

## **Histoséminaire de la société française de pathologie : biopsies et curetage de l'endomètre**

Quitterie Fontange (1), Sebastien Henno (2), Marie-Aude Le Frère-Belda (3), Mojgan Devouassoux-Shisheboran (4)

1)- Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques- Hôpital Civil Marie Curie- Chaussée de Bruxelles 140- 6 042 Lodelinsart - Belgique

2)- Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques- CHRU Pontchaillou- 2, rue Henri le Guilloux - 35033 Rennes cedex-France

3)- Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques- Hôpital européen Georges Pompidou 20 rue Leblanc- 75908 Paris cedex15- France

4)- Institut multisite de Pathologie des Hospices Civils de Lyon Site Sud et antenne Nord – Centre Hospitalier Lyon Sud - Chemin du Grand Revoyet-69495 Pierre Bénite Cedex

## **Introduction**

Le prélèvement pour un diagnostic histopathologique des lésions endométriales peut être réalisé au cabinet, à l'aveugle, en utilisant une pipelle de Cornier. Cependant, la sensibilité de cet examen reste faible, nécessitant alors un curetage endométrial au bloc opératoire. L'objectif principal de cet histoséminaire est d'aider le pathologiste à analyser correctement ce matériel tissulaire parfois peu abondant, et d'exploiter au maximum le peu de matériel disponible afin d'apporter le diagnostic lésionnel le plus correct, pouvant expliquer les signes cliniques. Il peut s'agir de lésions fonctionnelles et non néoplasiques, des lésions bénignes ou des lésions de néoplasie intraépithéliale (hyperplasie) ou de tumeurs malignes invasives. Au travers 8 cas cliniques, nous allons tenter de balayer l'ensemble de la pathologie endométriale, fonctionnelle et néoplasique.

## **Prétest**

QCM 1: Selon vous, il s'agit ?

- A- d'une phase sécrétoire débutante (autour de J17 d'un cycle type)
- B- d'un endomètre sous traitement progestatif.
- C- d'une insuffisance de la phase lutéale (asynchronisme glandulo-stromal)
- D- d'un endomètre atrophique
- E- d'une endométrite chronique

QCM2 : Selon vous, il s'agit ?

- A- d'un endomètre desquamatif
- B- d'une phase proliférative moyenne (autour de J10 d'un cycle type)
- C- d'un polype de muqueuse endométriale
- D- d'un endomètre prolifératif persistant
- E- d'une hyperplasie sans atypie

QCM 3: ce curetage de l'endomètre montre :

- A- Un endomètre prolifératif normal
- B- Un endomètre sécrétoire normal

- C- Une hyperplasie complexe atypique
- D- Un polype sur un fond d'endomètre prolifératif normal
- E- Une hyperplasie simple polypoïde non atypique de l'endomètre

QCM 4: ce curetage de l'endomètre montre :

- A- Un adénomyome polypoïde atypique
- B- Des foyers de métaplasie malpighienne intraglandulaire sous la forme de morules
- C- Une hyperplasie endométriale atypique
- D- Un adénocarcinome endométrioïde bien différencié
- E- Une hyperplasie simple et complexe sans atypie

QCM 5 : Quel est votre diagnostic? Plusieurs bonnes réponses possibles

- A- Adénocarcinome mucineux de bas grade de l'endomètre
- B- Adénocarcinome mucineux de type gastrique d'origine endocervicale
- C- Métaplasie mucineuse papillaire complexe
- D- Endomètre en phase sécrétoire avec réaction de type Arias Stella
- E- Prolifération glandulaire mucineuse atypique
- F- Hyperplasie endométriale simple avec métaplasie mucineuse

QCM 6 : Quel est votre diagnostic? Plusieurs bonnes réponses possibles

- A- Endomètre en atrophie glandulokystique
- B- Contaminants d'origine endocervicale (œufs de Naboth)
- C- Carcinome endométrial à cellules claires de variante tubulokystique
- D- Polype avec territoire de métaplasie tubaire et mucineuse simple
- E- Adénocarcinome mucineux

QCM 7: ce curetage de l'endomètre montre :

- A- Un polype endométrial d'aspect banal

- B- Un polype endométrial d'aspect inhabituel mais sans assez d'argument pour parler de malignité
- C- Un adénosarcome de bas grade
- D- Un adénomyome polypoïde atypique
- E- Un endomètre prolifératif normal

QCM 8: ce curetage de l'endomètre montre :

- A- Un adénocarcinome
- B- Un endomètre atrophique
- C- Un polype glandulo-kystique
- D- Des fragments d'endocol sans anomalies
- E- Une adénomyose

### **Post test**

QCM1 : Selon vous, il s'agit ?

- A- d'une phase sécrétoire débutante (autour de J17 d'un cycle type)
- B- d'un endomètre sous traitement progestatif.
- C- d'une insuffisance de la phase lutéale (asynchronisme glandulo-stromal)**
- D- d'un endomètre atrophique
- E- d'une endométrite chronique

ADICAP : PHGU 0210

QCM 2: Selon vous, il s'agit ?

- A- d'un endomètre desquamatif**
- B- d'une phase proliférative moyenne (autour de J10 d'un cycle type)
- C- d'un polype de muqueuse endométriale
- D- d'un endomètre prolifératif persistant**
- E- d'une hyperplasie sans atypie

ADICAP : PHGU 0321

QCM 3 : ce curetage de l'endomètre montre :

- A- Un endomètre prolifératif normal
- B- Un endomètre sécrétoire normal
- C- Une hyperplasie complexe atypique
- D- Un polype sur un fond d'endomètre prolifératif normal
- E- Une hyperplasie simple polypoïde non atypique de l'endomètre

ADICAP : GU 6714

QCM 4: ce curetage de l'endomètre montre :

- A- Un adénomyome polypoïde atypique
- B- Des foyers de métaplasie malpighienne intraglandulaire sous la forme de morules
- C- Une hyperplasie endométriale atypique
- D- Un adénocarcinome endométrioïde bien différencié
- E- Une hyperplasie simple et complexe sans atypie

ADICAP : GU 6820

QCM 5 : Quel est votre diagnostic? Plusieurs bonnes réponses possibles

- A- Adénocarcinome mucineux de bas grade de l'endomètre
- B- Adénocarcinome mucineux de type gastrique d'origine endocervicale
- C- Métaplasie mucineuse papillaire complexe
- D- Endomètre en phase sécrétoire avec réaction de type Arias Stella
- E- Prolifération glandulaire mucineuse atypique
- F- Hyperplasie endométriale simple avec métaplasie mucineuse

ADICAP : GU 6424 et GU 6820

QCM 6 : Quel est votre diagnostic? Plusieurs bonnes réponses possibles

- A- Endomètre en atrophie glandulokystique
- B- Contaminants d'origine endocervicale (œufs de Naboth)
- C- Carcinome endométrial à cellules claires de variante tubulokystique
- D- Polype avec territoire de métaplasie tubaire et mucineuse simple
- E- Adénocarcinome mucineux

**ADICAP : GU 6914 et GU 6424**

QCM 7: ce curetage de l'endomètre montre :

- A- Un polype endométrial d'aspect banal
- B- Un polype endométrial d'aspect inhabituel mais sans assez d'argument pour parler de malignité**
- C- Un adénosarcome de bas grade
- D- Un adénomyome polypoïde atypique
- E- Un endomètre prolifératif normal

ADICAP : GU 6914

QCM 8: ce curetage de l'endomètre montre :

- A- Un adénocarcinome**
- B- Un endomètre atrophique
- C- Un polype glandulo-kystique
- D- Des fragments d'endocol sans anomalies
- E- Une adénomyose

ADICAP : A7A0

## **Cas n°1 : Sébastien HENNO, CHU Pontchaillou, Rennes**

### **Renseignements cliniques**

Patiente de 33 ans prise en charge en PMA (procréation médicalement assistée) pour une infertilité primaire. Cette patiente a bénéficié de plusieurs procédures de fécondation in vitro qui ont toutes été des échecs.

Elle ne prend actuellement aucun traitement.

Une biopsie d'endomètre à la pipelle de Cornier est réalisée.

### **Diagnostic proposé**

Insuffisance de la phase lutéale (asynchronisme glandulo-stromal).

### **Description histologique**

La biopsie comporte un matériel fait de petits fragments se prêtant à l'examen.

Au fort grossissement cet endomètre apparaît assez homogène d'un secteur à l'autre.

Il est constitué de glandes de taille moyenne et de petite taille tapissées d'un revêtement cubocylindrique comportant de petites vacuoles de sécrétion infranucléaire.

Ces vacuoles sont cependant de plus petite taille par rapport à ce qui est observé dans une phase sécrétoire débutante normale du cycle.

Le chorion est de cellularité modérée avec des éléments d'assez grande taille témoignant d'une prédécidualisation.

Il n'est pas observé de net développement des artérioles spiralées.

Le chorion contient quelques lymphocytes granuleux mais il n'est pas observé de population plasmocytaire, confirmée à l'immunomarquage avec le CD138.

### **Commentaires**

Une phase sécrétoire déficiente (ou insuffisance de la phase lutéale) est liée à un défaut soit de sécrétion soit de réceptivité de la progestérone. Il peut d'une part s'agir d'une sécrétion insuffisante de progestérone par le corps jaune. Cette insuffisance lutéale est alors la conséquence soit de la régression trop rapide soit d'une insuffisance de maturation du corps jaune. Il en résulte

une production de progestérone insuffisante pour assurer le développement normal de l'endomètre lors de la seconde partie du cycle.

