

## INTÉRÊT DE L'IMMUNOHISTOCHEMIE DANS LE DIAGNOSTIC DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE AU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE COCODY

### INTEREST OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS LESIONS OF THE CERVIX: PRELIMINARY STUDY IN THE DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL ANATOMY OF THE TEACHING HOSPITAL OF COCODY

Coulibaly ZI<sup>1,2</sup>, Kouacou BNFA<sup>3</sup>, Bouatinin MOA<sup>3</sup>, Traoré ZCA<sup>4,5</sup>, Touré I<sup>4,5</sup>, Kouyaté M<sup>1,2</sup>, D'Horpock AF<sup>1,2</sup>, Koffi KE<sup>1,2</sup>, Doukouré B<sup>1,3</sup>, Diomandé MIJM<sup>1,2</sup>

- 1-Département d'anatomie pathologique de l'université Félix Houphouët-Boigny.
- 2-Service d'anatomie pathologique du centre hospitalier et universitaire de Treichville.
- 3-Service d'anatomie pathologique du centre hospitalier et universitaire de Cocody
- 4-Département d'anatomie pathologique de l'université Alassane Ouattara.
- 5-Service d'anatomie pathologique du centre hospitalier et universitaire de Bouaké.

#### RESUME

**OBJECTIF** : cette étude a pour but de montrer la nécessité de coupler l'histologie à l'immunohistochimie (p16/Ki67) des prélèvements cervicaux utérins.

**MÉTHODOLOGIE** : il s'agissait d'une étude rétrospective à visée analytique qui s'est déroulée du 1er Janvier 2019 au 31 Décembre 2021 (3 ans), au service d'anatomie pathologique du CHU de Cocody. Ont été inclus dans l'étude les patientes présentant des lésions intraépithéliales histologiquement confirmées, disposant d'un sérotype HPV et dont les blocs de paraffine étaient disponibles pour l'immunomarquage (p16/Ki67). Les variables analysées étaient : l'âge, le type histologique, le statut virologique et le profil immunohistochimique.

**RÉSULTATS** : la moyenne d'âge était de 43,24 ans. HPV 16 (55,3 %) était le plus fréquent. Les LSIL (68,97%) prédominaient avec 53,45 % de condylomes, contre 24,1 % de lésions CIN3 (HSIL). L'immunomarquage de la p16 (67,2 %) intéressait majoritairement les LSIL (25/40), ainsi que les HSIL (14/18). Le Ki67 (10,3 %) était statistiquement lié aux HSIL de type CIN3 (5/6).

**CONCLUSION** : le couplage de l'immunohistochimie (p16/Ki67) à l'histopathologie est indispensable à la prise en charge des lésions intraépithéliales. Il permet de réduire les biais observateurs dépendant de l'histopathologie cervicale utérine.

**Mots clés** : lésions intraépithéliales, immunohistochimie, histopathologie, col utérin.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE**: this study aims to show the need to link histology to immunohistochemistry (p16/Ki67) of uterine cervical samples.

**METHODOLOGY**: this was a retrospective study for analytical purposes that took place from January 1, 2019 to December 31, 2021 (3 years), in the department of pathological anatomy of the Teaching Hospital of Cocody. Patients with histologically confirmed intraepithelial lesions, HPV serotype and paraffin blocks available for immunolabelling (p16/Ki67) were included in the study. The variables analyzed were: age, histological type, virological status and immunohistochemical profile.

**Results**: the average age was 43.24 years. HPV 16 (55.3%) was the most common. LSIL (68.97%) predominated with 53.45% condylomas, against 24.1% CIN3 lesions (HSIL). Immunolabelling of p16 (67.2%) was mainly of interest to LSIL (25/40) and HSIL (14/18). Ki67 (10.3%) was statistically related to CIN3 HSIL (5/6).

#### Correspondant :

Coulibaly Zana Ismaël ;  
Tél : +2250747748549 -  
06 BP 6777 Abidjan 06 ;  
E-mail : czanaismael@gmail.com

Soumis : 22/09/2023  
Accépté : 14/10/2023

**Citation** : Coulibaly ZI, Kouacou BNFA, Bouatinin MOA, Traoré ZCA, Touré I, Kouyaté M, D'Horpock AF, Koffi KE, Doukouré B, Diomandé MIJM. Intérêt de l'immunohistochimie dans le diagnostic des lésions précancéreuses du col de l'utérus : étude préliminaire au service d'anatomie pathologique du Centre Hospitalier et Universitaire de Cocody. JAMO 2023; 8 (2): 11-15.

