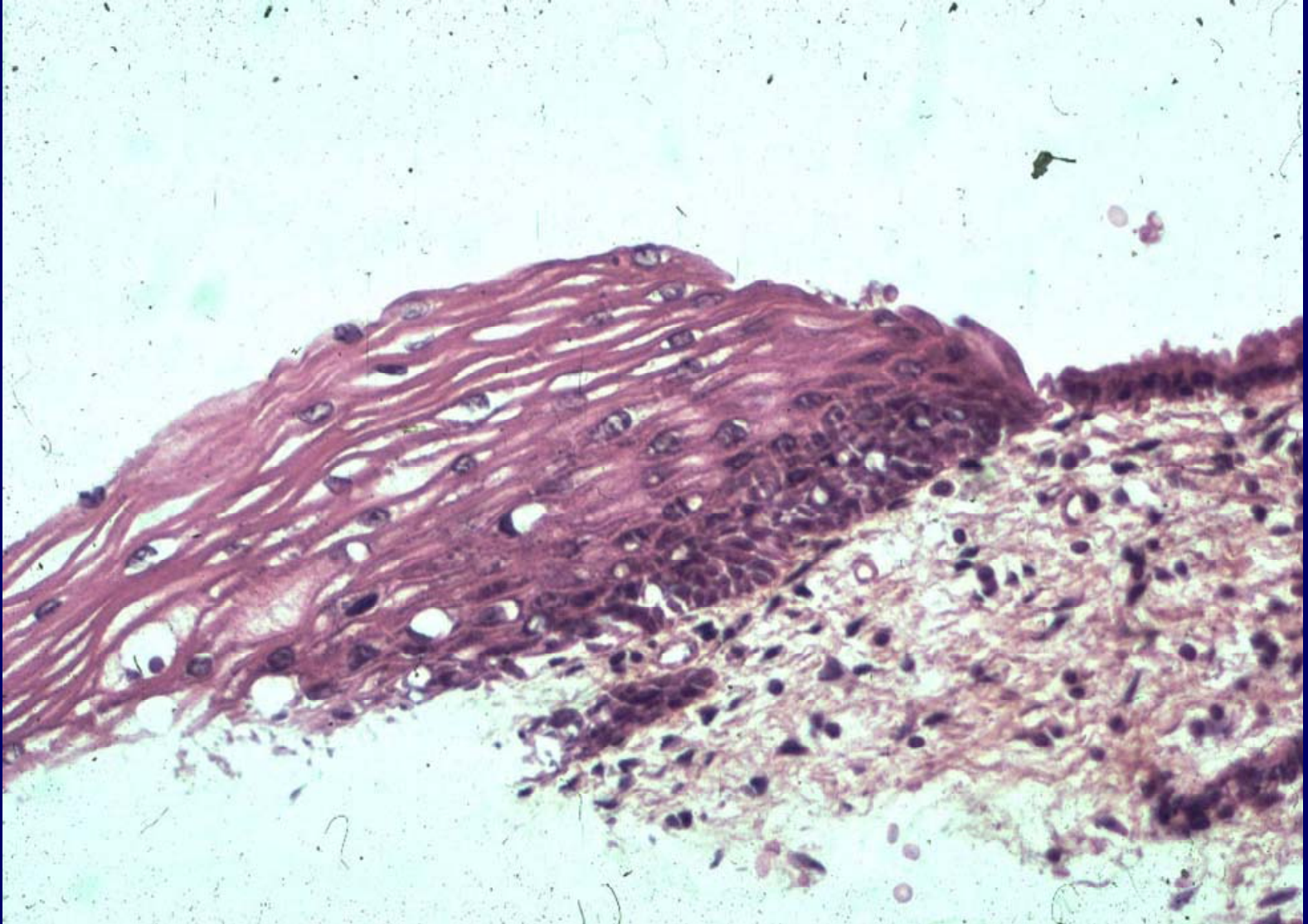


METAPLASIE

et

CIN

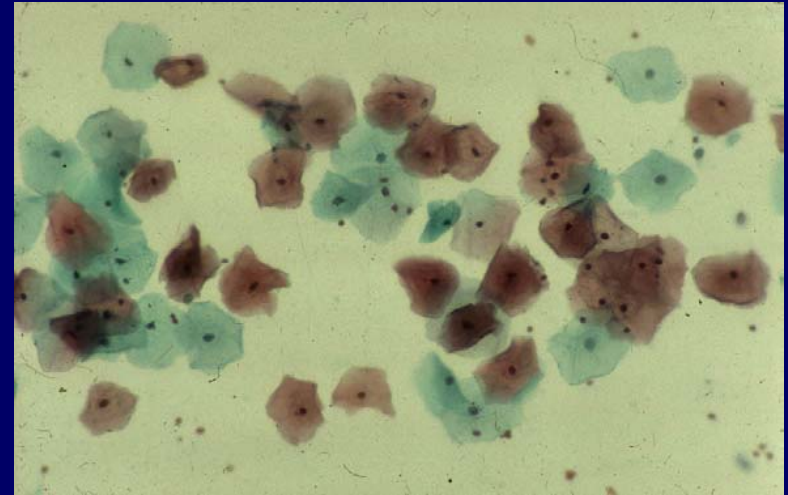
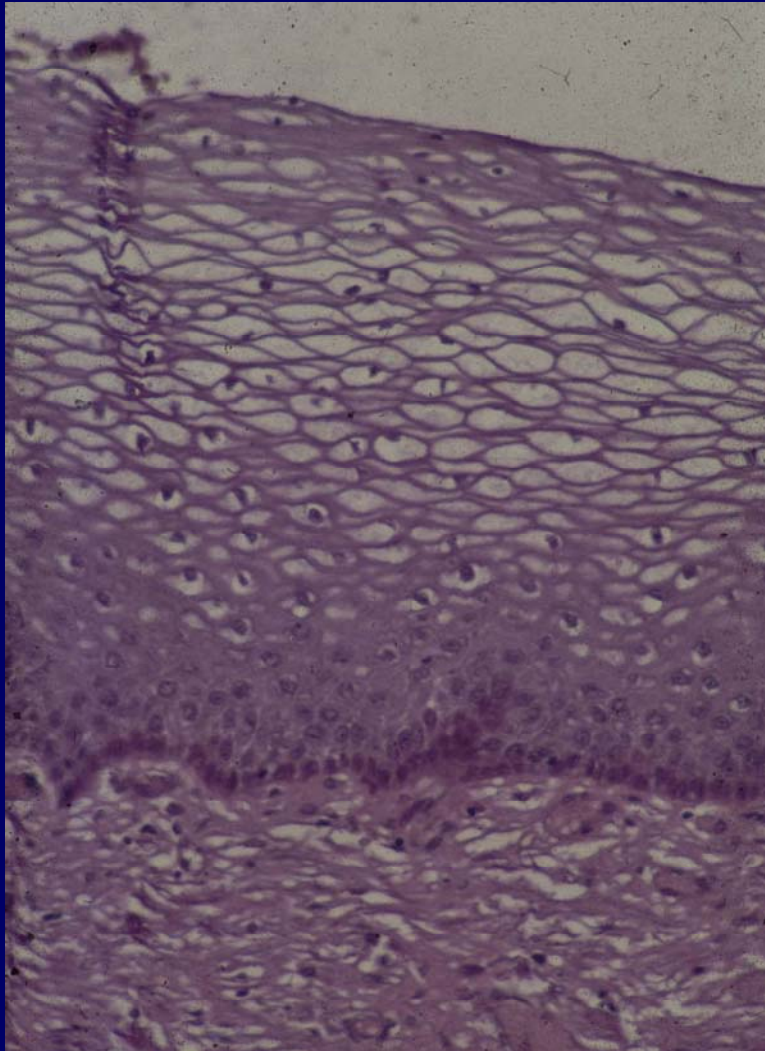
DIU de COLPOSCOPIE



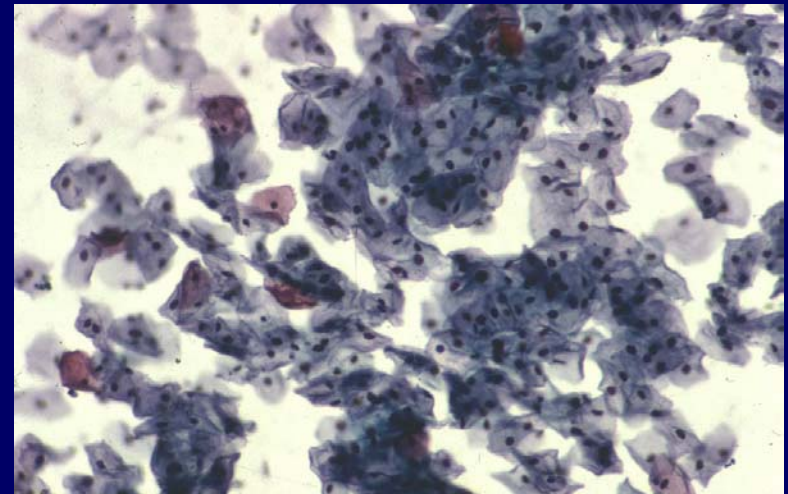
EXOCOL

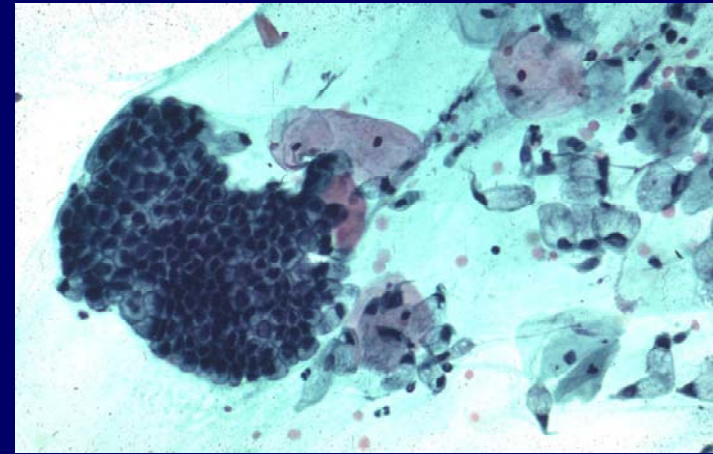
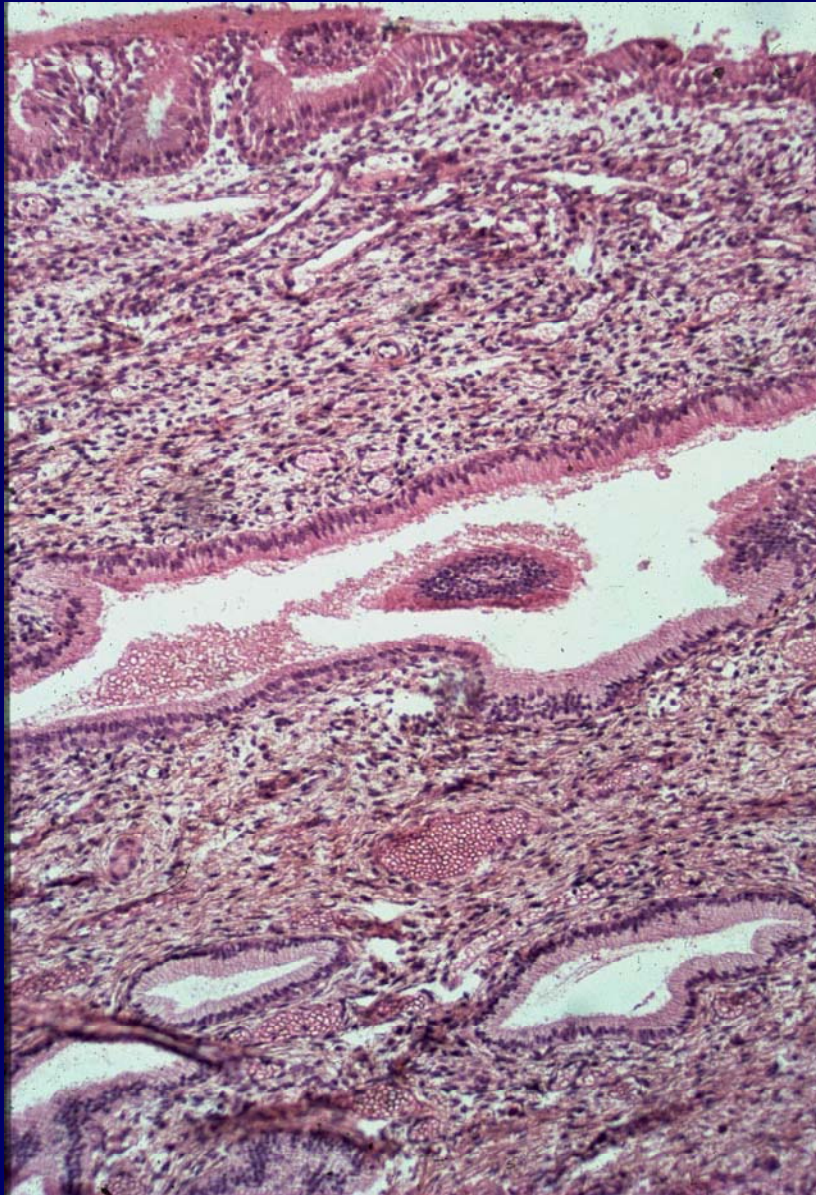
ENDOCOL