Il a également été montré que certaines phases sécrétoires anormales étaient liées à un trouble de la réceptivité de l'endomètre à la progestérone,

Dans tous les cas, l'endomètre en seconde partie de cycle (lutéale) ne peut pas avoir un développement satisfaisant pour permettre une éventuelle implantation et une croissance embryonnaire précoce. Ces phases lutéales inadéquates sont donc considérées comme des causes fréquentes d'infertilité.

Il est utile de préciser que dans les insuffisances de la phase lutéale, l'ovulation a lieu.

Le pathologiste est amené à diagnostiquer une phase sécrétoire déficiente dans trois situations principales.

- La réalisation d'une biopsie d'endomètre devant des saignements anormaux le plus souvent des métrorragies.
- La réalisation d'une biopsie d'endomètre dans un bilan d'infertilité.
- La réalisation d'une biopsie d'endomètre pré-implantatoire, dans le cadre d'une PMA.

Les saignements anormaux liés aux phases lutéales anormales peuvent être sporadiques et peu abondants et ne pas conduire la patiente à consulter. Ils peuvent cependant parfois motiver une consultation et entraîner un prélèvement endométrial.

La place des biopsies d'endomètre dans les bilans d'infertilité d'une part et dans les bilans préimplantatoire d'autre part est très variable selon les équipes. La multiplication des procédures de procréation médicalement assistée conduit toutefois le pathologiste à être confronté de façon plus fréquente à des endomètres sécrétoires anormaux

Dans la plupart des cas les biopsies sont réalisées en seconde partie de cycle théorique.

Pour appréhender les phases lutéales anormales, il est donc utile de connaître les images d'un endomètre sécrétoire normal au cours du cycle.

### ***La phase sécrétoire normale du cycle***

La phase sécrétoire traduit les effets combinés de la production de progestérone et de l'estradiol par les cellules granuleuses lutéinisées et les cellules thécales du corps jaune. Si en phase proliférative la datation ne peut raisonnablement pas se faire au jour près, les modifications étant trop subtiles de jour en jour pour être reproductibles, en phase sécrétoire en revanche la date du cycle peut être déterminée à un ou deux jours près notamment par la position des vacuoles de sécrétion puis par l'évolution des modifications du stroma.

La datation repose pendant la première moitié de la phase sécrétoire sur l'aspect des glandes, pendant la seconde moitié sur les modifications du stroma. Quelques repères sont utiles à connaître :

- En phase sécrétoire débutante (J15 à J18 d'un cycle type de 28 jours) ce sont les modifications glandulaires qui prédominent. Au 15<sup>e</sup> jour les vacuoles de sécrétion infranucléaire apparaissent. Au 17<sup>e</sup> jour toutes les glandes sont pratiquement au même stade avec des vacuoles infranucléaire nombreuses et uniforme. C'est un repère utile à connaître.

A partir du 18<sup>e</sup> jour les vacuoles supranucléaires vont apparaître avec une sécrétion qui devient progressivement endoluminale.

- En phase sécrétoire moyenne (J19 à J23 d'un cycle type de 28 jours) ce sont les changements du stroma qui prédominent. Les glandes présentent une sécrétion endoluminale diffuse. Il existe un œdème du stroma diffus à J22. On note une apparition progressive des artérioles spiralées. La prèdécidualisation débute autour des artérioles spiralées et dans le chorion le plus superficiel.

- En phase sécrétoire avancée (J24 à J27 d'un cycle type de 28 jours) les glandes se découpent en dentelle. Le développement des artérioles spiralées est net et la prèdécidualisation du stroma est diffuse. Il existe de nombreux lymphocytes granuleux dans le stroma.

La datation de l'endomètre doit cependant se faire en tenant compte de l'hétérogénéité naturelle de l'endomètre. La plupart des auteurs tolèrent jusqu'à 3 jours de décalage « physiologique » entre les différents secteurs du prélèvement.

### ***Patterns microscopiques des phases sécrétoires anormales***

En pathologie fonctionnelle de l'endomètre, la multiplication des terminologies, variable selon les écoles et les auteurs, entraîne une grande variabilité et des confusions dans la dénomination de ces anomalies

De nombreuses images histologiques traduisent une phase lutéale anormale.

Quatre grands patterns microscopiques peuvent cependant s'observer :

- *Asynchronisme glandulo-stromal* : Dans ces cas les glandes et le stroma ne sont pas au même stade de maturation. Les glandes et le chorion se développe à des degrés différents. Classiquement il est observé des glandes sécrétoires débutantes avec souvent une sécrétion infraluminaire peu développée associées à un stroma plus avancé, prédécidualisé. Les artérioles spiralées sont plus ou moins développées. Il existe parfois des glandes en métaplasie ciliée, lutéoinsensibles.

Des images superposables peuvent être observées dans les inductions d'ovulation.

- *Endomètre hors phase* : l'endomètre est globalement normal d'aspect sécrétoire avec une maturation harmonieuse des glandes et du chorion mais l'aspect est en retard par rapport à la date d'ovulation. En l'absence de renseignement clinique et surtout de la date des dernières règles, l'anomalie ne peut être détectée. C'est une des manifestations de l'insuffisance lutéale, par anomalie de maturation du corps jaune. La phase sécrétoire retardée succède en fait à une phase proliférative prolongée. Ce diagnostic ne doit pas être porté avec excès compte tenu des variations physiologiques normales. Il n'y a pas de consensus dans la littérature mais un décalage d'au moins 3 jours semble raisonnable.

- *Endomètre insuffisamment sécrétoire* : Il s'agit d'un endomètre globalement homogène d'un secteur à l'autre mais faiblement développé avec des glandes sécrétoires mais de calibre étroit qui ne parviennent pas à atteindre un degré de développement et de tortuosité normale. La sécrétion tant infranucléaire qu'endoluminaire est moins développée que dans une phase sécrétoire normale du cycle. Là aussi, il est très utile de connaître la date des dernières règles.

- *Endomètre en maturation irrégulière* : L'endomètre est hétérogène. Il coexiste sur le même prélèvement des glandes sécrétoires à différents stades de maturation. Le chorion adjacent reste cependant synchrone avec les glandes, tantôt œdémateux, tantôt prédécidualisé. Sur un plan pratique, ce pattern est bien identifiable lorsqu'il est observé des secteurs sécrétoires débutants associés à des secteurs sécrétoires avancés. Des glandes inactives voire proliférative peuvent être également notées.

Sur un plan pratique, certaines de ces formes seront aisément reconnaissables par le pathologiste. Dans d'autres situations, le pathologiste identifiera une phase sécrétoire anormale mais les modifications observées ne permettront pas de la classer plus précisément.

Il est important de savoir qu'un diagnostic de phase lutéale anormale (même sans autres précisions) est souvent suffisant au clinicien pour adapter sa prise en charge. Notamment dans les bilans préimplantatoires, où un traitement sera mis en place et adapté pour rétablir un cycle normal, propice à une implantation.

L'immunohistochimie n'est pas utile en pratique quotidienne dans l'identification des phases lutéales anormales dont le diagnostic est avant tout morphologique. Certaines études ont montré que l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone était augmentée dans l'épithélium glandulaire des endomètres en phase lutéale anormale.

### **Points important à retenir**

- La multiplication des prélèvements d'endomètre dans le cadre de bilan d'infertilité ou de prise en charge en PMA conduit le pathologiste à observer plus fréquemment des insuffisances de la phase lutéale.
- Pour identifier une insuffisance de la phase lutéale, il est important de connaître au préalable les caractéristiques d'une phase sécrétoire normale du cycle.
- Les images histologiques des insuffisances de la phase lutéale sont très polymorphes avec quatre grands patterns microscopiques.
- Si il est important d'identifier une insuffisance de la phase lutéale, il est sans doute moins de la caractériser précisément.

### **Bibliographie**

- Duggan MA, Brashert P, Ostor A, Scurry J, Billson V, Kneafsey P et al. The accuracy and interobserver reproducibility of endometrial dating. *Pathology*. 2001 Aug;33(3):292-7.
- Liu S, Hua T, Xin X, Shi R, Chi S, Wang H. Altered expression of hormone receptor, integrin  $\beta 3$  and pinopode in the endometrium of luteal phase defect women. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Apr;33(4):315-319.
- Bukulmez O, Arici A .Luteal phase defect: myth or reality. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004 Dec;31(4):727-44.
- Vacher-Lavenu MC. Dysfunctional endometrial hemorrhage. Contribution of biopsy and curettage. *Ann Pathol*. 1996 Nov;16(5):381-90.

- Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril.* 1994 Jul;62(1):54-62.
- Ginsburg KA. Luteal phase defect. Etiology, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 Mar;21(1):85-104.
- Scott RT, Snyder RR, Strickland DM, Tyburski CC, Bagnall JA, Reed KR, Adair CA, Hensley SB. The effect of interobserver variation in dating endometrial histology on the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril.* 1988 Dec;50(6):888-92.
- Davis OK, Berkeley AS, Naus GJ, Cholst IN, Freedman KS. The incidence of luteal phase defect in normal, fertile women, determined by serial endometrial biopsies. *Fertil Steril.* 1989 Apr;51(4):582-6.
- Witten BI, Martin SA The endometrial biopsy as a guide to the management of luteal phase defect. *Fertil Steril.* 1985 Oct;44(4):460-5.
- Bourgain C. Endometrial biopsy in the evaluation of endometrial receptivity. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2004 Feb;33(1 Pt 2):S13-7.
- Liu S, Hua T, Xin X, Shi R, Chi S, Wang H. et al. Altered expression of hormone receptor, integrin  $\beta 3$  and pinopode in the endometrium of luteal phase defect women. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Apr;33(4):315-319.
- Lessey BA, Yeh I, Castelbaum AJ, Fritz MA, Ilesanmi AO, Korzeniowski P et al. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil Steril.* 1996 Mar;65(3):477-83.

## **Cas n°2 : Sébastien HENNO, CHU Pontchaillou, Rennes**

### **Renseignements cliniques**

Patiente de 48 ans consultant aux urgences pour ménométrorragies abondantes.

Elle n'a plus de contraception depuis 18 mois et à des cycles réguliers. Les saignements sont présents depuis 2 cycles et s'accompagnent de douleurs « de type menstruel » résolutive sous antalgiques usuels. Il n'y a pas d'anémie constatée à la numération.

Une biopsie d'endomètre à la pipelle de Cornier ramène un prélèvement abondant.

La consultation de suivi, un mois après cet épisode, montre une résolution spontanée des saignements avec retour à un cycle régulier.

### **Diagnostic proposé**

Endomètre desquamatif témoignant bien d'un saignement dysfonctionnel. Sur les fragments d'endomètre adjacent il s'agit d'un endomètre prolifératif (œstrogénique) persistant.

### **Description histologique**

Le prélèvement est abondant avec de nombreux fragments se prêtant à l'examen. L'endomètre apparaît globalement hétérogène.

On observe d'une part des secteurs en délitement, dissociés et fragmentés. Le stroma présente des secteurs où les cellules se désagrègent et se rétractent en amas basophiles dans une atmosphère hémorragique. Les cellules du stroma réalisent des amas nodulaires, en boules, fortement hyperchromatiques par rétraction des cytoplasmes et accumulation de noyaux, qui se détachent des structures adjacentes. Il s'y mêle des éléments inflammatoires et notamment des polynucléaires neutrophiles

Il existe des thrombi de fibrine. Les glandes se désagrègent et comportent focalement des modifications réactionnelles de l'épithélium de surface à type de métaplasie syncytiale et papillaire de surface.

Les vastes parcelles d'endomètre adjacent sont hétérogènes. A faible grossissement Les glandes varient peu de taille entre elles. Certaines sont dilatées, ramifiées étirées. Elles sont surtout de répartition inégale d'un secteur à l'autre. Elles peuvent focalement se tasser les unes aux autres.

Le stroma est de cellularité variable selon les secteurs, avec des territoires plus basophiles.

A plus fort grossissement, Le revêtement des glandes est stratifié, de type prolifératif, sans atypies avec de nombreuses mitoses. De nombreuses glandes sont en métaplasie tubaire (ciliée). Le stroma est dense, cellulaire. Il comporte de nombreuses mitoses dans les secteurs les plus cellulaires.

## **Commentaires**

### *Physiopathologie*

Les endomètres prolifératifs anormaux surviennent dans un contexte d'hyperoestrogénie.

Ces hyperoestrogénies (qui font proliférer l'endomètre), peuvent être d'étiologies très diverses : syndrome des ovaires polykystiques, tumeurs productrices d'oestrogènes (tumeur de la granulosa, cellules hilaires), prise d'oestrogènes exogènes, cycles anovulatoires successifs.

Les cycles anovulatoires sont une des causes les plus fréquentes de saignements anormaux.

Les mécanismes physiopathologiques sont complexes. Leur grande fréquence en période péri-ménopausique (4<sup>ième</sup> et 5<sup>ième</sup> décade) est due à la diminution de la fonction ovarienne. La dysrégulation de la balance oestrogène / progestérone est responsable des modifications endométriales induisant ces saignements anormaux. C'est la baisse brutale et le caractère irrégulier de la sécrétion d'oestrogènes est à l'origine du saignement.

Dans les endomètres prolifératifs anormaux les prélèvements sont volontiers abondants. Le diagnostic est plus aisé sur un matériel de curetage mais peut également être posé sur une biopsie à la pipelle de Cornier.

### *Aspects histologiques de l'endomètre desquamatif*

La FIGO classe les saignements utérins anormaux en plusieurs catégories, distinguant notamment les causes organiques et fonctionnelles. Les troubles de l'ovulation font partie des causes fonctionnelles (anciennement appelé « dysfunctional uterine bleeding » dans la littérature anglo-saxonne). C'est une cause extrêmement fréquente de consultation qui amène à la réalisation de biopsies d'endomètre.

Ces saignements anormaux se traduisent sur le plan histologique par un endomètre desquamatif. On parle également d'endomètre en délitement (« breakdown » des anglo-saxons). La constatation d'un endomètre desquamatif traduit uniquement un saignement anormal (non

menstruel) mais sans préjuger de sa cause. Il peut accompagner une lésion organique (polype, ...) qu'il ne faudra pas méconnaître.

Les images d'endomètre desquamatif accompagnent cependant très fréquemment les endomètres prolifératifs anormaux.

Les glandes, comme le stroma, sont fragmentées et dissociées aléatoirement.

Le stroma présente des secteurs où les cellules se désagrègent et se rétractent en amas basophiles dans une atmosphère hémorragique (collapsus stromal). Les cellules du stroma réalisent des amas nodulaires, en boules, fortement hyperchromatiques par rétraction des cytoplasmes et accumulation de noyaux, cernées de cellules épithéliales et qui se détachent des structures adjacentes « blue balls des anglo-saxons ». Il existe parfois des dépôts d'hémosidérine et fréquemment des thrombi de fibrine. Plus tardivement les thrombi peuvent subir une organisation conjonctive fibro-hyaline.

Les glandes peuvent comporter dans leur lumière des débris cellulaires parfois mêlés de polynucléaires neutrophiles qui ne doivent pas faire porter un diagnostic d'endométrite.

Les endomètres desquamatifs s'accompagnent fréquemment de modifications de l'épithélium de surface avec des images de métaplasie syncytiale et papillaire.

Elles sont souvent focales et correspondent à des modifications régénératives et réactionnelles de l'épithélium. Il s'agit d'agrégats de cellules épithéliales plus ou moins éosinophiles avec constitution de petites touffes pseudo papillaires mêlés de polynucléaires neutrophiles.

Dans les formes florides, le diagnostic différentiel peut se poser avec un carcinome séreux intraépithélial. Les lésions sont souvent plus diffuses. La constatation d'atypies plus marquées, de mitoses et le recours à des marquages immunohistochimiques (profil muté de P53 et une expression très intense de Ki67 >70%) permet de redresser le diagnostic. La P16, parfois diffuse dans la métaplasie syncytiale, ne doit pas être utilisée dans ce cadre.

Devant de telles images histologiques le diagnostic différentiel principal est l'endomètre menstruel. Ce sont les fragments mieux conservés qui permettent de le caractériser. Dans l'endomètre menstruel les glandes sont en épuisement sécrétoire et les modifications sont plus diffuses. Dans l'endomètre desquamatif en rapport avec un endomètre dysfonctionnel, les aspects sécrétoires sont absents ou très discrets et peu étendus.

Parmi les hémorragies de cause fonctionnelles, 77% sont liées à des cycles anovulatoires. Dans plus de 40% des cas, les données histologiques sont alors celles d'un endomètre prolifératif persistant. C'est donc une situation fréquemment rencontrée par les pathologistes examinant des prélèvements endométriaux.

#### *Aspects histologiques des endomètres prolifératifs anormaux*

Certains auteurs individualisent une forme précoce d'endomètre prolifératif anormal. Il survient en cas de follicule non rompu mais l'hyperostrogénie est encore trop faible pour induire les modifications histologiques observées dans l'endomètre prolifératif persistant.

Cette forme précoce (appelé endomètre oestrogénique prolongé) se traduit histologiquement par un aspect hétérogène de l'endomètre avec des glandes prolifératives plus abondantes et plus ramifiées que lors d'une phase proliférative normale du cycle. Elle n'induit pas de saignement. Si l'ovulation finit par se produire mais de façon retardée, la phase sécrétoire sera anormale avec un aspect d'asynchronisme glandulo-stromal (cf cas n°1). Ces situations sont rencontrées par le pathologiste essentiellement sur des prélèvements réalisés dans des contextes d'infertilité.

Les endomètres prolifératifs anormaux sont très majoritairement représentés par les endomètres prolifératifs (ou oestrogéniques) persistants.

Dès le faible grossissement, le diagnostic est évoqué devant le caractère souvent très hétérogène d'un secteur à l'autre. Il existe un hyperchromatisme des glandes et des territoires plus basophiles du stroma. Les glandes sont de répartition inégale d'un secteur à l'autre et de taille variable. Elles peuvent se tasser un peu entre elles mais le rapport glandes / stroma est conservé. Certaines peuvent être dilatées, contournées et ramifiées. L'épithélium des glandes est stratifié. Il existe des mitoses parfois très nombreuses.

Le stroma est de cellularité variable selon les secteurs. Il est souvent dense et peut comporter de nombreuses mitoses dans les secteurs les plus cellulaires.

