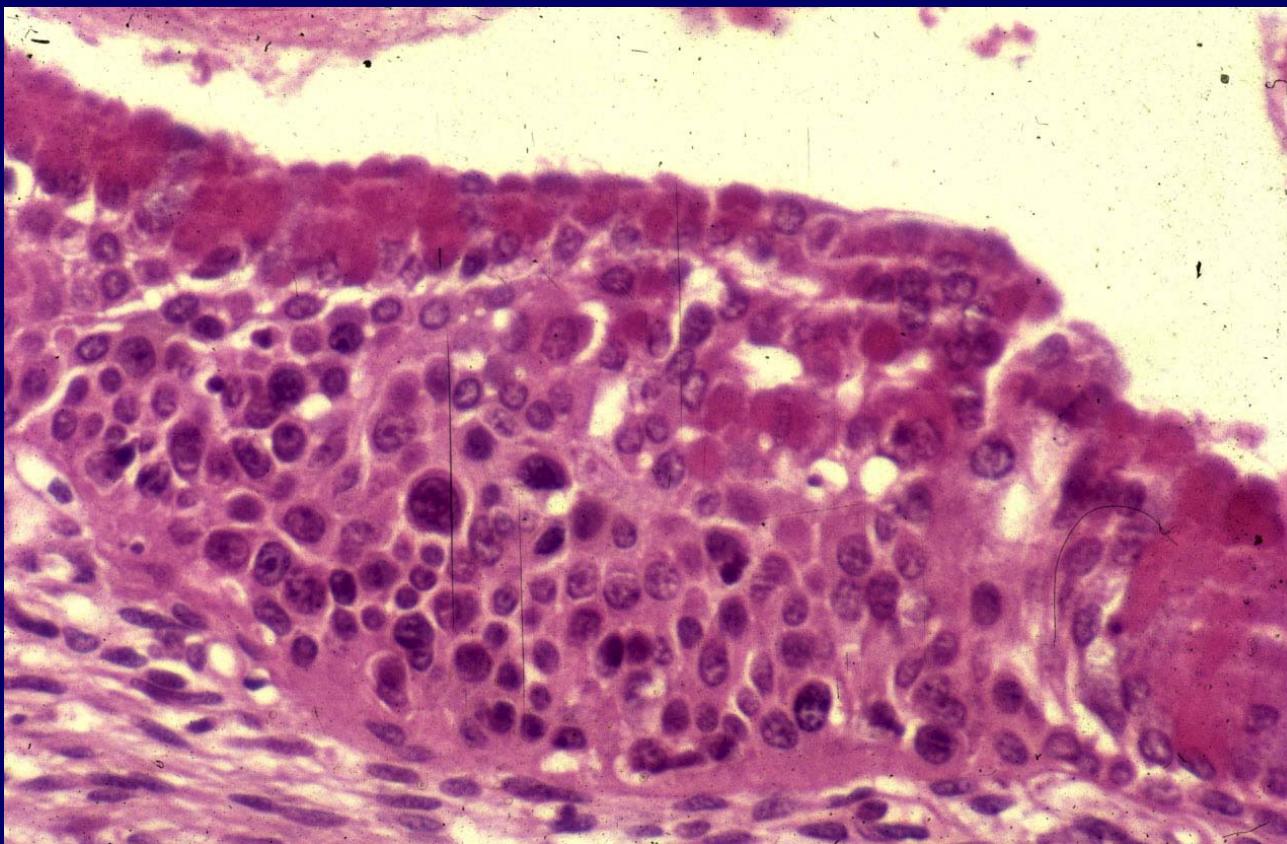
- métaplasie atypique
- metaplasie immature atypique
- atypie sur métaplasie
- dysplasie- CIN sur métaplasie



	Squamous Intraepithelial Lesion (SIL)		
	Low Grade	High Grade	
	Condyloma	Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)	
		Grade 1	Grade 2
Normal	Very Mild-Mild Dysplasia	Moderate Dysplasia	Severe Dysplasia
			In situ Carcinoma
A diagram showing a cross-section of cervical epithelium. The left side shows a normal multi-layered squamous epithelium. As it progresses towards carcinoma in situ on the right, the number of layers increases significantly, becoming thicker and more disorganized. The nuclei also become larger and more atypical.			

Les dysplasies - CIN sont gradées  
en référence à un épithélium malpighien normal  
comportant une trentaine de couches de cellules

# CIN développée sur METAPLASIE



« métaplasie immature atypique »  
Crum 1983, McCluggage 1998, Park 1999

# CONDUITE à TENIR en cas de DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

## CYTOLOGIQUE

- colposcopie
- biopsie

## HISTOLOGIQUE

(plus facile sur conisation que sur biopsie)