1ère partie cycle



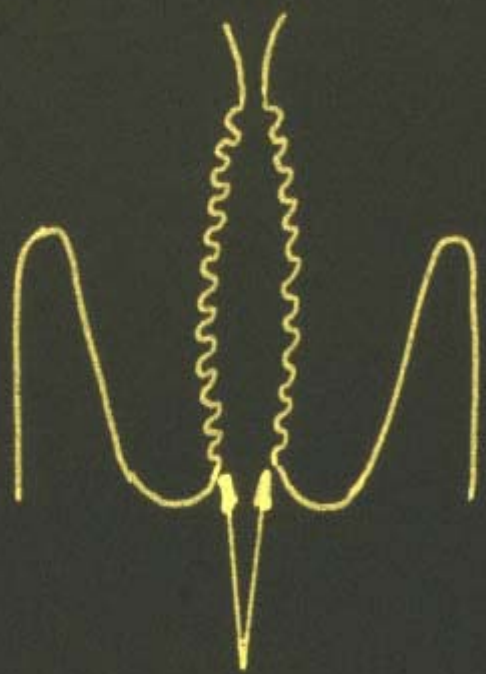
2ème partie cycle



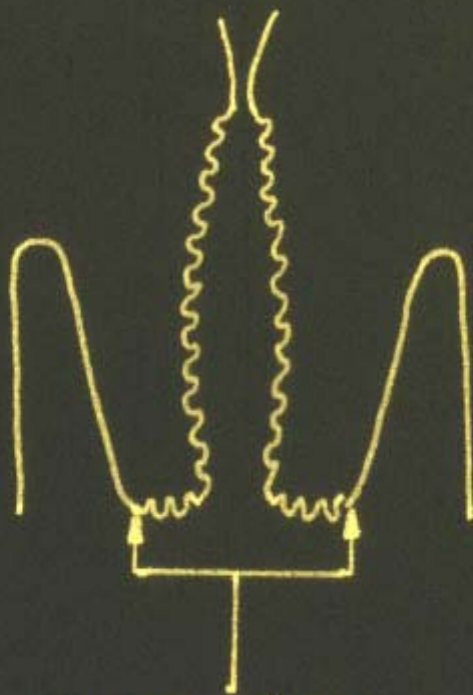


- cellules glandulaires

- mucus



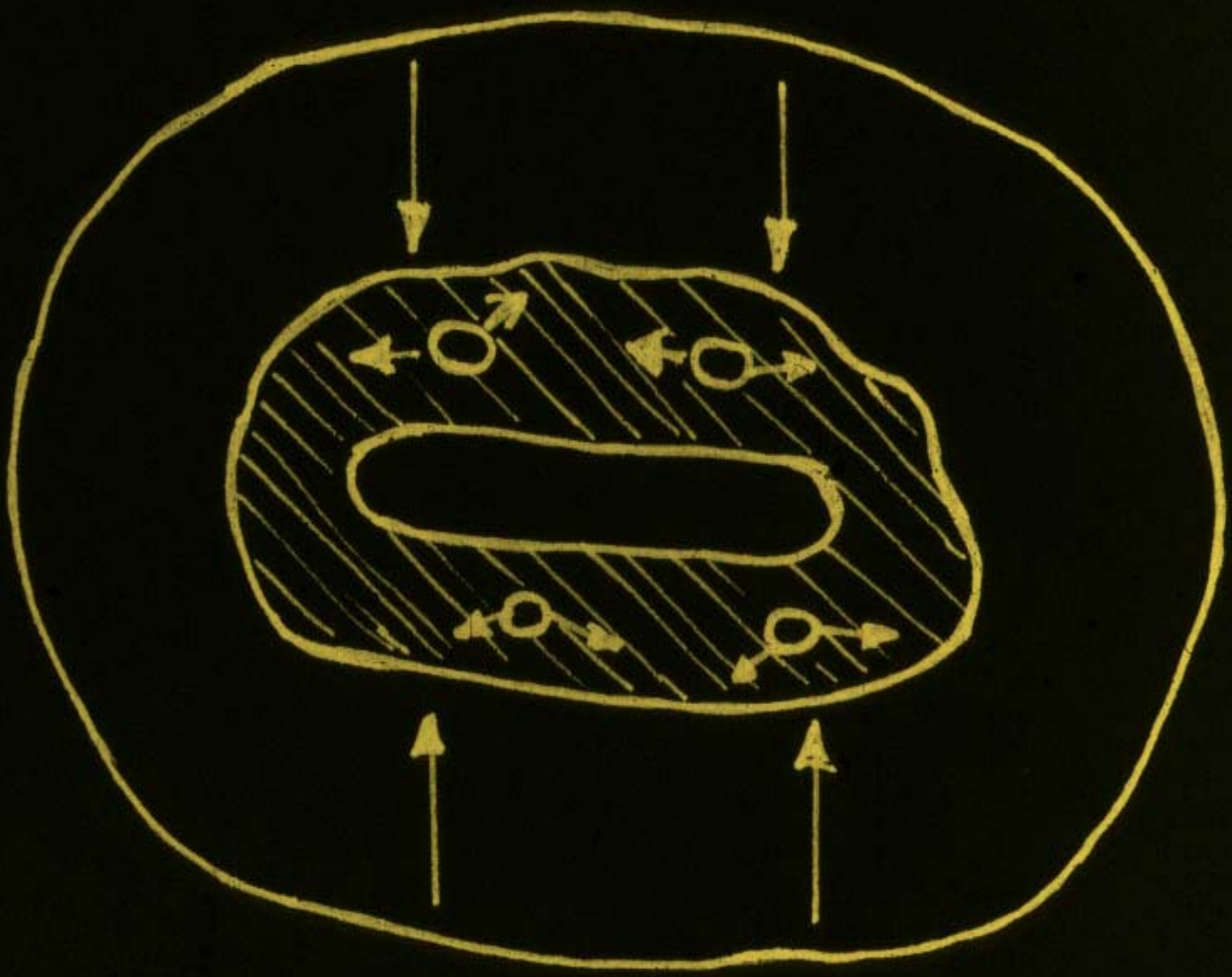
jonction  
originelle



eversion

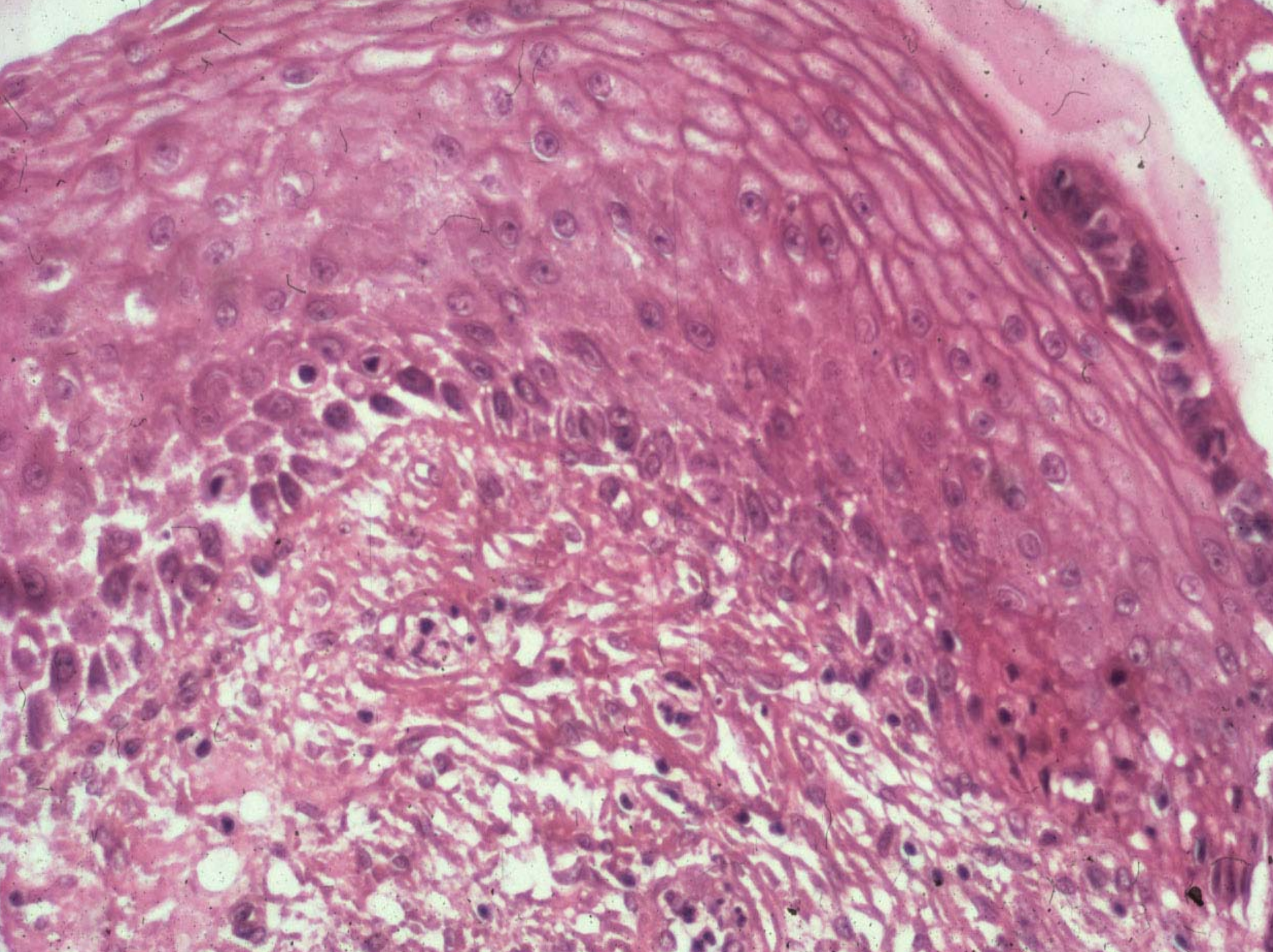