Les endomètres prolifératifs anormaux comportent fréquemment de nombreuses glandes en métaplasie ciliée. Cette métaplasie ciliée ou tubaire a pour particularité d'être peu réceptive aux hormones notamment à la progestérone. Cette lutéo insensibilité peut expliquer dans certains cas l'absence d'efficacité du traitement par progestatifs.

Quelques vacuoles infranucléaires peuvent apparaître sans avoir le caractère diffus des vacuoles normales de sécrétion : On parle de phase sécrétoire anormale sur endomètre prolifératif persistant.

Le diagnostic d'endomètre prolifératif persistant est morphologique et l'immunohistochimie n'est pas utile au diagnostic. L'expression des récepteurs hormonaux y est significativement augmentée par rapport à une phase proliférative normale du cycle. Il existe une expression accrue des récepteurs à la progestérone surtout dans le stroma des endomètres oestrogéniques persistants. Des modifications superposables sont observées dans les hyperplasies sans atypies. Il n'y a pas de modification de l'expression de p53 dans les endomètres prolifératifs anormaux. Il existe une augmentation de l'expression du CD34 dans les secteurs de stroma les plus denses et cellulaires des endomètres prolifératifs persistants. Il existe une perte progressive de l'expression immunohistochimique de la calrétinine dans le stroma liée à la stimulation œstrogénique prolongée, Elle est hétérogène dans les endomètres prolifératifs anormaux et encore plus marquée dans l'hyperplasie endométriale.

#### Diagnostic différentiel

Il peut se poser, notamment sur un prélèvement de petite taille, avec une phase proliférative normale, notamment une phase proliférative moyenne autour de J10 du cycle. Dans une phase proliférative normale l'endomètre est homogène avec des glandes de taille et de répartition régulière.

Devant des glandes de taille variable et prolifératives, il ne faudra également pas méconnaître un polype de muqueuse endométriale. Les données cliniques et hystéroscopiques sont importantes à prendre en compte. Sur le plan histologique il faudra notamment rechercher les bouquets vasculaires épaissis caractéristiques des polypes absents dans les endomètres prolifératifs anormaux. En outre, dans un polype les lésions sont focales avec un endomètre adjacent de morphologie souvent normale (en fonction du cycle et des traitements).

A l'autre extrémité du spectre, il se pose essentiellement avec l'hyperplasie sans atypies.

L'aspect histologique d'un endomètre prolifératif persistant est parfois très proche d'une hyperplasie non atypique et dans la littérature certains classent ces anomalies dans les hyperplasies. Il n'y a pas de consensus selon les auteurs. Les endomètres prolifératifs persistants et les hyperplasies sans atypies résultent d'un cadre physiopathologique identique : une

stimulation œstrogénique plus ou moins prolongée et non contrebalancée par la progestérone. Il existe un véritable continuum entre les deux entités. La reproductibilité diagnostique interobservateur est médiocre dans la littérature.

Le caractère diffus des lésions avec une augmentation du rapport glandes / stroma sur l'ensemble du matériel est le meilleur critère permettant d'évoquer une hyperplasie sans atypies plutôt qu'une phase proliférative anormale. Dans les endomètres prolifératifs persistants l'aspect est plus hétérogène ; les anomalies ne sont présentes que focalement.

### Evolution

Dans la plupart des cas des cycles normaux vont succéder au cycle anovulatoire permettant à nouveau un développement endométrial normal et l'arrêt des saignements anormaux. En cas de persistance des saignements ou de récurrence, la mise en place d'un traitement progestatif est souvent effectuée.

L'enchaînement des cycles anovulatoires conduit à une stimulation permanente par les œstrogènes qui n'est plus contrebalancée par l'action de la progestérone. Cette hyperœstrogénie persistante peut entraîner une authentique hyperplasie de l'endomètre.

### **Points important à retenir**

- L'endomètre prolifératif persistant est l'endomètre dysfonctionnel le plus fréquemment observé notamment dans la périménopause.
- Il traduit une hyperœstrogénie et est lié prioritairement à des cycles anovulatoires
- Des images d'endomètre desquamatif accompagnent fréquemment les endomètres prolifératifs persistants
- La métaplasie ciliée (tubaire) est fréquente et parfois très étendue. Sa lutéoinsensibilité peut expliquer dans certaines situations l'échec des traitements progestatifs.
- Il existe un continuum lésionnel entre l'endomètre prolifératif persistant et l'hyperplasie sans atypies qui partagent un même cadre physiopathologique.
- Dans les endomètres prolifératifs persistants l'aspect est plus hétérogène et les anomalies ne sont présentes que focalement. Elles sont diffuses dans l'hyperplasie sans atypies.

## **Bibliographie**

- Crum CP, Hornstein MD, Nucci MR, Mutter GL. Hertig and beyond : a systemic and practical approach to the endometrial biopsy. *Adv Anat Pathol* 2003;10:301-318.
- Vakiani M, Vavilis D, Agorastos T, Stamatopoulos P, Assimaki A, Bontis J. Histopathological findings of the endometrium in patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996;23(4):236-9.
- FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Apr;113(1):3-13.
- Nicolae A, Preda O, Nogales FF. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. *J Clin Pathol.* 2011 Feb;64(2):97-106.
- Singh P, Singh P, Chaurasia A, Dhingra V, Misra V. Expression of ER $\alpha$  and PR in Various Morphological Patterns of Abnormal Uterine Bleeding-Endometrial causes in Reproductive Age Group. *J Clin Diagn Res.* 2016 Aug;10(8):EC06-9.
- Vacher-Lavenu MC. Dysfunctional endometrial hemorrhage. Contribution of biopsy and curettage. *Ann Pathol.* 1996 Nov;16(5):381-90
- Sherman ME, Ronnett BM, Ioffe OB, Richesson DA, Rush BB, Glass AG et al. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jul;27(3):318-25.
- Mai KT, Teo I, Al Moghrabi H, Marginean EC, Veinot JP. Calretinin and CD34 immunoreactivity of the endometrial stroma in normal endometrium and change of the immunoreactivity in dysfunctional uterine bleeding with evidence of 'disordered endometrial stroma'. *Pathology.* 2008 Aug;40(5):493-9.
- Jetley S, Rana S, Jairajpuri ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: A study of 219 cases. *J Midlife Health.* 2013 Oct;4(4):216-20.
- Chakraborty S, Khurana N, Sharma JB, Chaturvedi KU. Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Jun;272(1):17-22.
- Quddus MR, Sung CJ, Zheng W, Lauchlan SC. p53 immunoreactivity in endometrial metaplasia with dysfunctional uterine bleeding *Histopathology* 1999 Jul;35(1):44-9.. 1999 Jul;35(1):44-9.

**Cas n°3 :** Marie-Aude Le Frère-Belda – Hôpital européen Georges Pompidou - Paris

**Renseignements cliniques :** patiente de 46 ans non ménopausée présentant des ménorrhagies abondantes. A l'échographie endovaginale, il existe une hypertrophie polypoïde de l'endomètre. Curetage endométrial.

**Description :** l'étude histologique montre que les différents fragments de muqueuse endométriale sont épaissis voire polypoïdes. Ils présentent une densité glandulaire augmentée par rapport au stroma. Les glandes sont de répartition inégale et de taille et forme variables parfois dilatées ou à contours irréguliers. Les glandes siègent au sein d'un chorion cytogène de type prolifératif. Elles sont revêtues par un épithélium cylindrique sans atypie. Il existe parfois une métaplasie tubaire et focalement une métaplasie malpighienne.

**Diagnostic final proposé :** hyperplasie polypoïde non atypique de l'endomètre.

**Cas n°4 :** Marie-Aude Le Frère-Belda – Hôpital européen Georges Pompidou - Paris

**Renseignements cliniques :** patiente de 39 ans souffrant d'une endométriose pelvienne et de ménorrhagies avec une hypertrophie de l'endomètre à l'hystéroscopie.

**Description :** l'étude histologique retrouve une muqueuse endométriale globalement épaissie. Certains des fragments présentent un aspect histologique sensiblement comparable à celui observé précédemment au niveau du cas n° 3 en rapport avec une hyperplasie endométriale. Dans ce contexte, il est de plus observé dans certains territoires une architecture complexe avec une densité glandulaire très augmentée, les glandes étant presque adossées les unes aux autres ne laissant persister qu'une très fine bande de chorion cytogène. Il s'y associe des foyers de métaplasie malpighienne intra glandulaire sous la forme de morules. Par ailleurs les glandes à ce niveau sont atypiques bordées de cellules de taille et de rapport nucléocytoplasmique augmentés aux noyaux parfois arrondis et à macronucléoles. Il existe de plus une perte de la polarité cellulaire. Une métaplasie tubaire est par places associée.

**Diagnostic final proposé :** hyperplasie atypique avec métaplasie ciliée et malpighienne

### **Discussion cas 3 et 4**

L'hyperplasie endométriale (HE) est typiquement révélée par des saignements anormaux et occasionnellement lors d'une biopsie endométriale réalisée pour bilan d'infertilité ou avant prescription d'un traitement hormonal de la ménopause chez une patiente ménopausée. La plupart des HE se développent dans un contexte d'hyperoestrogénie persistante non compensée par la progestérone. Ce contexte peut se rencontrer en cas d'obésité, de cycles anovulatoires (périménopause, syndrome des ovaires polykystiques), de tumeurs fonctionnelles (tumeur de la granulosa), ou de traitement exogène (par exemple tamoxifène). Elle peut également se rencontrer en particulier l'hyperplasie endométriale avec atypies (HEA) dans certains syndromes génétiques en particulier le syndrome de Lynch/HNPCC et le syndrome de Cowden.