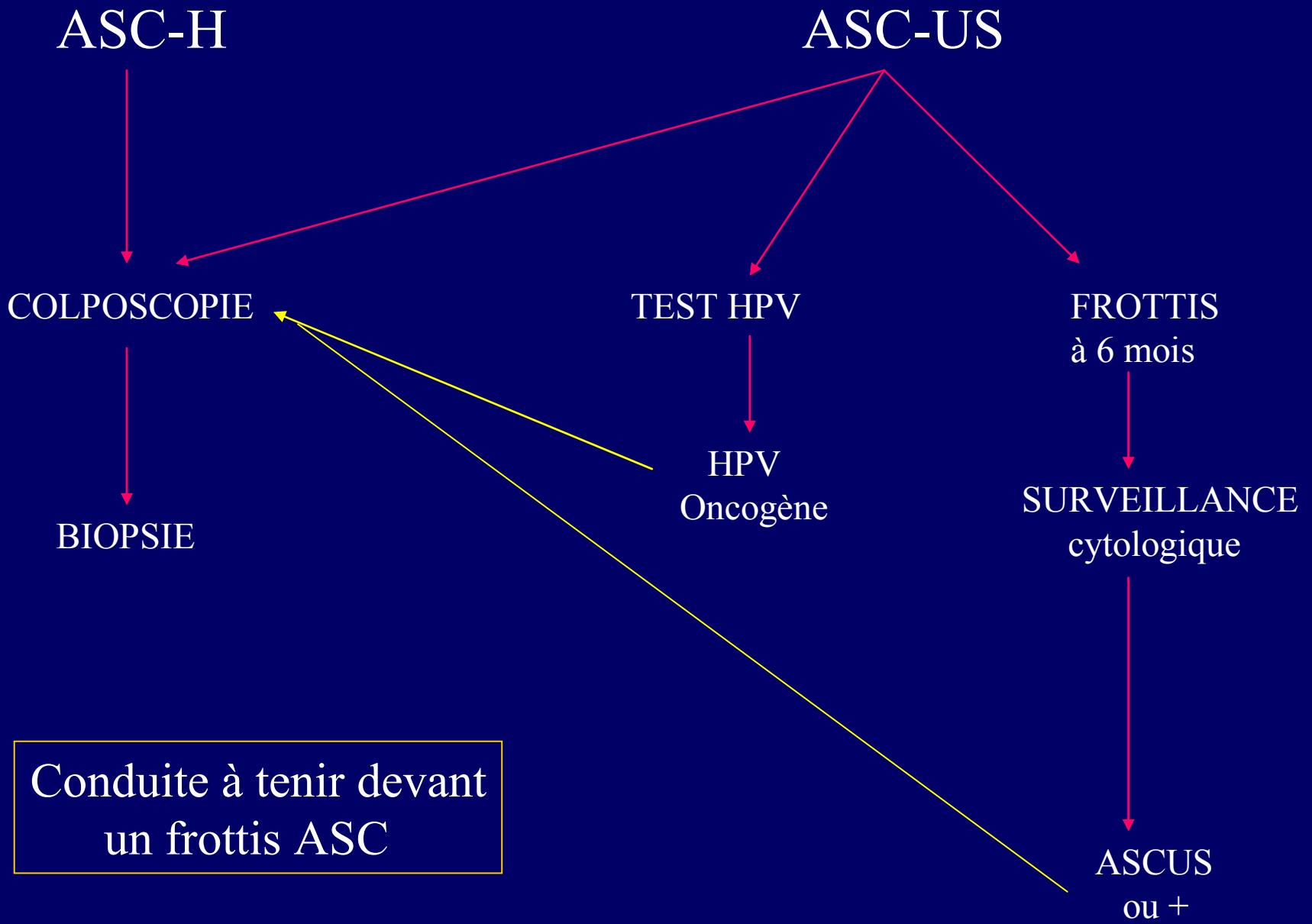
- recouper bloc
- confronter avec frottis
- nouvelle biopsie

## INTERET D 'AUTRES TECHNIQUES

- test HPV
- ploïdie
- immunohistochimie ... p16

TEST

HPV



- par hybride capture de type II par PCR
- sur matériel de réserve de frottis milieu liquide
  - . divers milieux liquides
  - . protocoles adaptés
- sur matériel dédié de Digene « HC cervical sampler »
- nomenclature des actes de biologie - 14 Février 2004
  - . B180 = 48,6 euros (frottis P55 : 15,4 euros)
  - . remboursé pour ASC-US

## TEST HPV en cas de doute entre METAPLASIE et CIN

- . rassurant si négatif
- . faible spécificité : signification incertaine d 'un résultat positif infection latente, régressive ou traduisant une lésion de haut grade 25 à 40 % des femmes de moins de 25 ans ont un test + pour les HPV oncogènes (Lorincz 2003)
- . source d 'anxiété
- . en cancérologie on décide sur des critères morphologiques et non sur une valeur prédictive

INTERET d 'une TECHNIQUE  
VISUALISANT l 'HPV  
au sein de la CELLULE ou du TISSU  
**HYBRIDATION in SITU**

Qureshi MN, Rudelli RD, Tubbs RR,  
Biscotti CV, Layfield LJ

Role of HPV DNA testing in Predicting  
Cervical Intraepithelial Lesions :  
Comparison of HC HPV and ISH HPV