jonction  
fonctionnelle



GLISSEMENT

CENTRIPETE





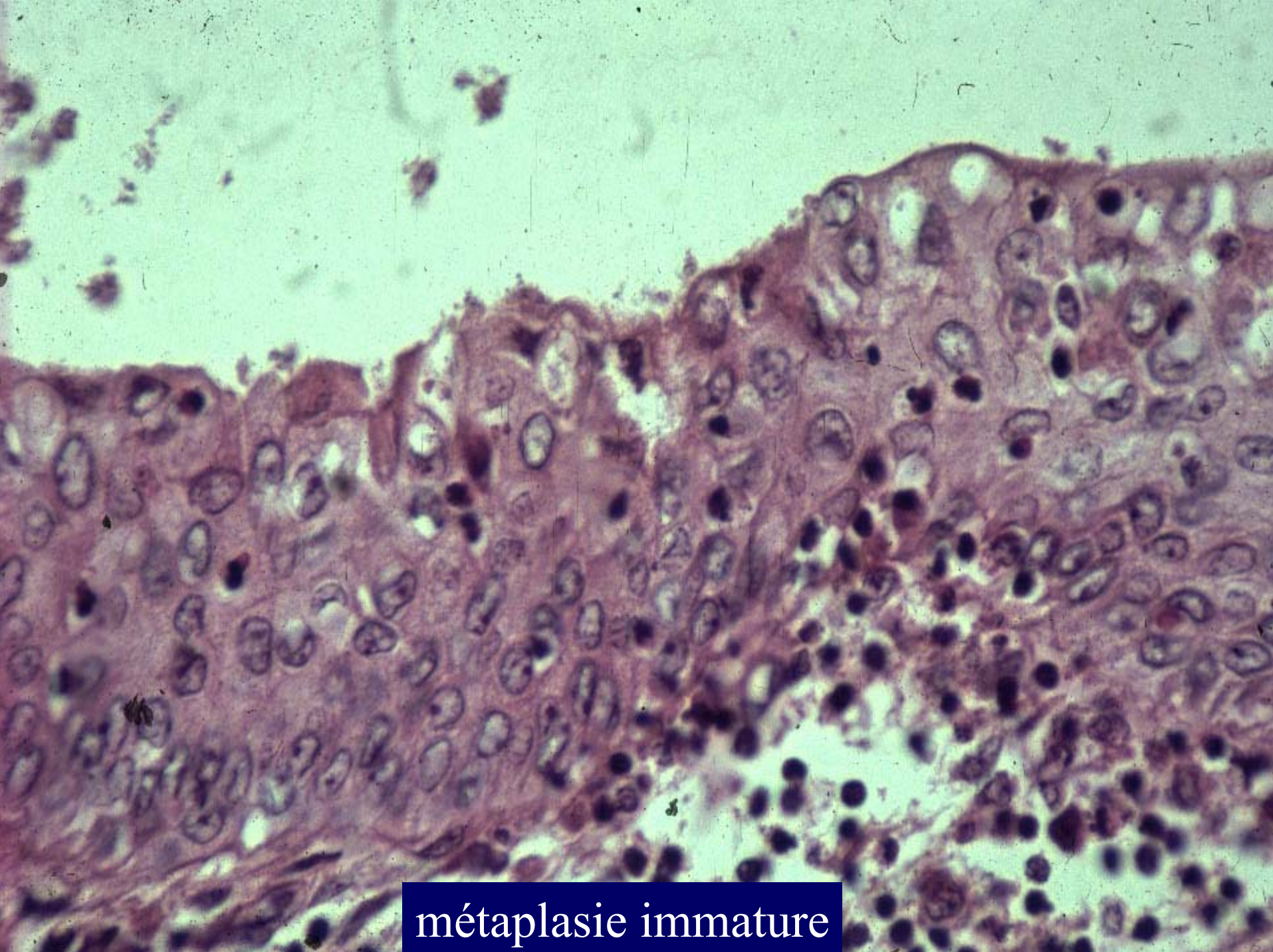
# METAPLASIE

## VRAIE

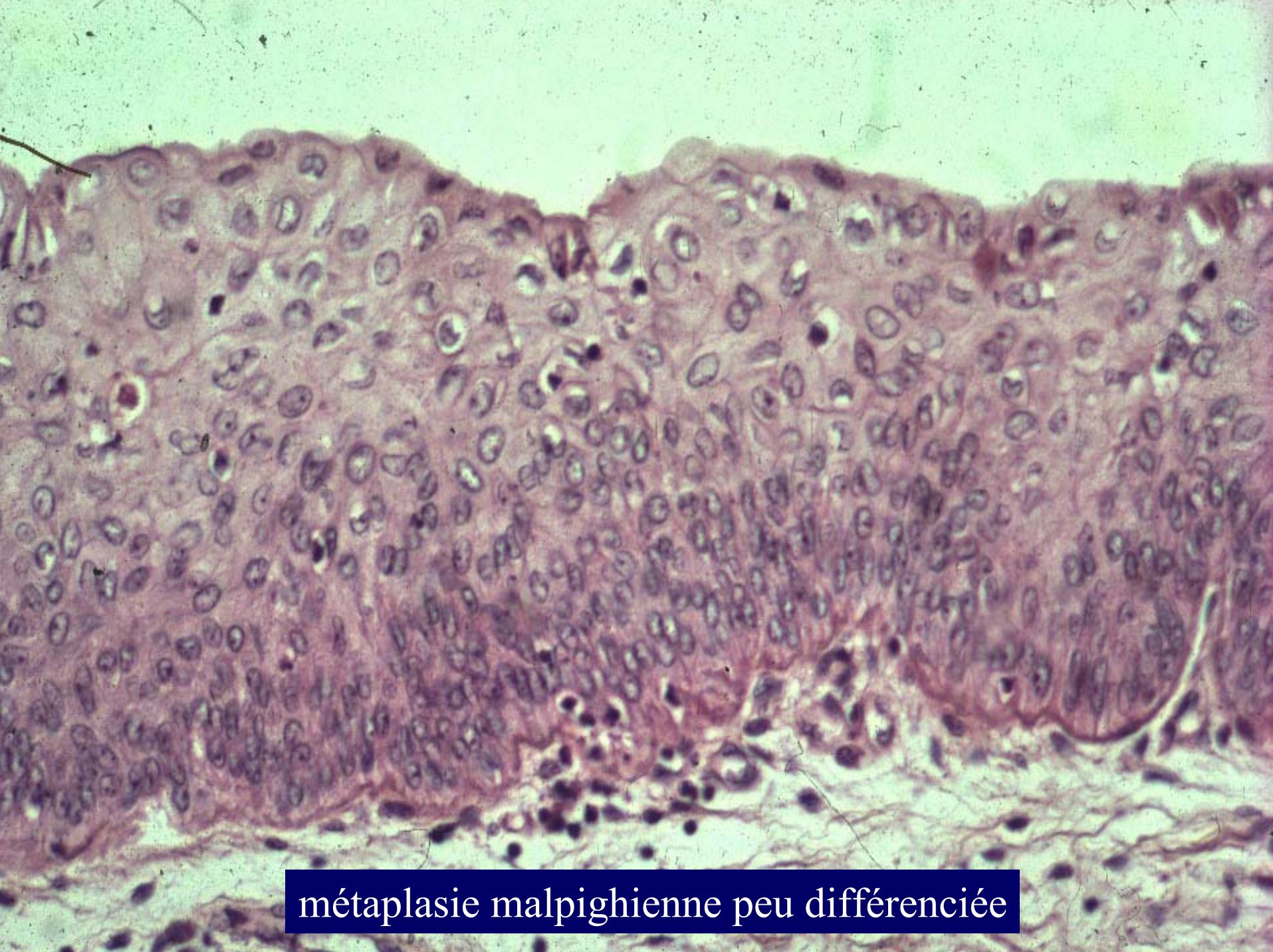
- . hyperplasie des cellules de réserve
- . métaplasie malpighienne immature
- . différenciation et maturation