L'HE est une entité importante à reconnaître car il existe un spectre lésionnel : endomètre prolifératif persistant, hyperplasie non atypique, hyperplasie atypique puis carcinome endométrioïde de l'endomètre. Il a été montré que la présence d'atypies était un critère important pour estimer un potentiel malin (Ellenson et al, 2011). Néanmoins, toutes les hyperplasies endométriales n'évolueront pas vers la malignité. La modélisation proposée montre que dans ce contexte hormonal de stimulation oestrogénique persistante il existe sous l'effet des oestrogènes une prolifération glandulaire endométriale qui peut être réversible sous thérapeutique progestative. Néanmoins chez certaines patientes, il pourrait se développer un clone mutant dans cet environnement qui en présence d'altérations génétiques complémentaires non encore totalement élucidées (PTEN, PAX2...) pourrait se mettre à proliférer. Des lésions d'hyperplasie endométriale atypique/EIN (néoplasie intra épithéliale de type endométrioïde) sont alors observées. Ces lésions peuvent parfois être réversibles sous thérapeutique progestative. En présence de nouvelles altérations génétiques encore incomplètement connues (système MMR déficient, mutation POLE, p53) l'hyperplasie atypique/EIN pourrait se transformer en carcinome endométrioïde. (Sanderson et al, 2017). L'enjeu est donc de trouver une classification histologique et des marqueurs biologiques qui pourront estimer au mieux le risque de progression d'une hyperplasie endométriale en carcinome endométrioïde.

Plusieurs classifications histologiques ont existé. La classification OMS 1994, reconduite en 2003, subdivisait les hyperplasies endométriales en 4 groupes : les hyperplasies simples sans atypies, les hyperplasies complexes sans atypies, les hyperplasies simples avec atypies et les hyperplasies complexes avec atypies. La classification OMS 2014, reconduite en 2020, a simplifié cette classification et conservé uniquement 2 groupes : les hyperplasies endométriales sans atypies et les hyperplasies endométriales avec atypies/EIN. (WHO classification 2020). Il a été démontré qu'hyperplasie atypique et EIN étaient sensiblement synonymes. (Kurman et al, 2014).

Histologiquement, l'hyperplasie endométriale non atypique est un phénomène diffus touchant souvent tous les fragments d'un curetage. Le matériel est souvent abondant avec une muqueuse épaisse comportant de nombreuses glandes parfois tassées et complexes (adénomateuses). Les glandes sont de taille, forme et contours irréguliers. L'épithélium est cylindrique stratifié comme un endomètre prolifératif. Les diagnostics différentiels sont l'endomètre prolifératif persistant (cf cas numéro 2), les polypes (cf cas numéro 7), l'atrophie kystique (endomètre épaissi, nombreuses glandes mais dilatées avec un épithélium unistratifié atrophique) et les modifications liées au traitement par des modulateurs des récepteurs à la progestérone (Esmya) mais ce traitement n'est plus autorisé en raison de la survenue d'hépatite fulminante.

L'hyperplasie endométriale atypique (HEA) se définit par la présence d'une densité glandulaire augmentée par rapport au stroma et la présence d'atypies nucléaires. Les cellules avec atypies nucléaires sont stratifiées, présentent une perte de la polarité et une augmentation de leur rapport nucléocytoplasmique. Le noyau est de taille augmentée irrégulier en taille et en forme avec une chromatine mottée et un nucléole proéminent. Le noyau a tendance à s'arrondir. Les atypies sont variables à la fois qualitativement et quantitativement. Pour apprécier au mieux l'existence d'atypies, il est important de comparer ces atypies avec les glandes normales adjacentes.

Une aide potentielle peut être apportée par l'immunohistochimie pour le diagnostic d'atypies en mettant en évidence une perte d'expression de PTEN, de PAX2 ou des protéines MMR (Sanderson et al, 2017). Néanmoins, cela ne permet pas de distinguer l'HEA/EIN de l'adénocarcinome et ces techniques sont parfois difficiles à mettre au point et non utilisées en pratique. L'HE sans atypie présente peu de risque de progression en cancer (2%) et son traitement est symptomatique. Par contre HEA/EIN présente un risque de progression en carcinome endométrioïde (23 à 52% des cas) et est associé à un carcinome endométrioïde dans un

tiers des cas (Doherty et al, 2017 ; Kurman et al, 1985 ; Rakha et al, 2012). Son traitement est chirurgical sauf exception en cas de désir de préservation de la fertilité. La reproductibilité de l'HEA est peu satisfaisante, 40% dans l'étude de Trimble et al avec 25% de lésions sous-gradées, 29% de sur gradées et pas de consensus dans 6% des cas (Trimble et al, 2006 ; Zaino et al, 2006). Ce manque de reproductibilité est expliqué par la subjectivité des atypies nucléaires. Mutter et al en 2000 ont proposé une nouvelle classification basée sur l'histologie, les anomalies moléculaires et l'analyse morphométrique à l'analyseur d'images. Ils ont subdivisé les lésions prolifératives endométriales en 2 classes : EH : hyperplasie endométriale, lésion bénigne, polyclonale dans un contexte d'anomalie hormonale environnementale et EIN : néoplasie intra épithéliale endométrioïde, précurseur du carcinome endométrioïde, lésion monoclonale. Histologiquement la définition de l'EIN correspond à une surface glandulaire supérieure à la surface de stroma, à un foyer pathologique à densité glandulaire augmenté  $> 1$  mm et à une cytologie qui doit être morphologiquement différente de celle des glandes normales adjacentes. En fait il a été démontré que l'EIN était sensiblement équivalente à l'HEA en terme de risque de progression en carcinome (Lacey et al, 2008) et en terme de reproductibilité (Ordi et al, 2014). Les 2 classifications sont utilisées (Rabban et al, 2019). Attention, il ne faut pas confondre EIN avec EIC (carcinome intra épithélial de type séreux) précurseur présumé du carcinome séreux de l'endomètre qui est une pathologie très différente qui va survenir dans un contexte d'endomètre atrophique ou de polype et qui peut associé à une maladie déjà métastatique . Histologiquement, il existe alors des atypies importantes bordant les surfaces et les glandes de l'endomètre atrophique. Cela peut être très limité et focal, souvent à la surface d'un polype. Il existe des contours légèrement papillaires, parfois des aspects en clou de tapissier, des noyaux hyperchromatiques, des gros nucléoles et de nombreuses mitoses. En immunohistochimie, l'expression de p53 est aberrante surexprimée (expression diffuse) ou non exprimée (aucune expression avec un témoin interne positif) et p16 est positif (expression intense et diffuse de p16). Les diagnostics différentiels de l'HEA sont l'adénomyome polypoïde atypique (APA) et le carcinome endométrioïde. L'APA survient à l'âge de 40 ans en moyenne souvent au niveau du segment inférieur de l'utérus et est polypoïde mais pas toujours. Il est le siège d'une complexité architecturale glandulaire endométrioïde variable (glandes dispersées ou regroupées parfois aspect lobulaire). Les atypies cytologiques sont discrètes au plus modérées. Il peut exister une métaplasie ciliée ou mucineuse. Les morules malpighiennes sont quasi constantes ( $\pm$  nécrose

centrale). Le stroma est abondant musculaire lisse ou fibromyomateux. La lésion est généralement bien délimitée. Les diagnostics différentiels de l'APA sont l'HE (mais pas de stroma de type prolifératif comme dans HE) et le carcinome endométrioïde (atypies plus marquées, stroma desmoplastique). L'APA est généralement bénin mais il existe un risque de récurrence si curetage ou polypectomie. C'est la raison pour laquelle le traitement de référence est l'hystérectomie ce d'autant qu'il a été rapporté un risque d'évolution possible en carcinome endométrioïde (8.8% méta analyse de Heatley et al, 2006). Un traitement conservateur est possible sous certaines conditions.

La distinction entre HEA et carcinome est basée sur l'architecture avec des aspects cribriformes, de vraies papilles à axe fibro-vasculaires, une stroma réaction desmoplastique et dans le carcinome des amas souvent de plus de 2mm. Une nécrose peut également être observée.

Un traitement progestatif haute dose (oral et/ou DIU) peut parfois être proposé comme alternative à l'hystérectomie dans la prise en charge de l'hyperplasie endométriale atypique et du carcinome endométrioïde de grade 1 quand il existe un désir de préservation de la fertilité. Le but du traitement est d'obtenir une atrophie glandulaire complète à 9-12 mois. Wheeler et al (2007), ont décrit les modifications architecturales et cytologiques sous traitement. Les critères habituels pour HEA ou cancer ne conviennent pas. Il existe des critères spécifiques : anomalies architecturales même en l'absence d'atypie cytologique (glandes très rapprochées, glandes cribriformes, ramification papillaire) et atypies cytologiques même en l'absence d'anomalies architecturales (nucléoles, chromatine mottée). Si un de ces critères est présent à 7-9 mois, cela est prédictif de l'échec du traitement. Il n'y a pas de consensus pour la terminologie, il faut être descriptif et utiliser les critères de Wheeler et al. Par ailleurs, il est important de voir la lésion avant thérapeutique pour évaluer la réponse aux progestatifs et guider la prise en charge thérapeutique.