Diagnostic Cytopathology 29 149-155 2003

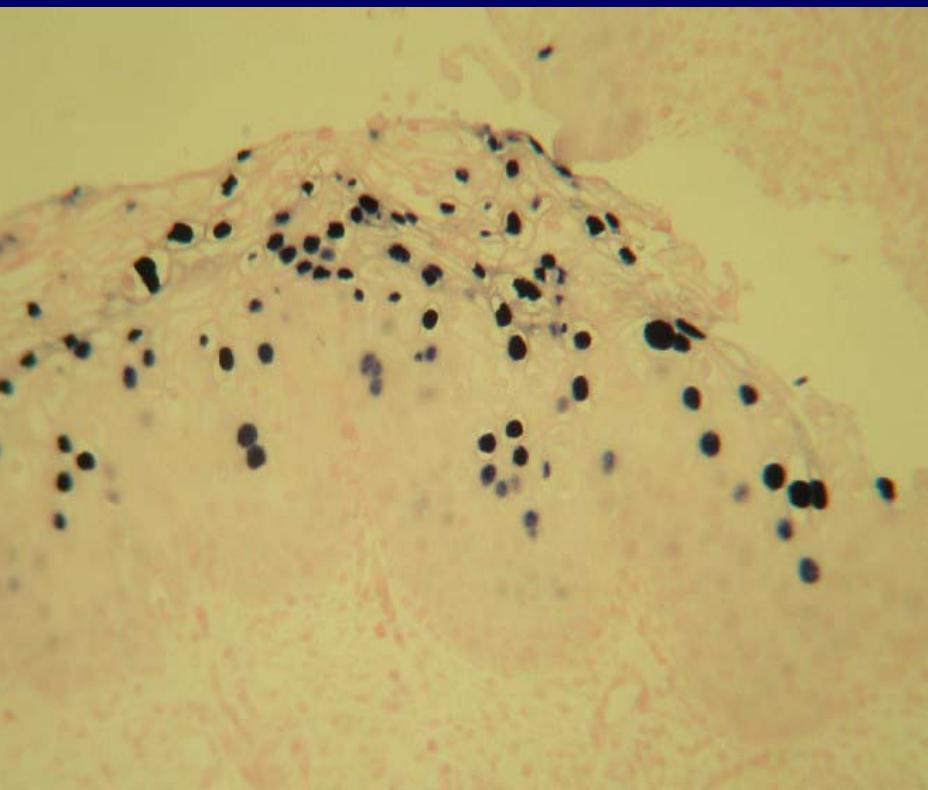
Série de 10.861 frottis : 762 ASCUS et LSIL  
Hybrid Capture II et Hybridation In Situ\* avec  
250 biopsies de contrôle

- sensibilité ISH HPV	97%	HC HPV	79%
- spécificité	86%		56%
- VPP	48%		19%
- VPN	99%		95%
- faux positif	12%		39%
- faux négatif	0,4%		2,4%

Hybridation in situ (ISH HPV) sur frottis a une meilleure valeur prédictive que l 'Hybrid Capture II (HC HPV) d 'une CIN sur biopsie

\* BenchMark Automated Slide Staining System

# HPV - HYBRIDATION IN SITU



HISTOLOGIE

Lésion malpighienne  
intraépithéliale de bas grade



CYTOLOGIE

Lésion malpighienne  
intraépithéliale de haut grade

Hesselink A, Van den Brule, Brink AA,  
Berkhof J, van Kemenade FJ, Verheijen RH,  
Snijders PJ.

Comparison of Hybrid Capture 2 with In Situ  
Hybridization for the Detection of High-Risk  
Human Papillomavirus in Liquide-Based  
Cervical Samples

Cancer (Cancer Cytopathol) 2004 ; 102 11-18

---

Hybridation In Situ pas assez sensible

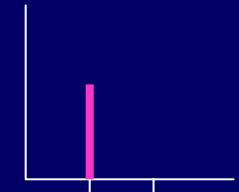
# PLOIDIE

## CYCLE CELLULAIRE

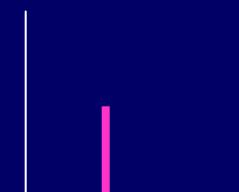
- phase G0 cellule quiescente
- phase G1 cellule engagée dans un cycle de division
- phase S cellule synthétise le DNA
- phase G2 cellule a doublé son contenu en DNA
- phase M cellule en mitose