**CONCLUSION:** *the coupling of immunohistochemistry (p16/Ki67) to histopathology is essential for the management of intraepithelial lesions. It reduces observer biases dependent on uterine cervical histopathology.*

**Keywords:** *intraepithelial lesions, immunohistochemistry, histopathology, cervix.*

---

## INTRODUCTION

Le cancer du col utérin est le 4ème cancer de la femme dans le monde [1]. C'est un problème majeur de santé publique. En Côte d'Ivoire, c'est le 2ème cancer de la femme après celui du sein avec 2067 nouveaux cas en 2020 [2]. Son histoire naturelle est précédée d'une phase d'infection à Human papillomavirus (HPV) à haut risque, et de lésions précancéreuses [3]. Bien que les critères histopathologiques de ces lésions soient codifiés, leur application est à l'origine de problèmes de reproductibilité diagnostique, pour les lésions de bas grade [4]. Afin d'éviter ces variabilités inter observateurs et d'améliorer la qualité du diagnostic, les techniques immunohistochimiques sont utilisées pour confirmer l'histopathologie [3]. La protéine p16 et l'index de prolifération Ki67 sont des biomarqueurs spécifiques et efficaces pour le diagnostic optimal des néoplasies intraépithéliales. Leur spécificité et leur sensibilité élevée expliquent leur couplage dans le diagnostic des lésions intraépithéliales du col utérin [5]. L'objectif de ce travail est de montrer la nécessité de coupler l'histologie à l'immunohistochimie (p16/Ki67) des prélèvements cervicaux utérins.

## MÉTHODOLOGIE

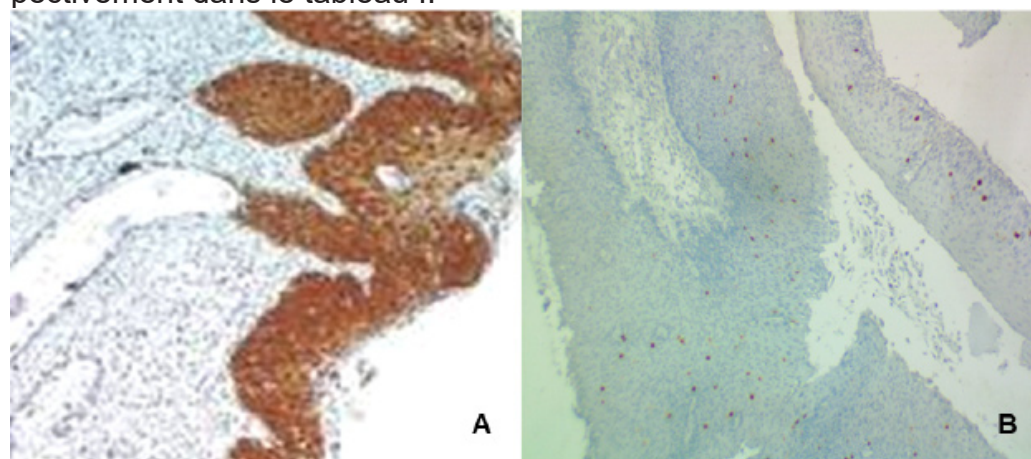
Il s'agissait d'une étude rétrospective à visée analytique. Elle s'est déroulée du 1er Janvier 2019 au 31 Décembre 2021 (3 ans). Elle a eu pour cadre le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Cocody. A partir des registres dudit service, toutes les patientes présentant des lésions intraépithéliales histologiquement confirmées ont été recensées. Celles qui disposaient d'un sérotype HPV, et dont les blocs de paraffine étaient exploitables pour l'immunomarquage (p16/Ki67) ont été incluses. Après la relecture des lames histologiques, les biopsies ont subi les techniques manuelles d'immunohistochimie avec : les anticorps anti p16 (clone : R15-A ; Référence : DB 253-1), et les anticorps anti Ki67 (clone : SP6 ; Référence : RMAB 0004). L'interprétation de l'immunohistochimie a été faite par deux pathologistes. L'immunomarquage de la p16 est positif lorsqu'un bloc de cellules (10 à 20 cellules basales et parabasales) présente un marquage nucléaire et cytoplasmique avec une intensité modérée à forte ; tandis que celui du Ki67 est positif lorsque le marquage nucléaire est diffus au-dessus des cellules basales et parabasales avec au moins 10 % de cellules marquées. Les données de l'étude ont été recueillies sur un questionnaire. Ces données ont permis d'analyser : l'âge, le type histologique, le statut virologique et le profil immunohistochimique.