## **Bibliographie**

- Ellenson LH, Ronnett BM, Kurman RJ Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Boston, MA: Springer, 2011;359–392.

- Sanderson PA , Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update* 2017;23 232-54.
- WHO classification of tumours. 5th Edition. Female genital tumours – IARC Lyon 2020
- Kurman RJ et al. WHO classification of tumors of the female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J, McMenamin UC. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *PLOS ONE* April 28 2020.
- Rakha E, Wong SC, SooRakha E, Wong SC, Soomro I, Chaudry Z, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(11):1683–90.
- Kurman RJ, Raminski PF, Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. A long term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
- Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106:812-19.
- Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106
- Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000; 190:462-69.
- Lacey JV Jr, Mutter GL, Nucci MR, Ronnett BM, Ioffe OB, Rush BB, Glass AG, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B, Sherman ME. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intra epithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer* 2008; 113:2073-81

- Ordi J, Bergeron C, Hardisson D, McCluggage WG, Hollema H, Felix A, Soslow RA, Oliva E, Tavassoli FA, Alvarado-Cabrero I, Wells M, Nogales FF. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations : further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology* 2014; 64:284-92.
- Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, Matias-Guiu X, Khush Mittal K, Mutter GL, Oliva E, Parkash V, Ronnett BM, Staats P, Stewart CJR, McCluggage WG. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38(Iss 1 Suppl 1): S25–S39.
- Heathey MK. Atypical polypoid adenomyoma: a systematic review of the English literature. *Histopathology* 2006;48: 609-610.
- Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:988-98

**Cas n°5** : Quitterie Fontanges – Hôpital Civil Marie Curie, Charleroi

### **Renseignement clinique**

Femme de 63 ans se présentant à la consultation de gynécologie dans un contexte de saignements post-ménopausiques. Elle a pour antécédent un cancer du sein opéré, suivi d'un traitement adjuvant par Tamoxifène entre 2013 et 2018. L'échographie met en évidence une volumineuse formation polypoïde intra-utérine, pour laquelle un curetage transhystéroscopique est réalisé.

### **Description histologique**

Abondant matériel d'origine endométriale intéressant des lambeaux muqueux d'aspect polypoïde centrés sur des pelotons de vaisseaux à paroi épaissie. Au faible grossissement la densité glandulaire est hétérogène, on retrouve une alternance de territoires où les glandes sont raréfiées, droites, siège de dilatations kystiques et de territoires plus denses, où les glandes sont distribuées de façon irrégulière au sein d'un stroma homogène, paucicellulaire, et fibreux. Au plus fort grossissement ces territoires plus denses sont constitués de glandes tantôt droites tantôt sièges de dilatations kystiques dans lesquelles se projettent des papilles ponctuellement branchées, on retrouve également des aspect de micropapilles, dépourvues d'axe conjonctivo-vasculaire, avec des touffes de cellules s'égouttant dans la lumière glandulaire. L'épithélium de revêtement est unistratifié, cylindrique, mucosécrétant, rappelant un épithélium de type endocervical. Il est dépourvu d'atypie nucléocytoplasmique et d'activité mitotique. On ne retrouve ni nécrose, ni mucine extravasée ou en abondance. Ces lésions sont étendues, intéressant parfois l'ensemble d'un fragment, et sont retrouvées sur plusieurs fragments.

### **Diagnostic**

Prolifération glandulaire mucineuse atypique

NB : le terme de métaplasie papillaire mucineuse complexe est également recevable. (cf. P. Ip, *Virchow Archives*, 2018)

## **Discussion**

La métaplasie endométriale est un phénomène fréquent et se réfère au remplacement de l'épithélium de revêtement glandulaire endométrial par un type cellulaire distinct, non ou très rarement retrouvé dans l'endomètre à l'état normal. Le terme recouvre essentiellement des modifications à l'échelle cellulaire mais inclus également des aspect architecturaux (métaplasie syncytiale, papillaire, de type Arias Stella...). Les métaplasies peuvent coexister au sein d'un même endomètre et/ou d'une même glande. Certains auteurs préfèrent le terme de modification cellulaire, plus proche du « cell change » anglosaxon, faisant référence au fait que les aspects observés sont parfois moins métaplasiques que réactionnels ou dégénératifs (Nicolae et al 2011). La métaplasie vient fréquemment se surajouter à des lésions bénignes (polype, adénomyose, endométrite...) mais également au spectre lésionnel allant de l'hyperplasie simple/hyperplasie non atypique à l'adénocarcinome. Elle partage avec ces dernières des facteurs de risque communs au premier rang desquels l'hyperoestrogénisme. Ces superpositions lésionnelles constituent une source de confusion diagnostique en particulier sur des prélèvements fragmentés et de petites tailles. La métaplasie mucineuse atypique désigne des territoires étendus et d'architecture complexe, dont les glandes sont bordées par un épithélium cubique à cylindrique contenant une quantité significative de mucine intracytoplasmique PAS diastase positive, et rappelant l'épithélium endocervical. L'intérêt porté à ce type spécifique de métaplasie vient dans un premier temps de l'enjeu que représente ses diagnostics différentiels, le carcinome de l'endomètre en tête, mais également des lésions d'origine endocervicale, bénignes (hyperplasie microglandulaire, tunnel clusters ...) ou malignes (adénocarcinome endocervical de type gastrique). Ces diagnostics différentiels ont en commun la relative absence d'atypies cytonucléaires, même en cas de malignité avérée. Le diagnostic repose donc essentiellement sur l'identification d'une complexité architecturale, critère subjectif, peu reproductible, et d'application délicate sur un matériel biopsique ou de curetage. A ce stade du raisonnement diagnostique on comprend aisément la crainte qu'inspirent les lésions mucineuses au gynécopathologiste, tant les critères morphologiques habituels utilisés en pathologie endométriale semblent d'application limitée. La métaplasie mucineuse porte, en somme, une difficulté intrinsèque qui nécessite d'adapter son seuil diagnostique quant à l'évaluation des atypies cytonucléaires et de la complexité architecturale. Il convient d'avoir à l'esprit qu'en cas de

métaplasie mucineuse, des cellules indemnes de toute atypie peuvent participer d'une authentique lésion maligne.

D'après la WHO 2014, les proliférations endométriales mucineuses d'architecture complexe, cribriforme ou villoglandulaire, même en l'absence d'atypie cytonucléaire, justifient un diagnostic de carcinome mucineux endométrial. Les lésions ne remplissant pas tout à fait cette définition (admettons le, peu précise) se voyaient qualifiées de prolifération glandulaire mucineuse atypique. Dans la nouvelle édition de la WHO 2020 les auteurs ont ajouté à la complexité architecturale, l'étendue des lésions, un critère plus quantitatif que qualitatif et d'utilisation plus aisée sur matériel de curetage. Par ailleurs l'accent est plutôt mis sur les lésions associées (hyperplasie, carcinome...), plus fréquemment retrouvées en cas de métaplasie mucineuse d'architecture complexe et/ou étendue; que sur le diagnostic différentiel d'adénocarcinome endométrial mucineux.

Divers auteurs ont proposés des systèmes de gradation morphologique de ces lésions mucineuses, mais la reproductibilité interobservateurs reste trop faible pour qu'ils fassent l'objet d'un consensus en routine (Vang et al 2003, Fadare et al 2018). La diversité des terminologies se référant à ce type de lésion dans la littérature témoigne en partie de la complexité diagnostique. On parle tantôt de modifications mucineuses complexes/ « complex mucinous change », métaplasie mucineuse complexe, hyperplasie mucineuse endométriale, métaplasie mucineuse atypique, prolifération mucineuse atypique... Par ailleurs d'un article à l'autre les critères morphologiques et les seuils de tolérance utilisés pour passer d'une catégorie à l'autre diffèrent, rendant cette entité peu intelligible (Nucci et al 1999, Yoo et al 2012, Ip et al 2013, Hui et al 2014).

On retiendra que la complexité architecturale se réfère à une architecture cribriforme, microacinaire (rappelant celle de l'hyperplasie microglandulaire au niveau endocervical), une densité glandulaire augmentée, une architecture papillaire ou micropapillaire, bourgeonnante, branchée ou confluyente. L'identification d'une lésion mucineuse d'architecture complexe dans un matériel de curetage utérin doit faire dans un premier temps exclure la possibilité d'une lésion endocervicale. Cette problématique est abordée dans la discussion du cas n°6. On retiendra ici que la présence de cellules spumeuses au sein du stroma est en faveur d'une origine endométriale (Silver et al 1998). Dans un second temps elle doit faire envisager la possibilité

d'un adénocarcinome endométrial. La différenciation mucineuse n'est pas rare au sein des adénocarcinomes endométrioïdes classiques. La classification OMS 2020 (WHO) a supprimé la catégorie d'adénocarcinome mucineux de l'endomètre. Il s'agit d'un adénocarcinome endométrioïde avec différenciation mucineuse. Cette entité est rare, représentant selon les auteurs de 1 à 10% de l'ensemble des cancers de l'endomètre. Ce type d'adénocarcinome peut prendre une architecture microglandulaire, mimant l'hyperplasie microglandulaire endocervicale (Zaloudek et al 1997). L'OMS 2020 conserve cependant comme entité distincte l'adénocarcinome mucineux de type gastrique ou gastro-intestinal qui se caractérise par une architecture proche de celle décrite dans l'adénocarcinome de type gastrique du col (anciennement adenoma malignum) (Fujiwara et al 2011). La présence de mucine extracellulaire en abondance a été retenue comme principal critère en faveur de la malignité par Fujiwara et al.