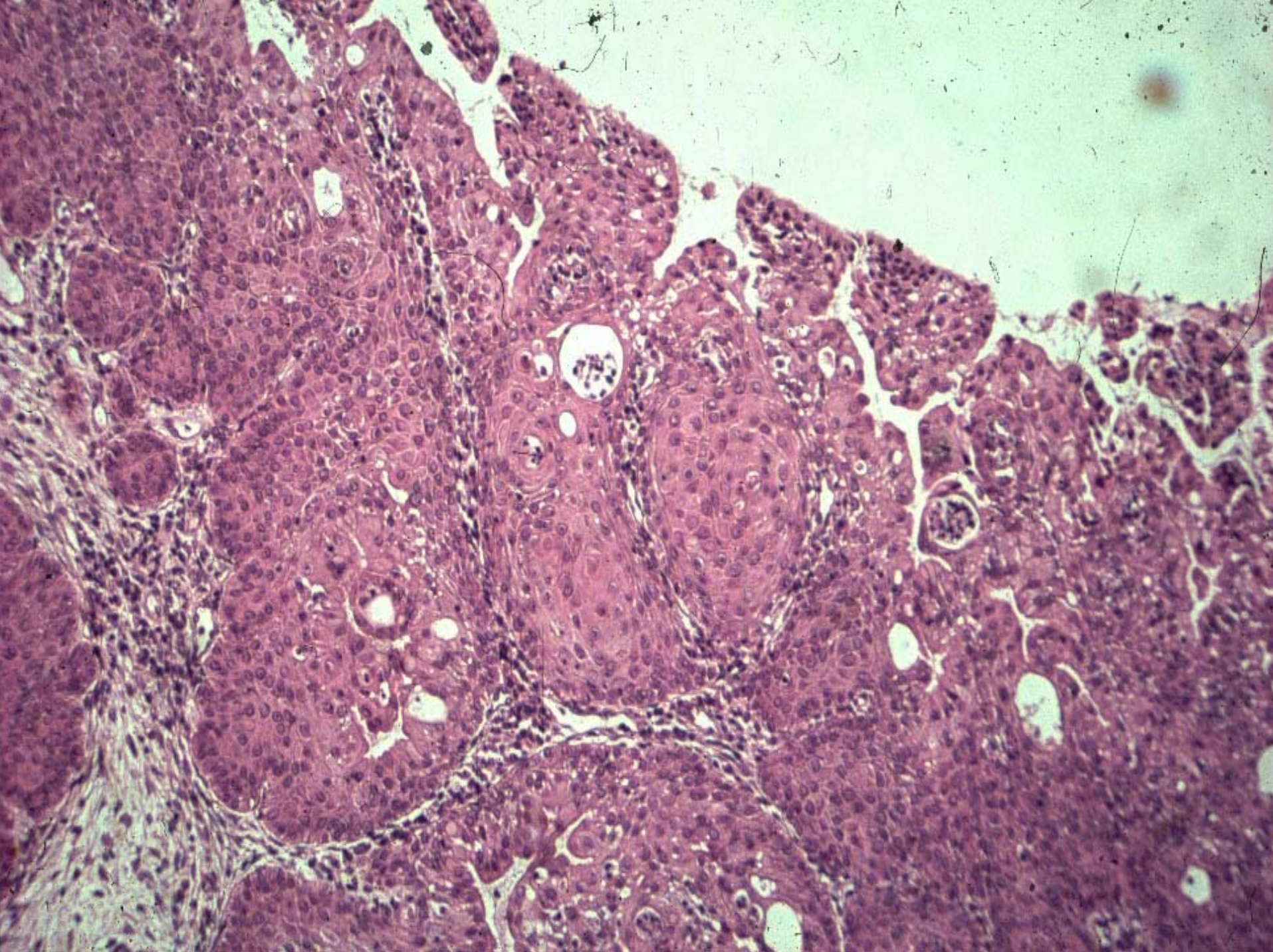
Hyperplasie cellules de réserve

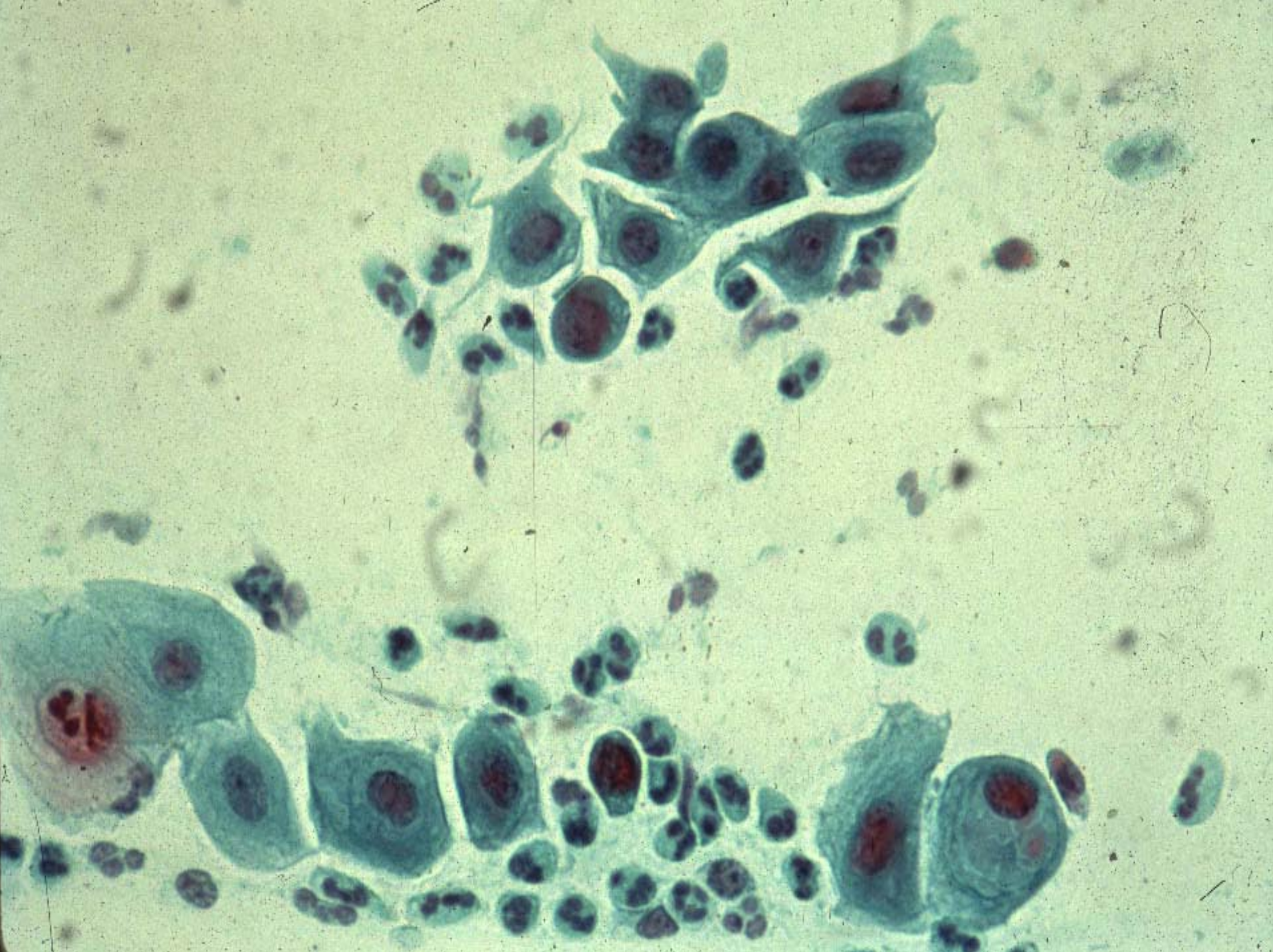


métaplasie immature



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

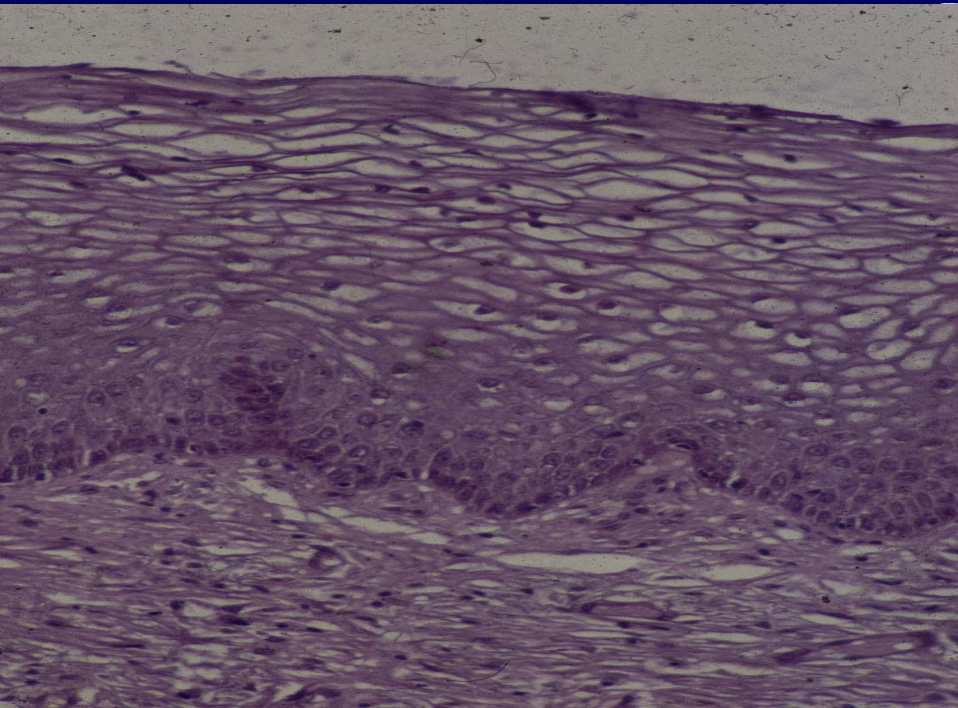
conisation : métaplasie : 0,99% des cas  
(5/503)

METAPLASIE

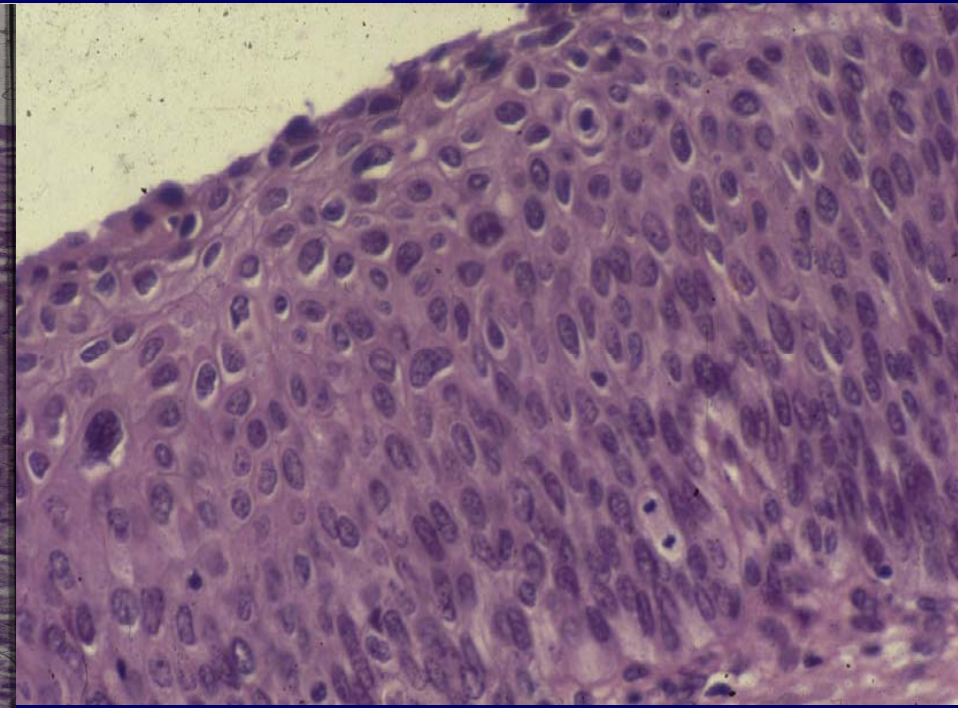
#

DYSPLASIE - CIN

NORMAL



CIN de HAUT GRADE

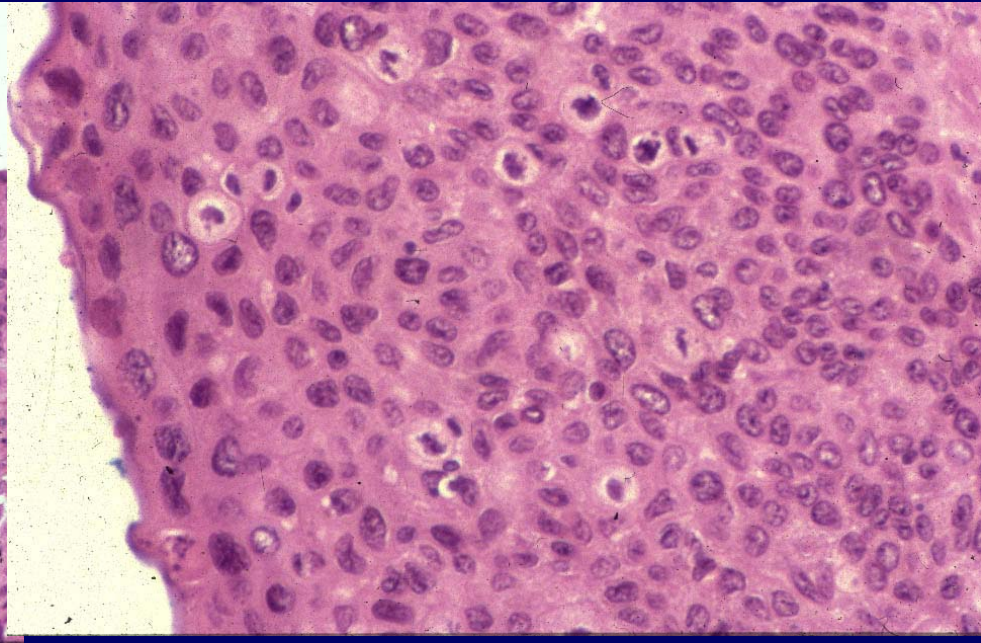
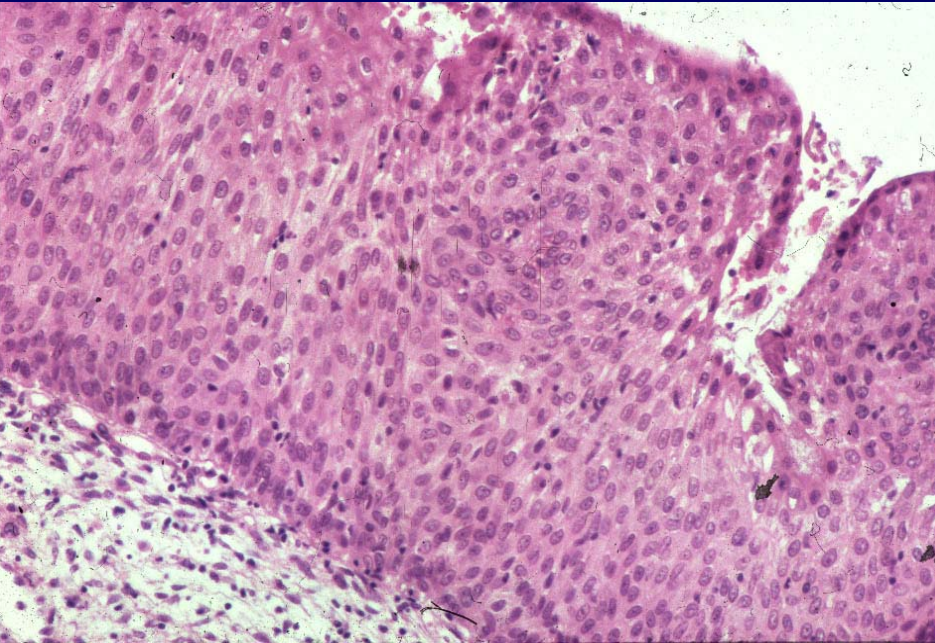