## MESURE du CONTENU en DNA

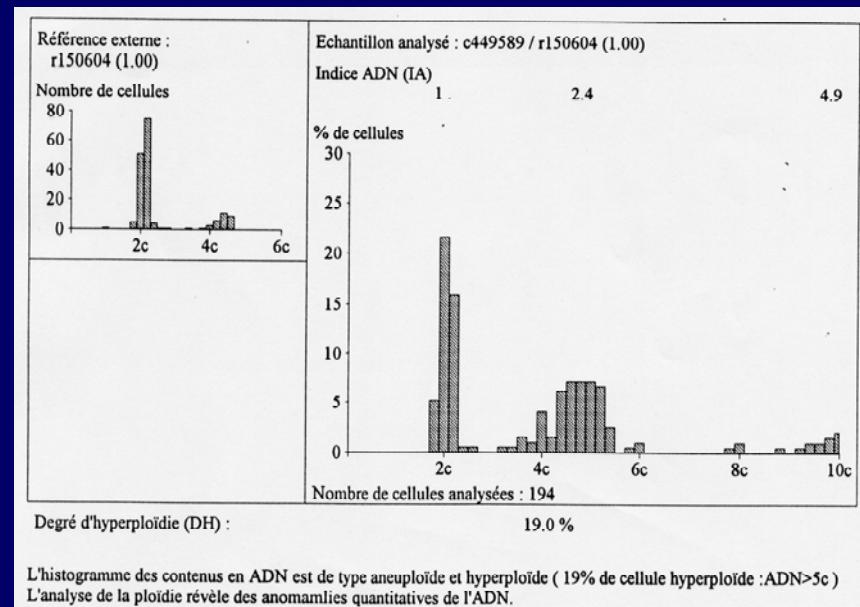
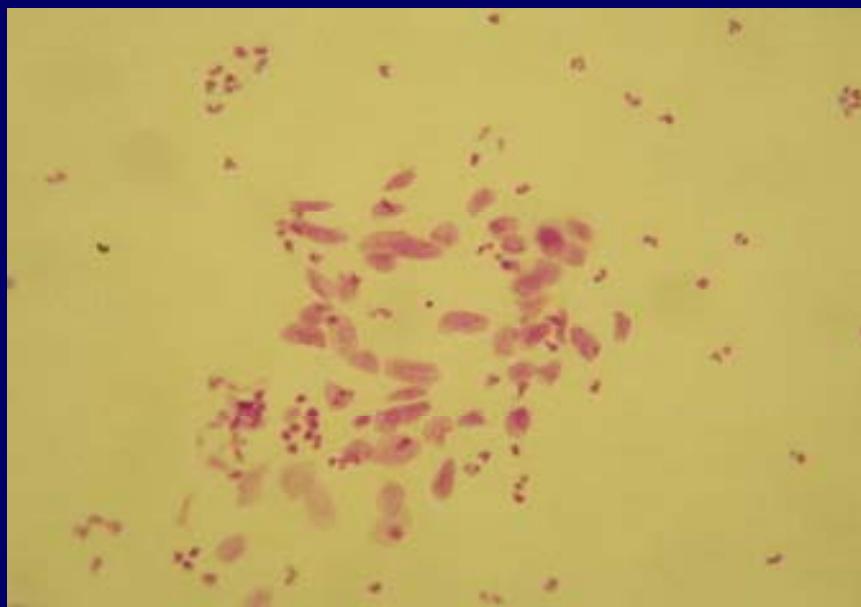
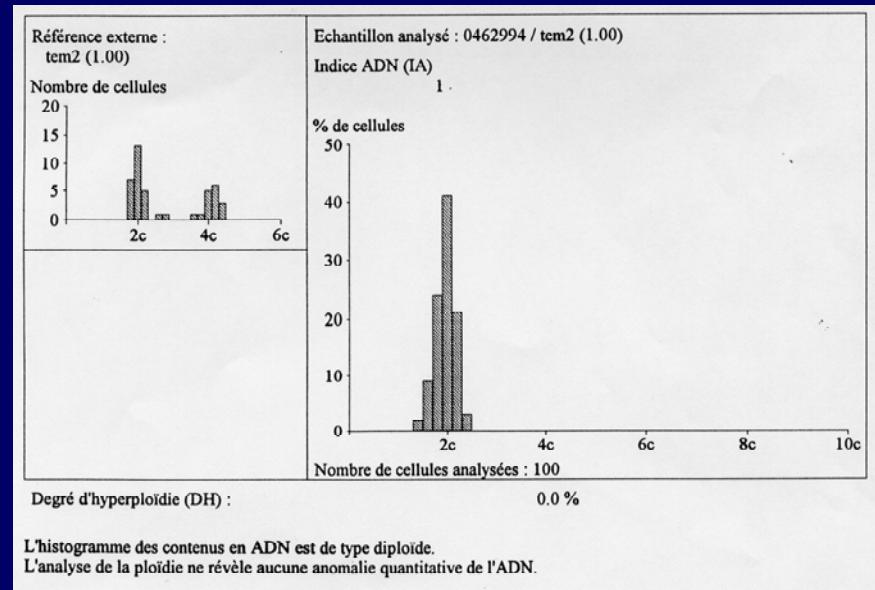
- par analyse d 'image (cellules visualisées) ou cytométrie en flux
- cellules colorées au Feulgen permettant de doser la quantité de DNA par densitométrie
- établissement d 'un histogramme représentatif de la quantité d 'ADN exprimé en terme de densité optique
- on compare l 'histogramme de la population cellulaire étudiée à l 'histogramme qui correspond au contenu d 'une cellule normale diploïde (2 c)
- on peut ainsi mettre en évidence une aneuploïdie



diploïde



aneuploïde



RIHET S, LORENZATO, CLAVEC C

Oncogenic human papillomaviruses and ploidy in cervical lesions

J Clin Pathol. 49 (11) 892-6 1996

HERING B, HORN LC, NENNING H et al

Predictive value of DNA cytometry in CIN 1 and 2 Image analysis of 193 cases

Anal Quant Cytol Histol 22: 333-337 2000

BOLLMANN R, MEHES G, TORKA R et all

Human papillomavirus typing and DNA Ploidy determinations of squamous intraepithelial lesions in liquid-based cytologic samples