Dans notre cas précis la complexité architecturale se manifeste essentiellement sous la forme d'une prolifération papillaire, et il est effectivement impossible de parler de métaplasie mucineuse sans aborder le sujet de la métaplasie papillaire. En effet, les deux types de métaplasie papillaire et mucineuse co-habitent très fréquemment au sein d'une même glande. On doit la première description d'une série de lésions papillaires à Lehman et Hart en 2001, divisées alors en prolifération papillaires simple et complexe sur base de critères morphologiques qualitatifs et quantitatifs. La métaplasie mucineuse de type endocervicale était présente dans près de 90% des cas étudiés. Les études suivantes ont confirmé que les lésions papillaires sont quasi indissociables de la métaplasie mucineuse (Ip et al 2013, Park et al 2016).

Les lésions de métaplasie mucineuse papillaire sont retrouvées chez les femmes ménopausées, sous traitement hormonal, fréquemment limitées à un polype endométrial. Comme nous le verrons avec les lésions de métaplasie mucineuse simple, ces lésions de métaplasie mucineuse papillaire correspondent vraisemblablement à un épiphénomène témoignant d'un endomètre dysfonctionnel et à risque de néoplasie dans son ensemble. Les lésions les plus complexes sont fréquemment associées à des lésions concomitantes d'hyperplasie simple ou atypique ou à des lésions d'adénocarcinome. Quant au potentiel intrinsèque de la métaplasie mucineuse papillaire, il reste hypothétique. Les similitudes morphologiques ainsi que la présence de mutation du codon 12 de l'oncogène *KRAS* dans 8 des 9 cas de métaplasie mucineuse papillaire étudiées par Yoo et al, ont amené les auteurs à proposer l'hypothèse d'une filiation entre métaplasie mucineuse papillaire et carcinome mucineux de l'endomètre. Néanmoins il convient de manier ces données

de biologie moléculaire avec grande prudence, d'autant que l'on sait à présent que l'endomètre, même histologiquement normal, recèle de « poches clonales ». Les mutations de *KRAS* étant retrouvées dans près de 28% des endomètres morphologiquement normaux, la fréquence augmentant avec l'âge (Lac et al 2019).

Si l'on considère que les lésions de métaplasie mucineuse papillaire, simple ou complexe, appartiennent au spectre plus large des lésions mucineuses atypiques, elles en sont l'entité clinico-pathologique la mieux étudiée et comprise, car la plus identifiable et reproductible morphologiquement. Leur fréquente restriction à un polype en fait probablement une forme d'hyperplasie limitée, et plus que leur potentiel évolutif c'est leur association avec des lésions préneoplasiques et néoplasiques qui doit être retenue. En fonction des données hystéroscopiques et de l'imagerie, et en cas d'exérèse complète, une attitude conservatrice peut être envisagée.

En dehors de l'architecture papillaire et d'un contexte de polype, le principe de précaution prévaut en routine pour les lésions de métaplasie mucineuse atypique, qui doivent faire l'objet d'une prise en charge équivalente à celle des lésions d'hyperplasie atypique.

**Cas n°6 :** Quitterie Fontanges – Hôpital Civil Marie Curie, Charleroi

### **Renseignement clinique**

Femme ménopausée de 56 ans, asymptomatique et sans antécédent notable, ne prenant pas de traitement hormonal substitutif. Découverte incidentelle à l'échographie d'un endomètre irrégulièrement épaissi avec lésion polypoïde de 13 x 7 mm motivant la réalisation d'un curetage transhystéroscopique.

### **Description histologique**

Multiples fragments d'un abondant matériel d'origine endométrial. Certains fragments présentent un aspect polypoïde. On note dès le faible grossissement des dilatations kystiques des glandes endométriales. Au plus fort grossissement les glandes sont dans l'ensemble peu actives, droites, bordées par un revêtement épithélial unistratifié cubique, parfois endothélioïde. On observe ponctuellement des territoires de métaplasie ciliée/tubaire. Par endroit il existe un continuum entre ces territoires de métaplasie tubaire et une métaplasie de type éosinophile évoluant à son tour vers une métaplasie mucineuse. Ce revêtement métaplasique mucineux est unistratifié, cylindrique, les noyaux sont basaux, ne présentant ni atypie ni activité mitotique, rappelant un

épithélium endocervical. Cet épithélium métaplasique borde des glandes droites, aux contours lisses, rarement on observe un début de papillation ou un aspect crénelé.

Ces territoires de métaplasie mucineuse sont limités, peu étendus, retrouvés ponctuellement à travers les différents fragments.

### **Diagnostic**

Endomètre en atrophie glandulo-kystique et polype avec territoire de métaplasie ciliée et mucineuse simple.

### **Discussion**

La métaplasie mucineuse simple est relativement fréquente, elle est retrouvée chez les femmes en périménopause, dans des contextes d'endomètre atrophique ou au sein d'une lésion polypoïde. On la retrouve fréquemment associée à la prise de traitement progestatif ou à la prise de Tamoxifène (Nicolae et al 2011). Elle s'observe essentiellement sous la forme de foyers de petite taille, bien délimités, fréquemment associés à d'autres type de métaplasie. Il n'est d'ailleurs pas rare d'observer un aspect de continuum des métaplasies. Typiquement une confluence de la métaplasie ciliée vers la métaplasie éosinophile/oxyphile jusqu'à la métaplasie mucineuse. La métaplasie éosinophile étant considérée par certains auteurs comme une forme immature ou précurseur de la métaplasie mucineuse (Moritani et al 2005). En règle général ces foyers sont localisés à la surface du prélèvement, mais l'on tolère tout à fait des glandes métaplasiques simples, droites au sein du stroma sous-jacent immédiat, un degré minime de papillation étant également acceptable. On peut parfois légitimement s'interroger, surtout en cas de prélèvements fragmentés, sur la possibilité de contaminants d'origine endocervicale ou isthmique, néanmoins la distinction n'a que peu d'intérêt clinique dans ce contexte de lésion mucineuse ponctuelle et d'architecture simple, invariablement bénignes. Toutefois, et afin d'apporter des éléments de réponse à cette problématique, on peut s'appuyer sur le fait que la coexistence des différentes métaplasies au sein d'une même glande, avec un aspect de continuum d'une métaplasie à l'autre, est un bon indice en faveur d'une origine endométriale. A contrario, l'identification de cellules basales/cellules de réserve conférant parfois un aspect bistratifié à l'épithélium, est en faveur d'une origine endocervicale. La présence d'un liseré de chorion cytogène sous épithélial est évidemment en faveur d'une origine endométriale, néanmoins dans ces contextes péri ou post-ménopausique il n'est pas rare que le stroma endométrial soit d'aspect plus fibroblastique et collagénique, et moins densément cellulaire, difficilement différenciable du stroma isthmique ou

endocervical. Suivant le même raisonnement, l'immunomarquage anti CD10 n'apporte pas toujours d'aide significative. Par ailleurs le panel immunohistochimique utilisé pour faire le distinguo entre origine endocervicale et endométriale dans les circonstances néoplasiques n'est pas utile dans ce contexte. La vimentine peut éventuellement apporter une aide, une positivité membranaire cytoplasmique basolatérale plaidant en faveur d'une origine endométriale. Néanmoins il n'est pas rare d'observer une perte de ce marquage en cas d'authentique métaplasie mucineuse des glandes endométriales (Loureiro et al 2014), et d'autre part, il n'est pas exceptionnel d'observer au sein de glandes endocervicales un marquage focal pour la Vimentine. L'interprétation du marquage doit donc être intégrée à l'ensemble des données morphologiques et non isolément.

Il convient de noter que le terme de métaplasie mucineuse de l'endomètre désigne actuellement quasi-invariablement une métaplasie de type mullérienne endocervicale. La métaplasie de type gastro-intestinale est un phénomène jugé exceptionnel dans l'endomètre (Nicolae et al 2011 et Wong et al 2019). Sa présence doit, avant toute chose, faire exclure une lésion d'origine endocervicale, la métaplasie gastrointestinale étant presque toujours associée au niveau du col à des lésions préneoplasiques ou néoplasiques. Ceci étant dit, l'intérêt porté par la littérature récente à la métaplasie mucineuse de type gastro-intestinale au sein de l'ensemble du tractus génital féminin va croissant, notamment dans le cadre de la caractérisation des lésions cervicales pré-néoplasiques des adénocarcinomes de type gastro-intestinal, non associés à l'HPV (Karen L Talia et al 2017). La métaplasie gastro-intestinale se caractérise morphologiquement par la présence de cellules caliciformes mêlées à des cellules neuroendocrines, parfois en association avec une architecture de type pylorique. La mucine y est décrite comme plus abondante et éosinophile, par opposition à l'aspect gris bleuté observé au niveau des glandes endocervicales normales. Le profil immunophénotypique plaide également en faveur d'une différenciation gastro-intestinale : ont été décrites, de façon variable, une positivité pour CK7, CK20, CDX2, MUC2 et MUC6 ; et une négativité pour les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone. HIK1083 est reconnu comme un des marqueurs les plus spécifique d'une différenciation gastro-intestinale au sens large, mais son usage est peu répandu. Il n'existe néanmoins pour le moment pas de consensus clair sur une définition morphologique et immunophénotypique précise de la différenciation gastrointestinale.