- **architecture** régulière  
épithélium différencié  
glycogène
- **cytologie** normale

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

# METAPLASIE

# CIN de HAUT GRADE



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

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

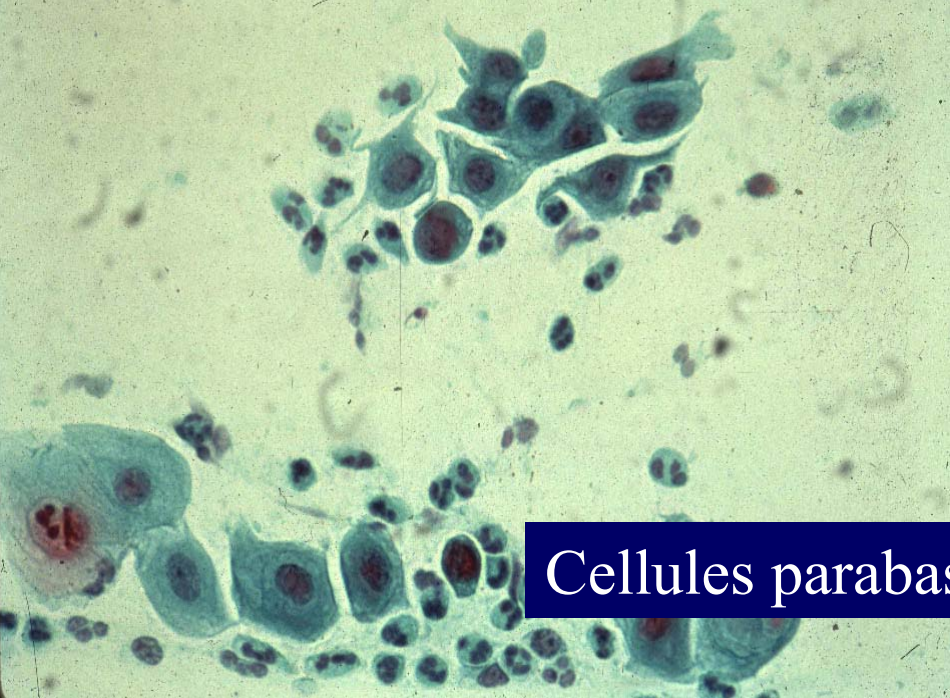
**ASC-H - Bethesda 2001**

Sherman 1992, Sheils 1997,  
Changchien 1999, Solomon 2002

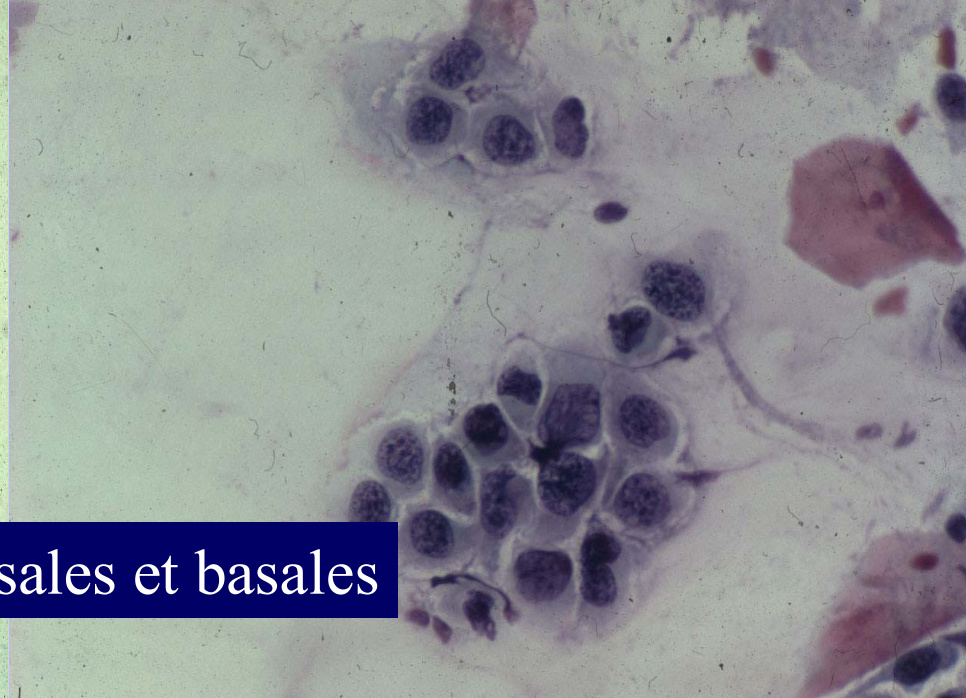
# ATYPIES des CELLULES MALPIGHIENNES (ASC)

- . **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

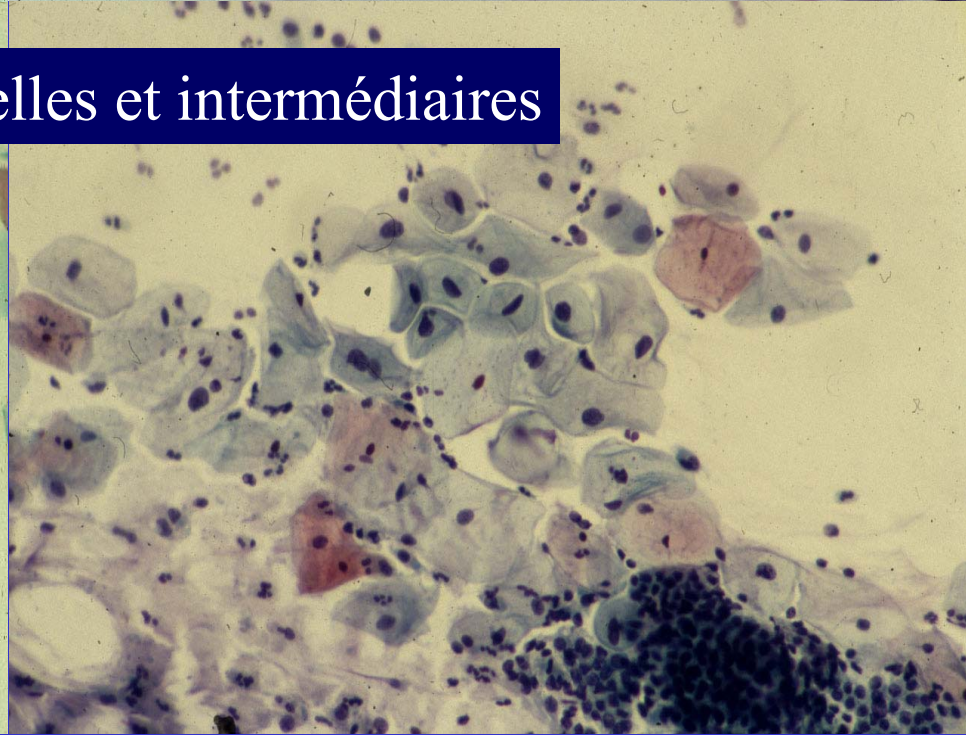
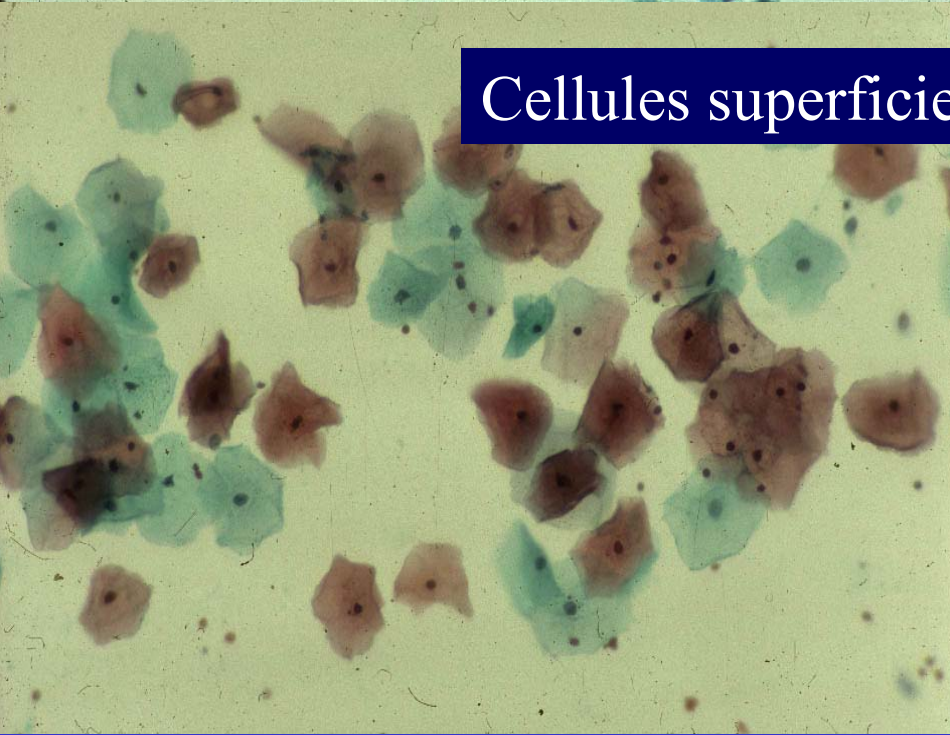