Cancer 25 99 (1) 57-62 2003

BOCKING A, NGUYEN VQH

Diagnostic and Prognostic Use of DNA Image Cytometry in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Invasive Carcinoma

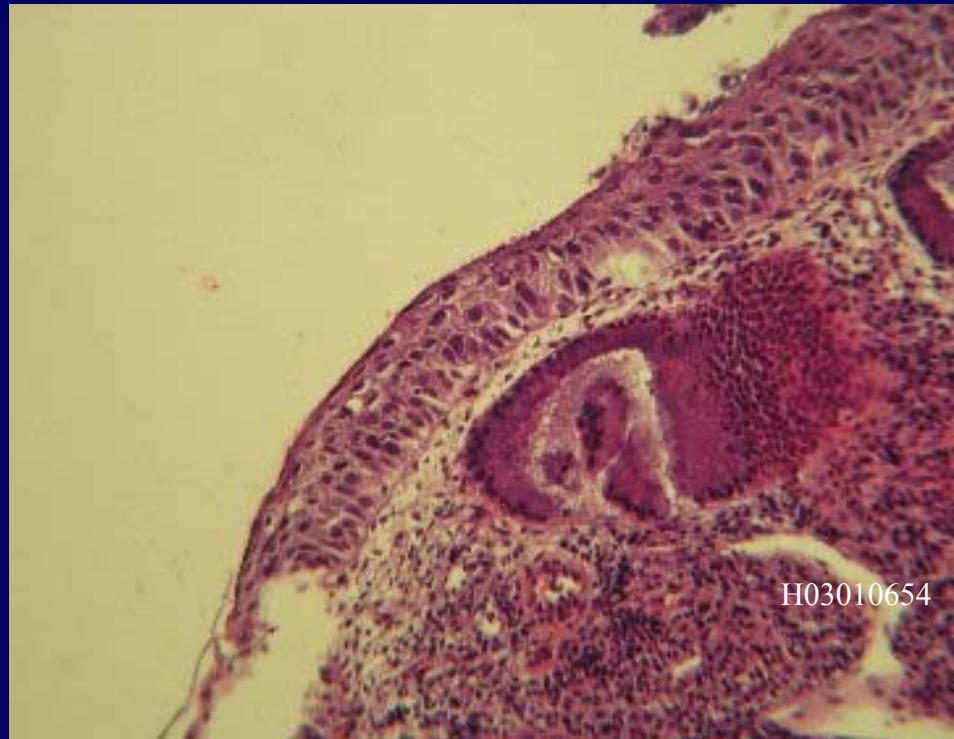
Cancer (cancer cytopathology) 102: 41-54 2004

- peut être utilisé en cytologie ou en histologie
- aneuploïdie = lésion de haut grade
- nécessite un morphomètre

# INTERET de l'IMMUNO HISTO-CYTO CHIMIE

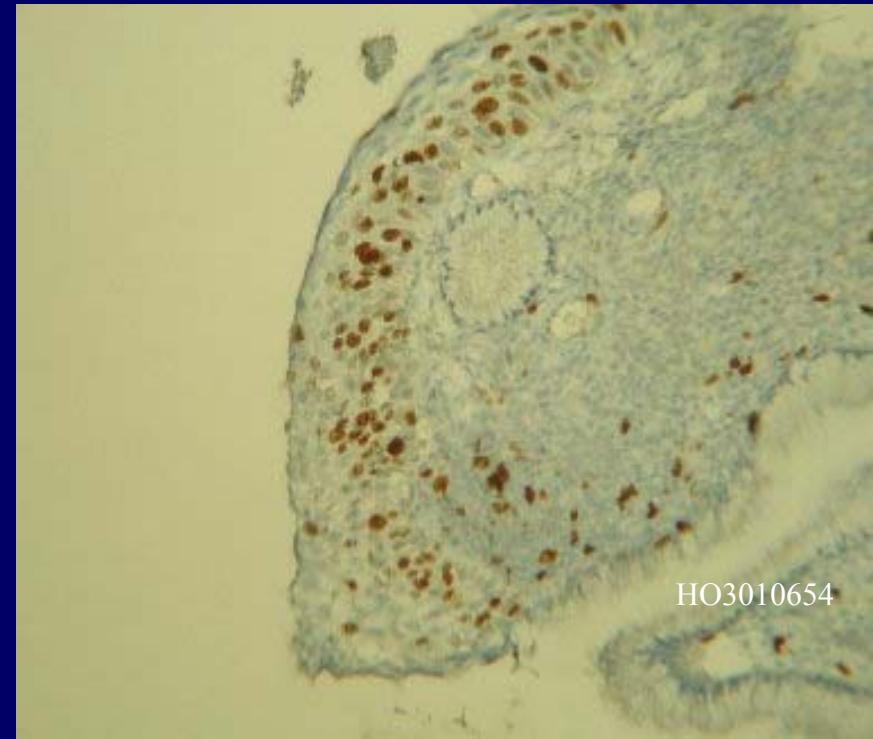
- CYTOKERATINES  
(Smedts 1994, Martens 1999)
- JONCTIONS  
(de Boer 1999)
- MARQUEURS de PROLIFERATION  
(Kruse 2002)
- CYCLE CELLULAIRE