Les logiciels Microsoft 2016 et Epi Info version 7.2.2.6 ont été utilisés pour la saisie des textes et les analyses statistiques. Le seuil  $\alpha = 0,05$  a été choisi pour le test exact de Fisher entre le statut de la p16 et les lésions

intraépithéliales de bas et haut grade, et le statut du Ki67 et les lésions intraépithéliales de bas et haut grade. La valeur  $p \leq 0,05$  sera considérée comme statistiquement significative.

## RÉSULTATS

Au plan épidémiologique, 58 cas ont été colligés. L'âge moyen des patientes était de  $43,24 \pm 6,91$  ans (extrêmes : 20 et 60 ans). Les patientes dont l'âge variait entre 40 et 49 ans représentaient 50% de la population d'étude. L'analyse virologique a montré différents sérotypes : HPV 16 (55,3 %), suivi de l'association HPV 18-45 (37,9 %), de 3,4 % de HPV 18 et enfin 3,4 % de HPV 16-18-45. En ce qui concerne l'histopathologie, les lésions intraépithéliales de bas grade ou « low-grade squamous intraepithelial lesion » (LSIL) (69 %) étaient constituées de cervicite avec des signes d'infection à HPV (condylomes) (53,5 %) et de « cervical intraepithelial neoplasia » 1 (CIN1) (15,5 %) ; tandis que les lésions intraépithéliales de haut grade ou « high-grade squamous intraepithelial lesion » (HSIL) (31 %) présentaient des lésions CIN3 (24,1 %) et CIN2 (6,9 %). L'analyse immunohistochimique des spécimens a objectivé une surexpression de la p16 dans 67,2 % des cas ( $n = 39$ ) et une positivité du Ki67 dans 10,3 % des cas ( $n = 6$ ). Les profils immunohistochimiques de la p16 et du Ki67 (figure 1) en fonction du type de lésion histologique ont été consignés respectivement dans le tableau I.



**Figure 1 (IHCx40)** : (A) immunomarquage positif par l'anticorps anti p16 de toute la hauteur épithéliale malpighienne ; (B) immunomarquage positif par l'anticorps anti Ki67 de plus de 10 % des cellules malpighiennes.

**Tableau I** : statut de la p16 et du Ki67 en fonction du type de lésion histologique

		Statut p16			Statut Ki67		
		Positif	Négatif	p-value	Positif	Négatif	p-value
LSIL	Condy- lomes	21	10	0,3666	1	30	0,00892
	CIN 1	4	5		-	9	
HSIL	CIN 2	3	1	-	4		
	CIN 3	11	3	5	9		

## DISCUSSION

Du point de vue épidémiologique, la moyenne d'âge était de 43 ans. Certains auteurs retrouvaient des chiffres similaires au Nigeria et en Chine avec respectivement 44,3 ans et 46,3 ans [6, 7]. Cette moyenne d'âge représentait l'âge de prédilection de survenue des lésions suspectes. En effet, l'exposition au HPV est faite généralement entre 15 et 25 ans avec un temps de latence de 10 à 30 ans [8]. Ce qui justifierait l'apparition des lésions autour de cette moyenne d'âge. Le fort taux de régression spontanée des lésions précancéreuses avant 30 ans pourrait expliquer le faible taux de lésions précancéreuses chez les 20 à 29 ans bien qu'elles soient une cohorte sexuellement très active [9]. Les données virologiques révélaient la présence de HPV dans toute la population d'étude. Par contre, des méta analyses montraient une prévalence de HPV à haut risque oscillant entre 76 % et 89 % [3]. Les sérotypes isolés étaient à haut risque, quel que soit la lésion histologique, avec une prédominance du HPV 16 (55,3 %). Ailleurs ; HPV à haut risque était retrouvé chez les patientes porteuses de HSIL [10]. Au plan anatomopathologique, les LSIL (69 %) excellait avec une prédominance des condylomes (53,5%), et les HSIL (31 %) était surplombées par les lésions CIN3 (24,1%). Ces chiffres sont en adéquation avec ceux d'autres séries qui indiquaient une prédominance des condylomes suivis des lésions CIN3 [11]. En ce qui concerne l'immunohistochimie, la p16 (traduisant une infection à HPV à haut risque) a été majoritairement positive dans les LSIL (n = 25). A l'inverse d'autres études, il n'a pas été établi de lien statistique entre le statut de la p16 et les lésions intraépithéliales [12]. La surexpression de la p16 est retrouvée dans les lésions bénignes du col utérin [13]. L'évolution des lésions CIN1 associée à une positivité de la p16 se fait vers des lésions CIN2-3 [14]. Quant aux HSIL, les cellules malpighiennes exprimaient la p16 (n = 14) comme cela est décrit dans la littérature. [12, 15]. Le marquage de l'index de prolifération Ki67 (8,62 %) était statistiquement lié aux lésions intraépithéliales [6, 11]. Ce marquage a été essentiellement observé dans les lésions CIN3. Cependant, un cas de condylome présentait une positivité du Ki67 contrairement aux résultats d'autres analyses qui observaient que le Ki67 ne s'exprime que dans les HSIL [5]. L'inadéquation entre les HSIL (n = 24) histologiquement confirmées et les HSIL diagnostiquées à l'immunohistochimie (n = 5) pourrait s'expliquer par une surestimation des LSIL à l'histologie standard. L'immunohistochimie a donc permis de redresser le diagnostic histologique initial.