Cellules parabasales et basales



Cellules superficielles et intermédiaires

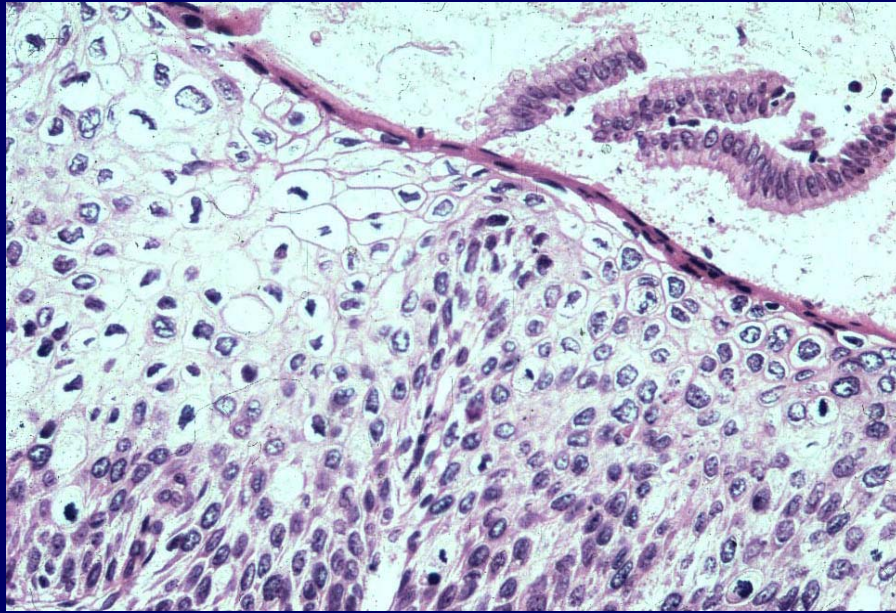


METAPLASIE

+

DYSPLASIE - CIN

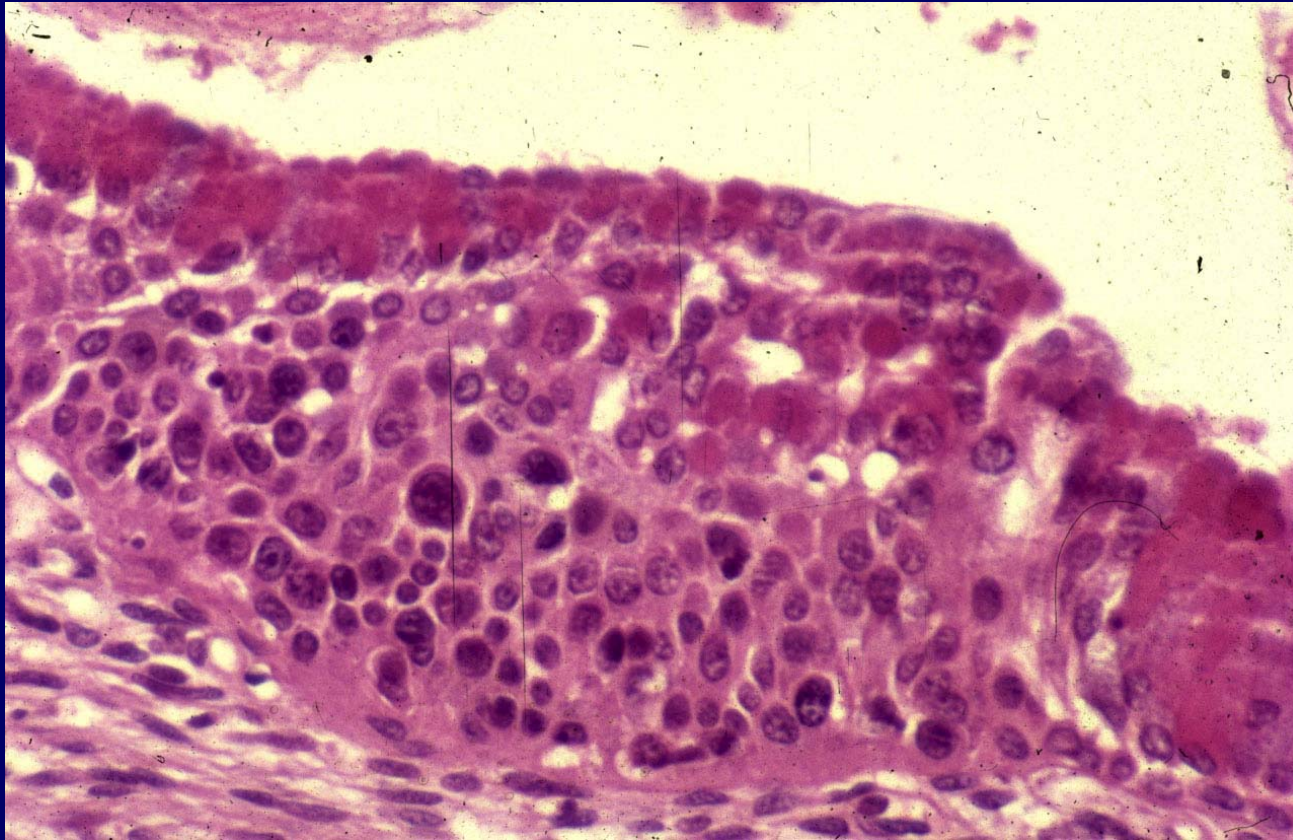
- métaplasie atypique
- métaplasie immature atypique
- atypie sur métaplasie
- dysplasie- CIN sur métaplasie



Squamous Intraepithelial Lesion (SIL)				
Low Grade		High Grade		
Condyloma	Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Normal	Very Mild-Mild Dysplasia	Moderate Dysplasia	Severe Dysplasia	In situ Carcinoma

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

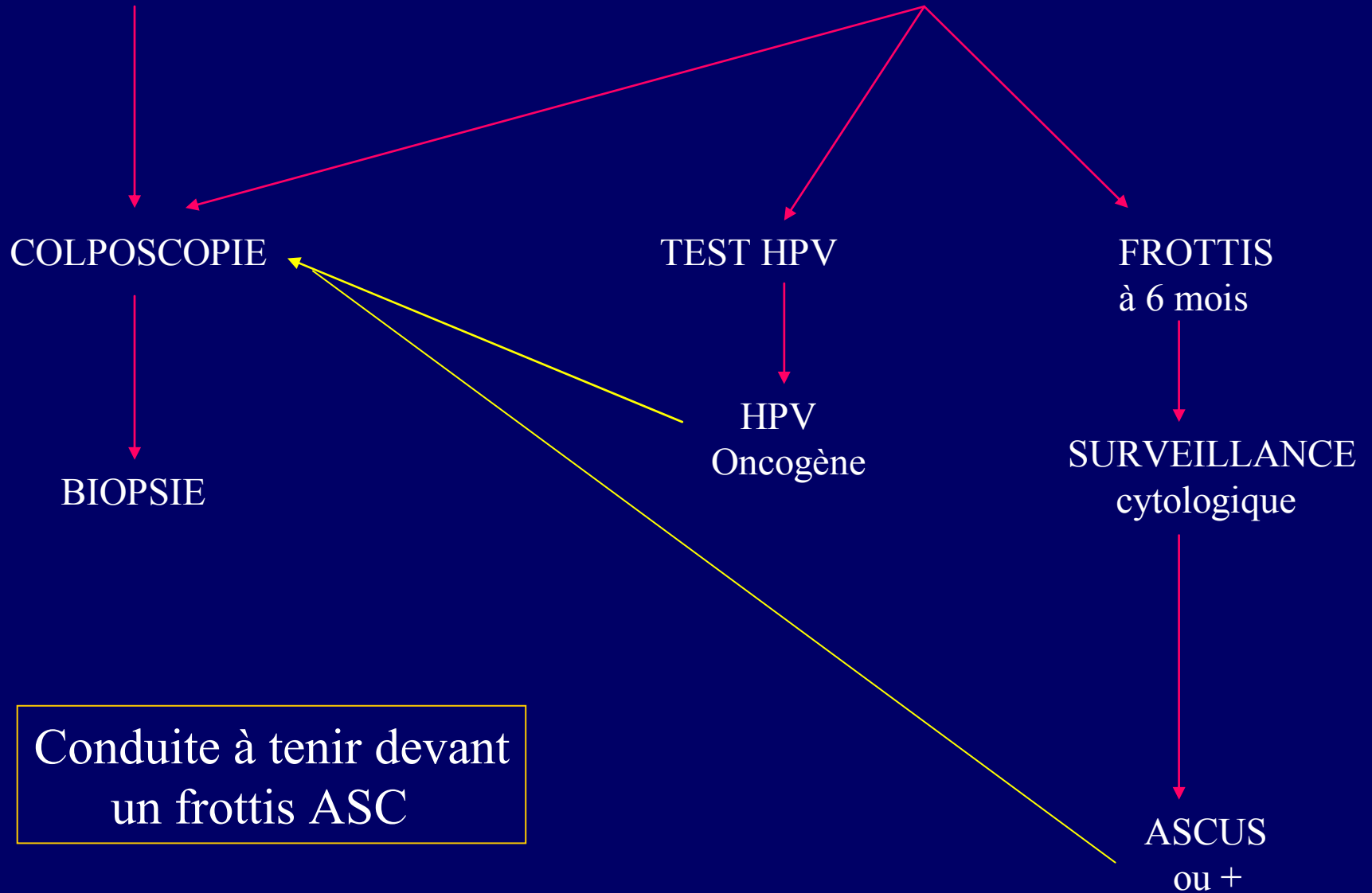
- test HPV
- ploïdie
- immunohistochimie ... p16

TEST

HPV

ASC-H

ASC-US





- 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

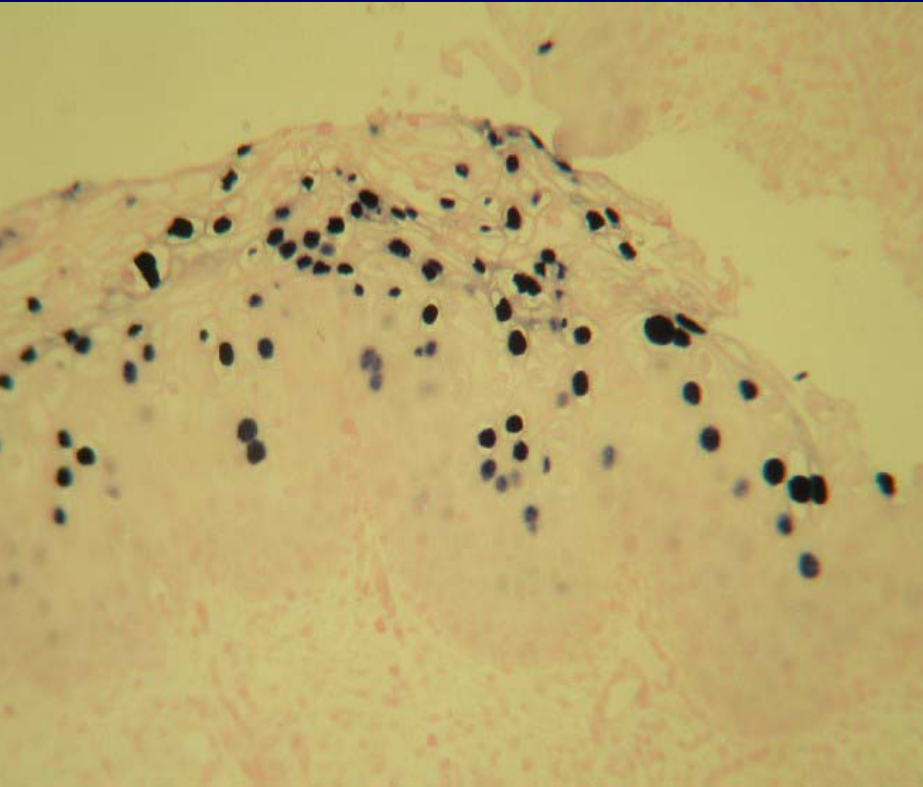
Série de 10.861 frottis : 762 ASCUS et LSIL  
Hybrid Capture II et Hybridation In Situ\* avec  
250 biopsies de contrôle