CIN sur METAPLASIE



IMMUNOHISTOCHIMIE

MIB - 1- (Ki 67)



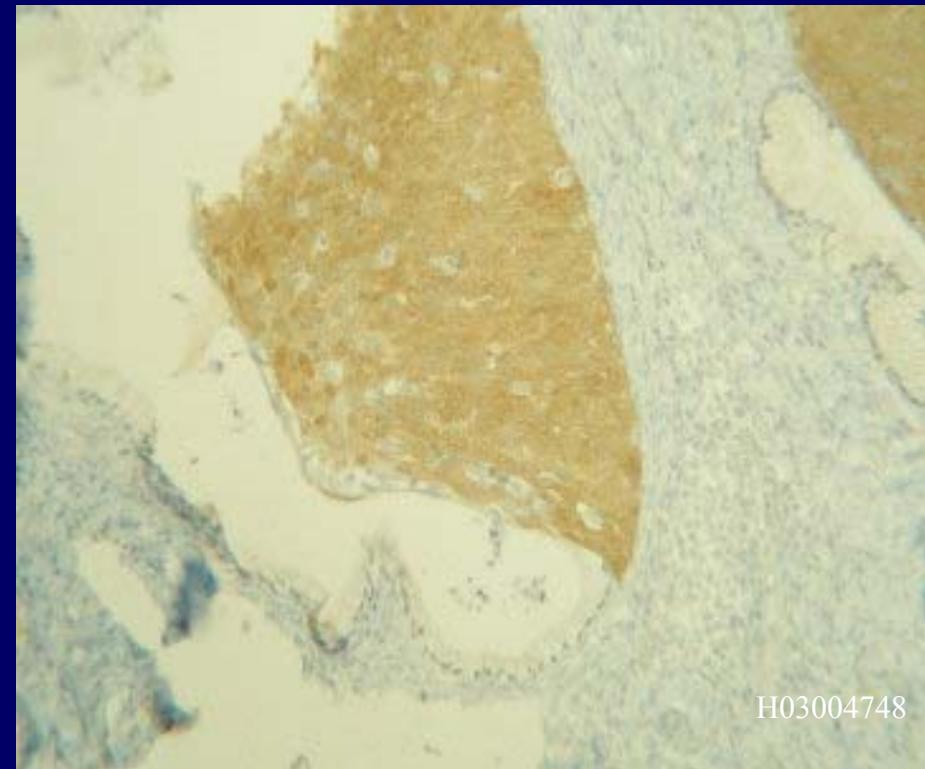
# p 16 (INK 4a)

- les HPV oncogènes produisent une oncoprotéine E7 qui se lie au produit du gène du rétinoblastome (Rb) et l'inactive
- le gène p16 (INK4a) (cyclin dependent kinase inhibitor) rend non fonctionnel le gène (suppresseur) du rétinoblastome
- la protéine de la p16 (INK4a) est visualisable par immunocyto et histochimie dans le noyau et le cytoplasme des cellules concernées
- signe spécifique d'une lésion engagée dans le processus de cancérisation
- négative en cas de métaplasie ou de lésion bénigne