## CONCLUSION

Les lésions précancéreuses du col utérin survenaient à 43 ans. Ces lésions étaient associées à des infections à HPV à haut risque. Elles étaient dominées par les condylomes suivis des CIN3. L'étude immunohistochimique a permis de redresser le diagnostic de certaines lésions classées comme HSIL. L'interprétation des préparations histologiques étant subjective, il est indubitable de coupler l'histopathologie à l'immunohistochimie de la p16 et du Ki67 pour une meilleure prise en charge des patientes.

### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*;2021;71(3):209-49.
2. **Globocan 2020** [Internet]. Consulté le 12 Octobre 2021. Disponible sur : <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/384-cote-divoire-fact-sheets.pdf>.
3. **Lepiller Q, Puget L, Debernardi A, Prétet JL.** Infections à papillomavirus humains et lésions associées. *J Pediatr Pueric*;2021;34(3):122-9.
4. **Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, Burnett RA, Howatson SR, Lee FD et al.** Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol*;1989;42(3):231-8.
5. **Diakité F, Diallo ML, Baldé MS, Traoré M, Kéita B, Bah AB, et al.** Néoplasies intraépithéliales du col utérin chez la congolaise à Kinshasa : intérêt des biomarqueurs immunohistochimiques. *Ann Afr Med*;2020:3861-6.
6. **Adetona A, Ogun G, Okolo O.** P16/INK4a and Ki-67 Evaluation of Intraepithelial and Benign Cervical Lesions at the University College Hospital, Ibadan - A Retrospective Immunohistochemically Study. *J Cancer Genet Biomark*;2017;1(2):15-23.
7. **Wang X, Zhao Y, Zou X, Wang L.** Relationship of P16 and Ki67 in recurrence of HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol*;2020;13(12):3174-80.
8. **Le Sage FV, Cohen R.** Prévenir les cancers : place de la vaccination Papillomavirus en population générale. *Bull Cancer*;2020;107(1), 10-20.
9. **Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA.** Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 in Adolescent and Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*;2007;20(5):269-74.
10. **Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassalle M, Savignoni A, Asselain B.** Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Ile-de-France, enquête Crisap, 2002. *Bull Epidemiol Hebd*;2005;2:5-6.
11. **Sari-Aslani F, Safaei A, Pourjabali M, Momtahan M.** Evaluation of Ki67, p16 and CK17 Markers in Differentiating Cervical Intraepithelial Neoplasia and Benign Lesions. *Iran J Med Sci*;2013;38(1):15-21.
12. **Carozzi F, Cecchini S, Confortini M, Becattini V, Cariaggi MP, Pontenani G et al.** Role of p16(INK4a) expression in identifying CIN2 or more severe lesions among HPV-positive patients referred for colposcopy after abnormal cytology. *Cancer*;2006;108:119-23.
13. **Sagasta A, Castillo P, Saco A, Torné A, Esteve R, Marimon L et al.** p16 staining has limited value in predicting the outcome of histological low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*;2016;29(1):51-9.
14. **Wang JL, Zheng BY, Li XD, Angström T, Lindström MS, Wallin KL.** Predictive significance of the alterations of p16INK4A, p14ARF, p53, and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*;2004;10(7):2407-14.