- 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

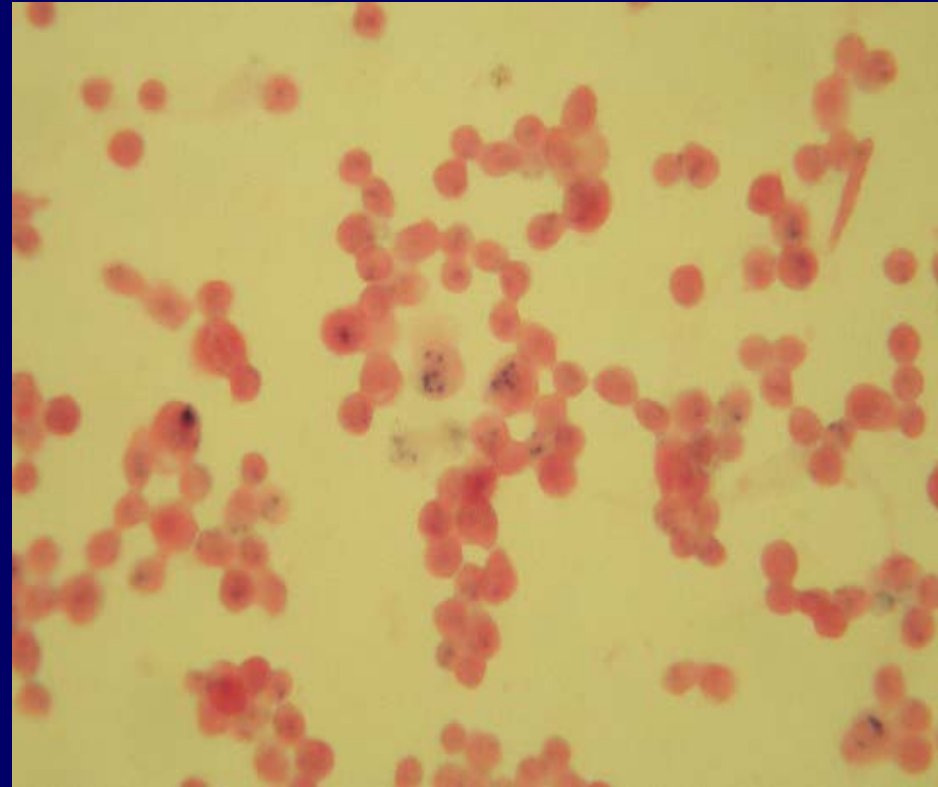
\* BenchMark Automated Slide Staining System

# 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

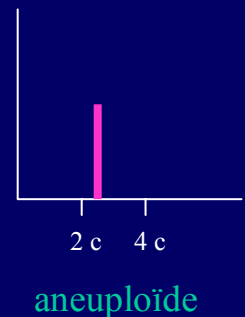
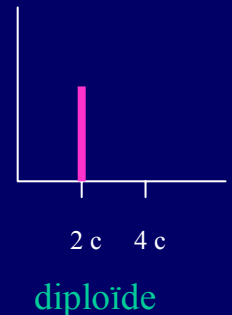
# PLOIDIE

## CYCLE CELLULAIRE

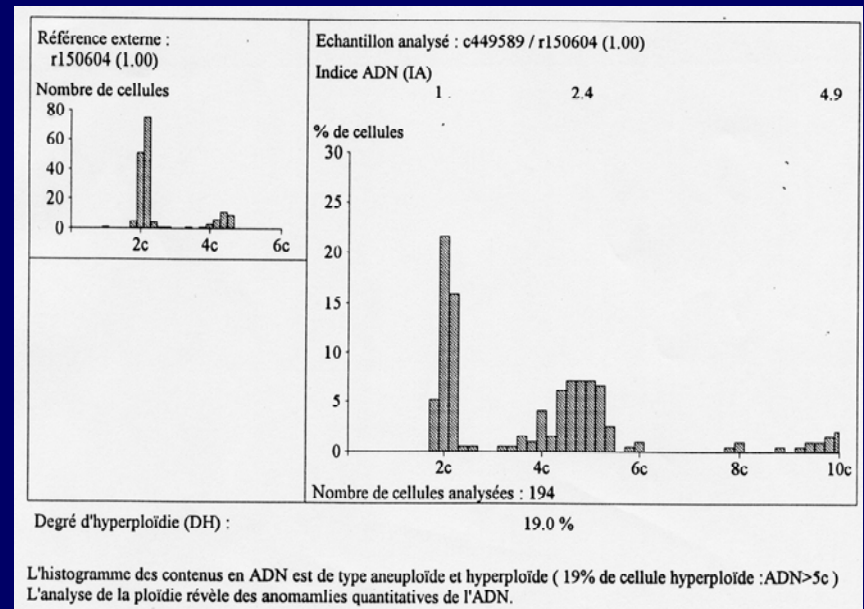
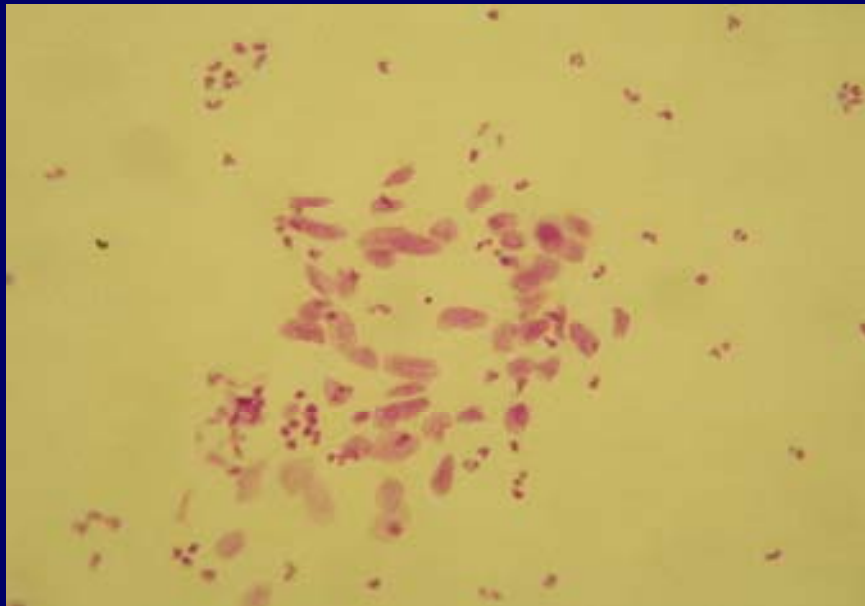
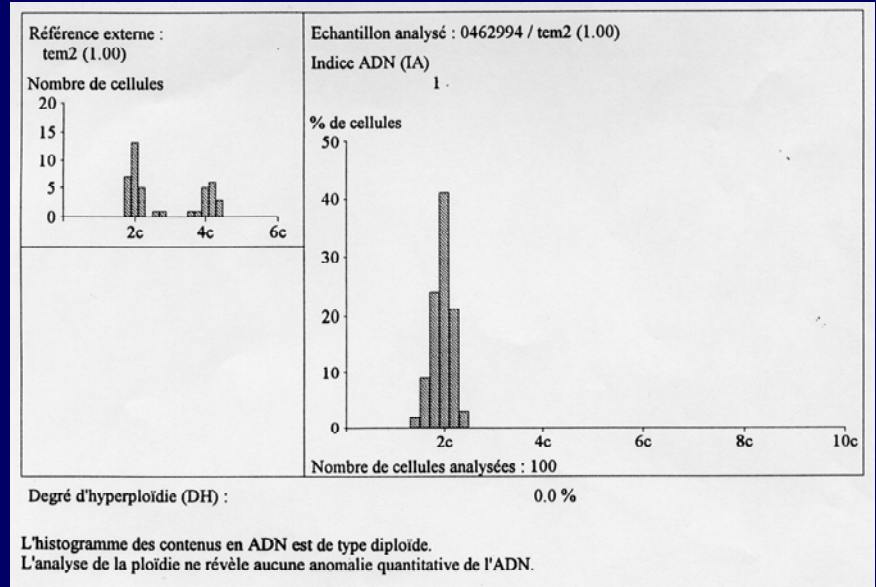
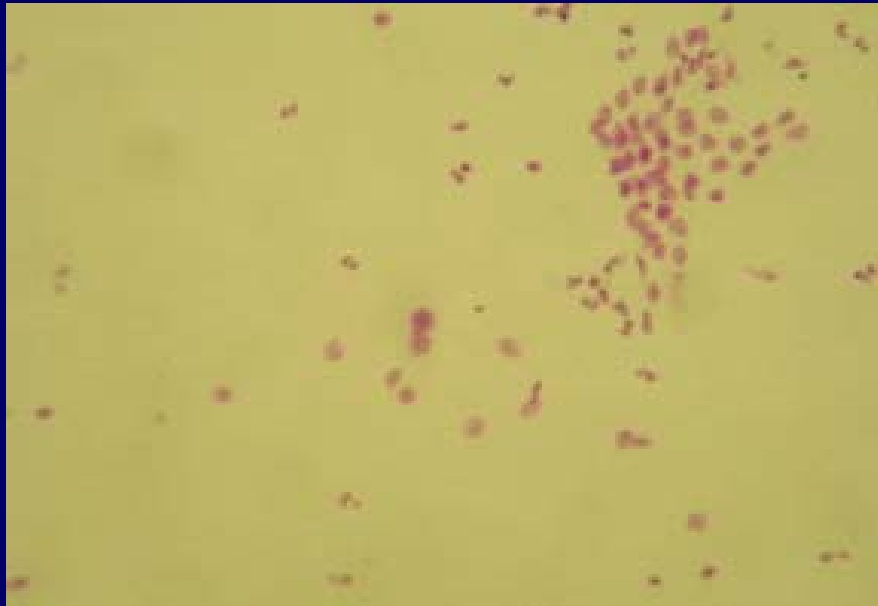
- phase G0 cellule quiescente
- phase G1 cellule engagée dans un cycle de division
- phase S cellule synthétise le DNA
- phase G2 cellule a doublé son contenu en DNA
- phase M cellule en mitose

## 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**







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 al

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

Cancer (cancer cytopathology) 102: 41-54 2004

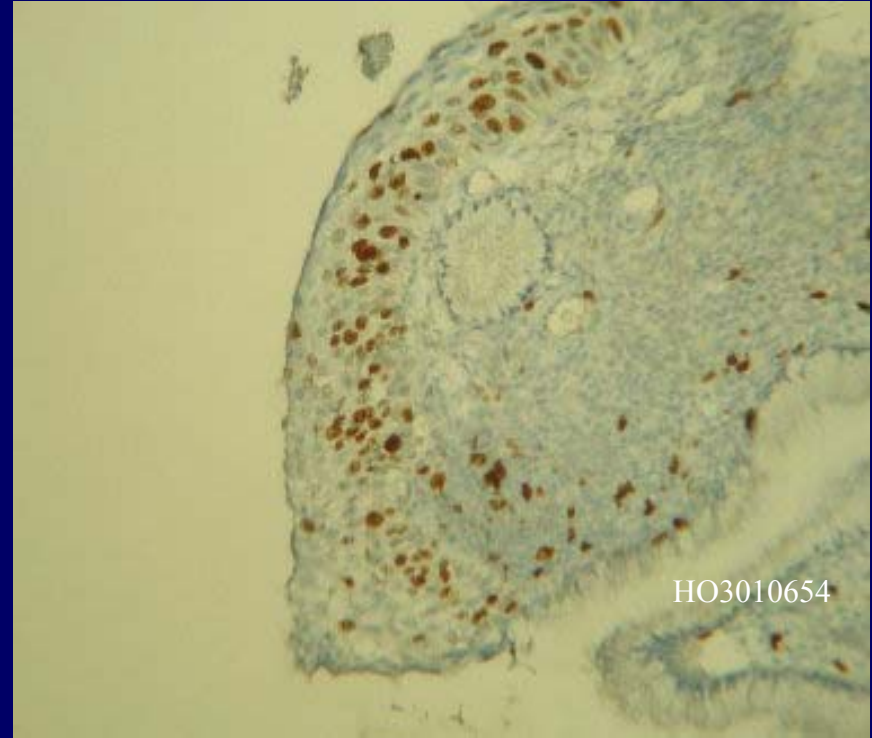
- peut être utilisé en cytologie ou en histologie
- aneuploïdie = lésion de haut grade
- nécessite un morphomètre