# CIN de HAUT GRADE



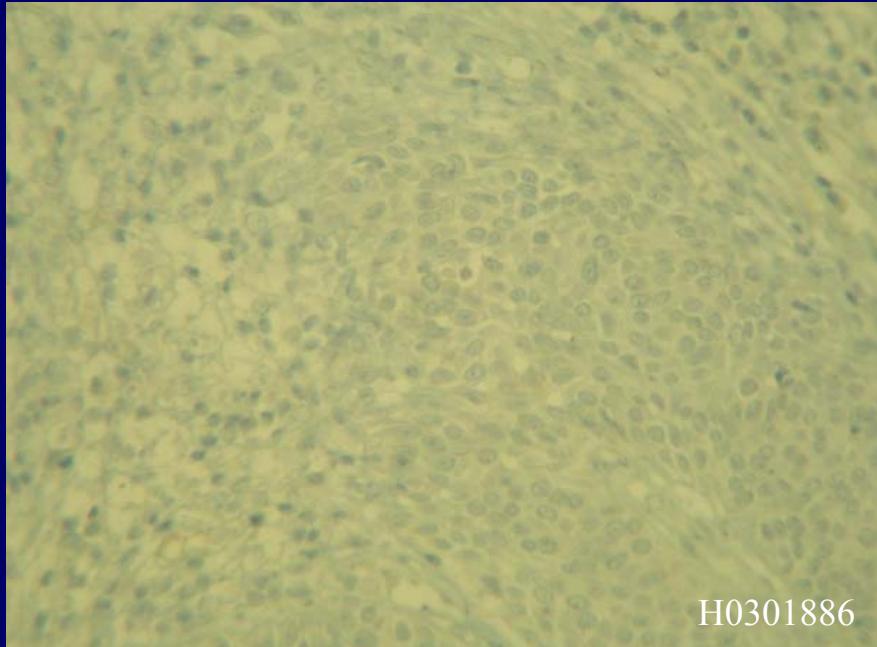
H03004748



H03004748

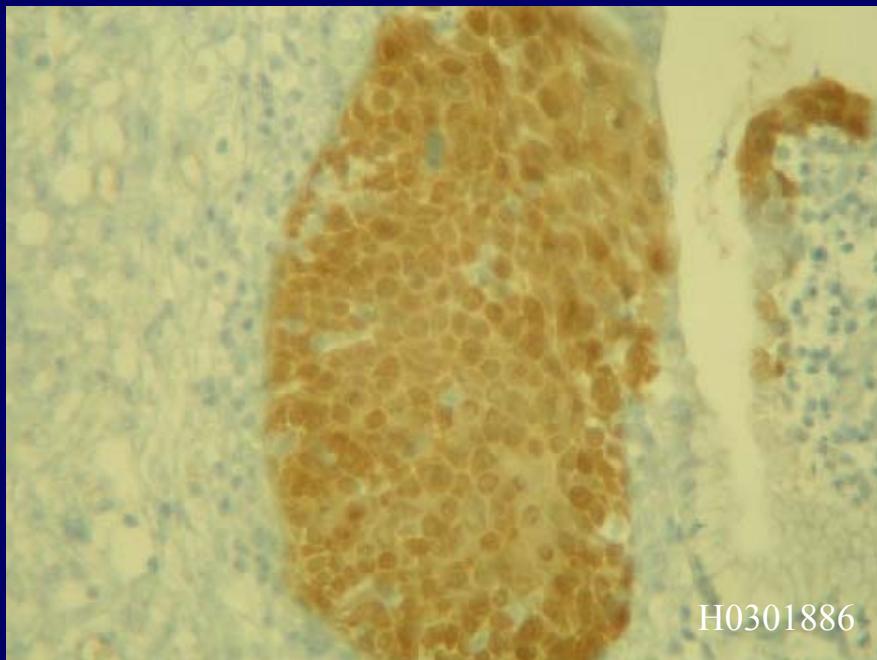
IMMUNOHISTOCHIMIE

p16



METAPLASIE

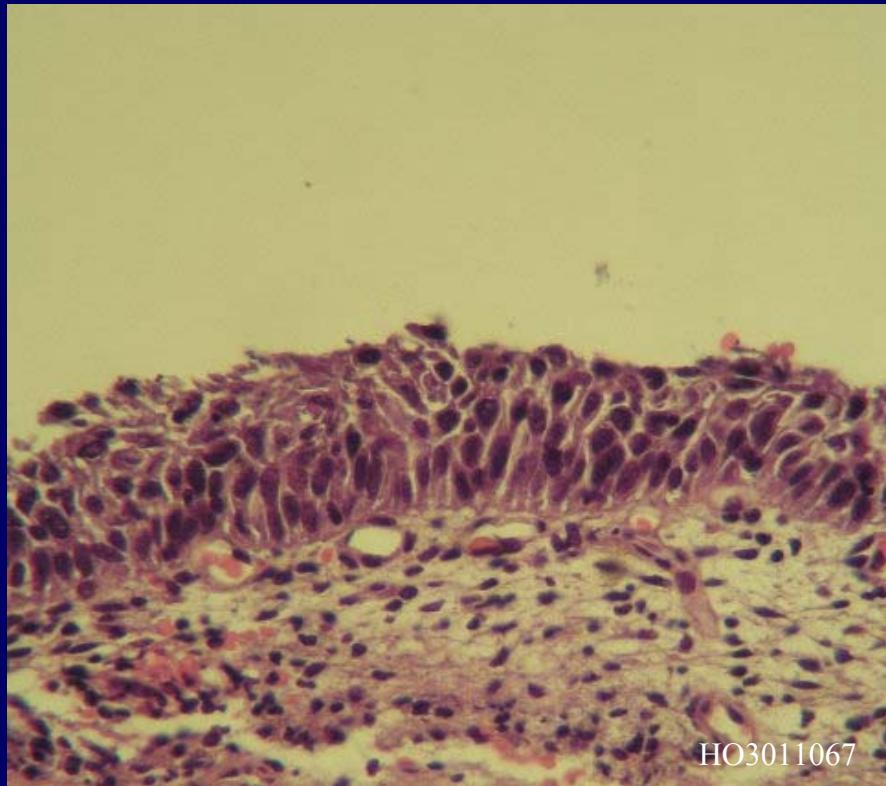
IMMATURE



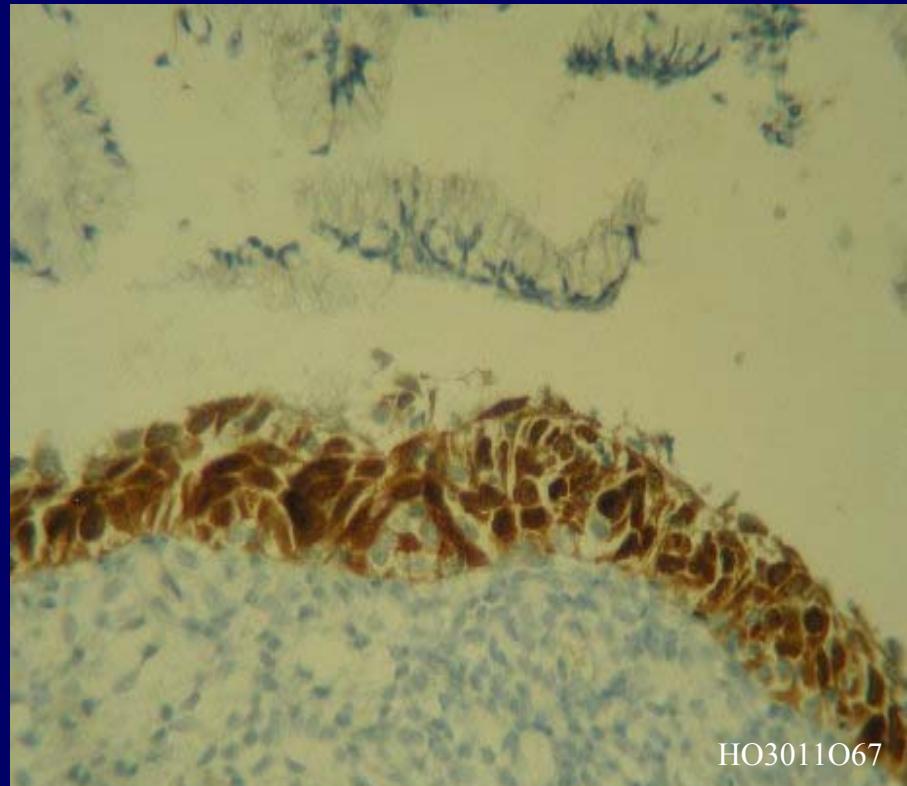
DYSPLASIE-CIN

sur

METAPLASIE



HO3011067



HO3011067

CIN sur METAPLASIE  
=  
METAPLASIE  
SUSPECTE

IMMUNOHISTOCHIMIE  
p16

# p16 INK4a

- VON KNEBEL DOEBERITZ M

New markers for cervical dysplasia to visualise genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections

Eur J Cancer 38 (17) 2229-2242 2002

- KLAES R, BENNER A, FRIEDRICH T et al

p16 INK4a Immunohistochemistry Improves Interobserver Agreement in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia  
Am J Surg Pathol 26 (11) 1389-1399 2002

- MURPHY N, RING M, KILLALEA AG et al

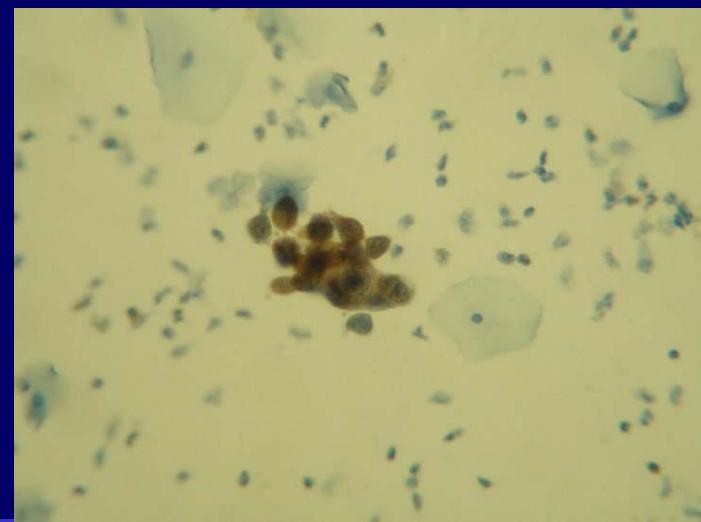
p16 INK4a as a marker for cervical dyskaryosis : CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin Prep smears  
J Clin. Pathol. 56 (51): 56-63 2003

- BIBBO M, DECECCO J, KOVATICH AJ

p16 INK4a as an adjunct test in liquid-based cytology  
Anal Quant Cytol Histol 25 (1) 8-11 2003

- SCHORGE JO, LEA JS, ELIAS KJ et al

P16 as a molecular of cervical adenocarcinoma  
Am J Obstet Gynecol 190 (3) 668-73 2004



# CONCLUSION

- La métaplasie malpighienne au stade peu différenciée (immature) est parfois difficile à différencier d'une lésion intraépithéliale de haut grade en cytologie ou même en histologie
- Les lésions précurseurs du cancer du col intéressant la zone de transformation peuvent s'exprimer morphologiquement sur un épithélium métaplasique donnant des métaplasies suspectes, difficiles à grader
- pour s'aider
  - . confronter la cytologie et l'histologie
  - . recouper le bloc
  - . immunohistochimie : p16...