# 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



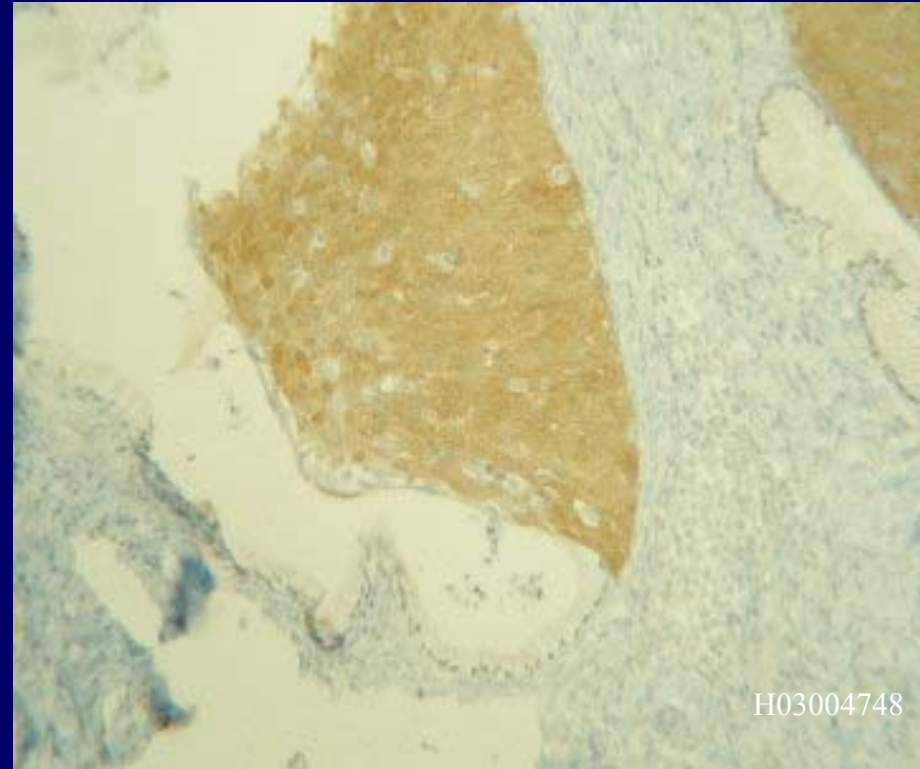
IMMUNOHISTOCHIMIE

MIB - 1- (Ki 67)

# p 16 (INK 4a)

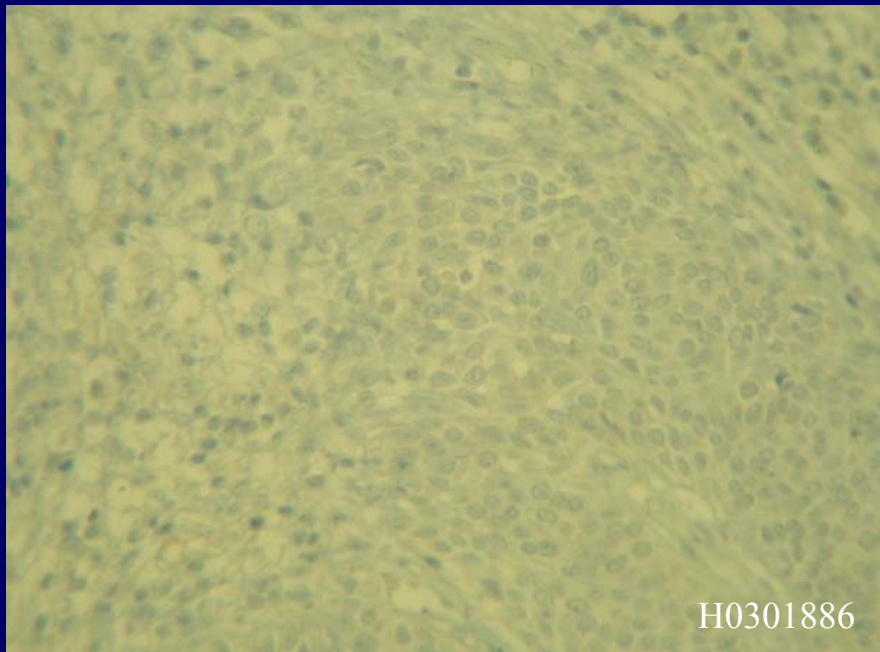
- les HPV oncogènes produisent une oncoprotéine E7 qui se lie au produit du gène du rétinoblastome (Rb) et l'inactive
- le gène p16 (INK4a) (cyclin dependent kinase inhibitor) rend **non fonctionnel le gène (suppresseur) du rétinoblastome**
- la protéine de la p16 (INK4a) est **visualisable** par **immuno-cyto 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



IMMUNOHISTOCHEMIE

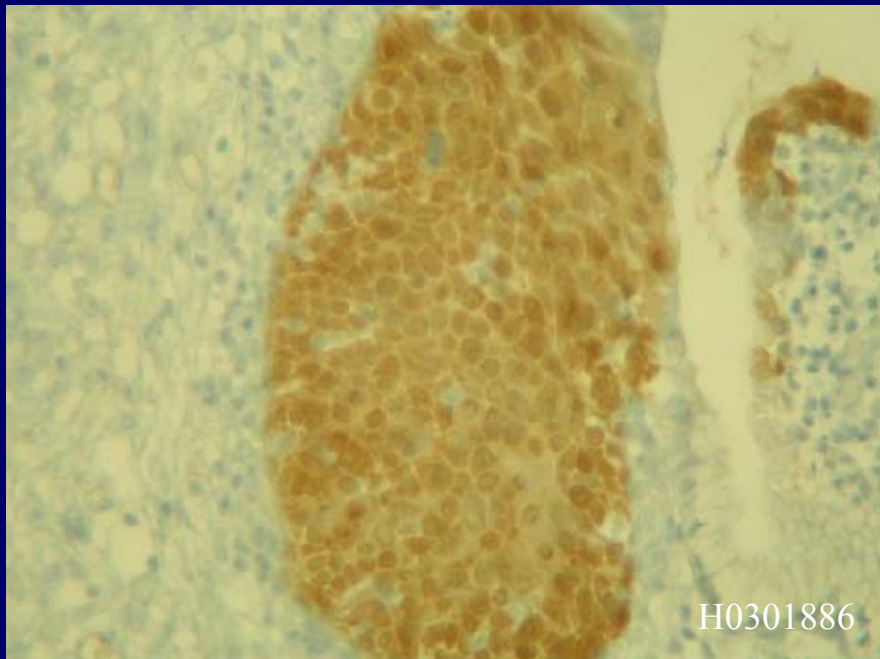
p16



H0301886

**METAPLASIE**

**IMMATURE**

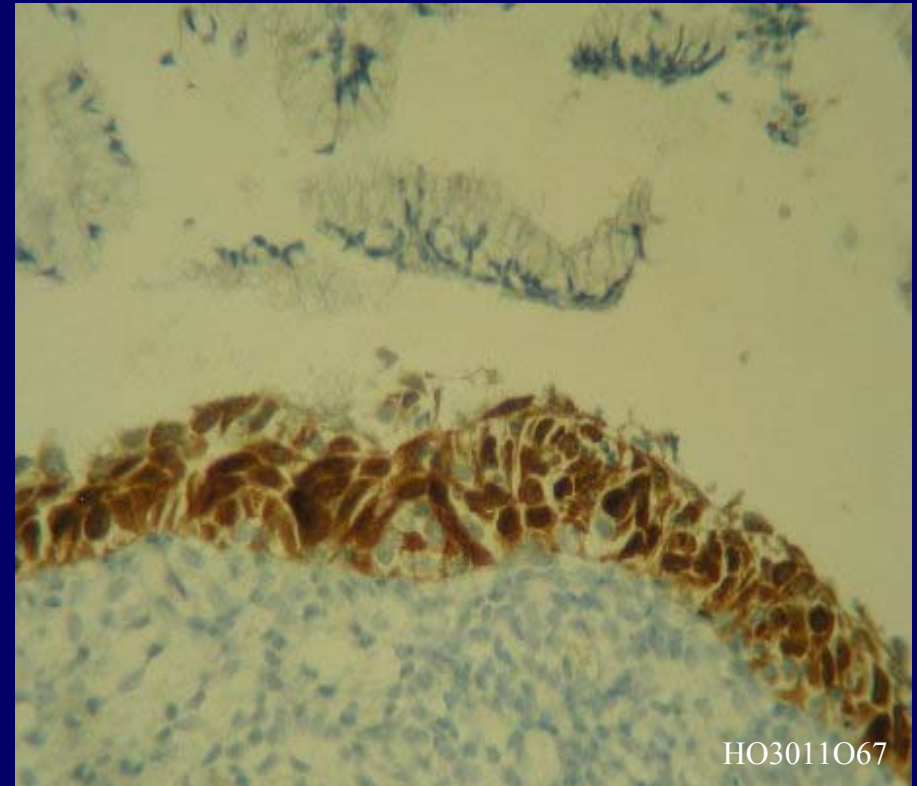
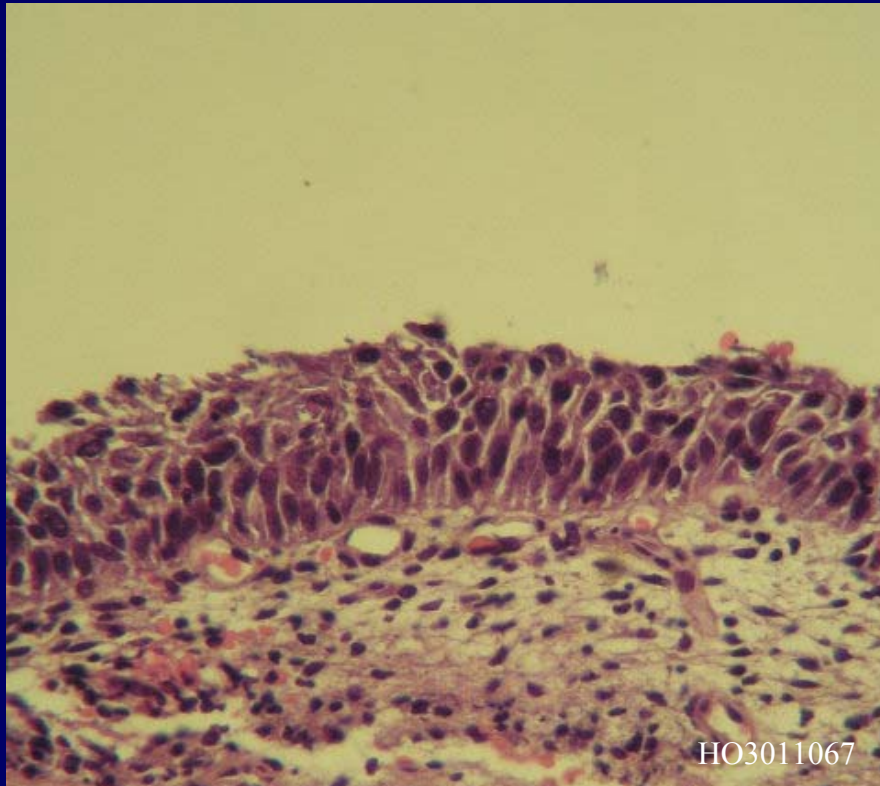


H0301886

**DYSPLASIE-CIN**

**sur**

**METAPLASIE**



CIN sur METAPLASIE  
=  
METAPLASIE  
SUSPECTE

IMMUNOHISTOCHIMIE  
p16



# p16<sup>INK4a</sup>

- 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**...