Pour en revenir à la métaplasie mucineuse simple telle qu'illustrée dans le cas présent, il n'existe pas de preuve quant à son potentiel évolutif intrinsèque et ces lésions sont a priori bénignes. La définition retenue pour cet histoséminaire est proche de celle proposée par Nucci et al en 1999, dans un des premiers articles proposant une classification morphologique de la métaplasie mucineuse avec données cliniques de suivi. C'est une définition relativement stringente, proche de celle retenue plus tard par Yoo et al (2012). Sur les 19 cas suivis par Nucci et al, 3 ont présenté un adénocarcinome dans leur suivi, néanmoins pour ces trois cas des lésions d'hyperplasie atypique/EIN (Endometrial Intraepithelial Neoplasia) accompagnaient les lésions de métaplasie mucineuse simple sur le curetage initial. Les 7 cas suivis par Yoo et al ont montré un follow up sans particularité.

L'association ponctuelle dans la littérature scientifique de ces lésions de métaplasie mucineuse simple avec l'apparition d'un adénocarcinome dans le suivi, reflète donc plus probablement un terrain, un contexte hormonal à risque, qu'un véritable potentiel intrinsèque de ces lésions. Les territoires de métaplasie mucineuse simple pourraient donc être envisagés comme un épiphénomène à valeur sentinelle, appelant à la vigilance pour l'analyse du reste de la muqueuse endométriale.

L'autre enjeu diagnostique reste celui du seuil morphologique à appliquer, permettant de passer de la métaplasie mucineuse simple à la métaplasie mucineuse atypique, et donc in fine de l'application en routine des critères proposés dans la littérature. La difficulté de lisibilité des différentes terminologies et la diversité des critères morphologiques employés d'un article à l'autre ont déjà été abordés dans la discussion du cas n 5. Par ailleurs un curetage endométrial est inévitablement une représentation partielle et fragmentée de la réalité, il est donc tout à fait légitime de demander de nouveaux prélèvements en cas de doute, en formulant dans le compte rendu qu'une métaplasie mucineuse atypique ne saurait être exclue (Ip 2018).

**Cas n°7 :** Mojgan Devouassoux-Shisheboran – Hospices Civils de Lyon

**Renseignements cliniques :** patiente de 35 ans présentant un polype endométrial.

Résection de polype par hystéroscopie

**Description histologique :** il s'agit d'un matériel abondant. On observe un axe vasculaire avec de gros vaisseaux à paroi épaisse et musculaire lisse. La lésion polypoïde est composée de très nombreuses glandes de taille et forme variable dont certaines sont dilatées et kystiques. Quelques projections intraglandulaires sont observées avec des protrusions de stroma dans les glandes, d'aspect phyllode. En surface, il existe également quelques projections à la surface sans véritable aspect phyllode ou foliacé bien développé. Le stroma est cellulaire avec un aspect de chorion cytogène. Il n'existe pas de véritable manchon cellulaire périglandulaire, même si focalement la cellularité est plus soutenue autour des glandes, plutôt qu'à distance. Au fort grossissement, le revêtement glandulaire ne montre aucune atypie, ni stratification, ni métaplasie. Le stroma ne présente pas d'atypie nucléaire même si quelques mitoses sont visibles comme dans le chorion cytogène en phase proliférative. Il n'existe pas de zone cellulaire stromale étendue et ni d'élément hétérologue du stroma.

**Diagnostic proposé :** polype endométrial inhabituel avec quelques aspects focalement phyllodes sans assez d'argument morphologique pour un diagnostic d'adénosarcome.

**Discussion :**

D'après la classification de l'OMS (2020), le polype endométrial est une protrusion nodulaire à la surface de l'endomètre, composée d'une prolifération désorganisée de glandes endométriales bénignes et d'un stroma plus ou moins fibreux et vasculaire.

Le polype endométrial est une lésion fréquente avec une prévalence d'environ 25% (allant de 16 à 34% en fonction de la population étudiée et le mode de détection utilisé). Il touche avec prédilection les patientes en péri ménopause, entre 40 et 50 ans, avec un pic à 50 ans, puis sa fréquence chute au-delà de 60 ans (Van Bogaert LJ, 1988).

Il a été démontré que la formation du polype endométrial est due à une dysrégulation des gènes HMGI-C et HMGI(Y) résultant d'un réarrangement spécifique touchant les régions chromosomiques 12q15 et 6p21. L'anomalie touche les cellules stromales du polype, avec induction d'une prolifération désorganisée et polyclonale des glandes endométriales (Tallini et al, 2000).

La plupart des polypes est asymptomatique (75% à 46% des cas). Ils sont révélés par des ménorragies et/ou métrorragies (54% à 93% des symptômes). En effet, un polype est retrouvé dans 2% à 23% des biopsies de l'endomètre pour hémorragies utérines anormales (Van Bogaert LJ 1988). Les polypes peuvent également être responsables de stérilité, en gênant l'implantation normale de l'œuf.

Les polypes de l'endomètre sont de taille variable allant de quelques millimètres (quasi microscopiques) à des lésions comblant entièrement la cavité utérine. En général, il s'agit de lésions de petite taille, volontiers uniques, implantées de préférence dans le fond utérin, dans la région des cornes utérines. Les polypes multiples sont plus rares (10 à 20% des polypes, notamment sous tamoxifène).

Sur le plan morphologique, il s'agit d'une lésion nodulaire recouverte d'épithélium endométrial sur les trois faces, et dont le centre contient des glandes endométriales de taille variable et un stroma fibreux et vasculaire. Le diagnostic peut être difficile sur un matériel de curetage où le polype est fragmenté. Il faut alors s'attacher à rechercher des fragments où l'on observe :

- des artérioles à paroi épaissie,
- un stroma dense plus ou moins fibreux,
- des glandes endométriales qui ont un aspect plus dilaté et plus irrégulier que les glandes endométriales situées en dehors du fragment. Ces glandes ont un aspect « hyperplasique » bordées par un épithélium pluristratifié, évoquant une phase proliférative, et ne présentent pas les caractéristiques morphologiques de la phase du cycle en cours (elles paraissent en dehors du cycle normal de l'endomètre), contrastant avec le reste de la muqueuse. Les

glandes peuvent être kystiques et dilatées bordées par un épithélium atrophique et cubique dans un polype glandulo-kystique. Elles peuvent être de type sécrétoire sur un fond d'endomètre sécrétoire dans un polype fonctionnel. Elles peuvent être à la fois de type endocervical et endométrial dans un polype isthmique mixte endocervical et endométrial. Dans un polype, les glandes sont disposées parallèles à l'épithélium de surface, alors qu'habituellement les glandes endométriales sont perpendiculaires à la surface,

- la présence d'autres fragments d'une muqueuse endométriale normale.

Le polype de l'endomètre peut être le siège de remaniements secondaires à type d'hémorragie, de congestion (avec des vaisseaux dilatés et hémangiomateux), d'infiltrat inflammatoire (plasmocytaire) et d'ulcération en surface. Il peut contenir des cellules mésenchymateuses atypiques, multinuclées, monstrueuses (Sington et al, 2002 ; Tai et al, 2002). Ces cellules expriment la desmine ou le CD10 et peuvent avoir une différenciation musculaire lisse ou stromale. La distinction de ces polypes avec un adénosarcome peut être difficile. L'absence de mitose, d'architecture foliacée ou phyllode, de condensation cellulaire péri-glandulaire sont des arguments permettant d'écarter le diagnostic d'adénosarcome. La présence de glandes d'architecture irrégulières et/ou une petite condensation péri-glandulaire associée à ce type d'atypie doit attirer l'attention. Dans une série étudiant les polypes posant des problèmes de diagnostic différentiel avec l'adénosarcome de bas grade, l'équipe de Nucci (Howitt et al, AJSP 2015) donnent des critères objectifs. Dans certains polypes, on peut trouver une architecture foliacée et une condensation péri-glandulaires, mais ces aspects sont observés de façon focale, avec un axe fibro-vasculaire typique d'un polype endométrial, alors que dans un adénosarcome les critères d'architecture phyllode et de condensation péri-glandulaires sont bien développés et visibles de façon diffuse dans le polype. Ces polypes ont un diamètre de moins de 3 cm (versus > 3 cm pour l'adénosarcome). Les atypies du stroma (cellules à noyaux bizarres) observées dans un polype, ne s'accompagnent pas de mitoses, alors que les atypies nucléaires sévères avec mitoses nombreuses sont en faveur d'un adénosarcome. Dans ces polypes avec atypies nucléaires ou architectures atypiques, les auteurs préconisent de parler de « polype avec histologie inhabituelle » et demander une surveillance et résection rapide si récidive.

Le terme d'adénofibrome a été supprimé de la nouvelle classification OMS 2020. En effet, l'adénofibrome müllérien n'existe pas. Si la lésion présente une architecture phyllode bien

développée avec condensation périglandulaire typique et étendue, il s'agit d'adénosarcome de bas grade quelque soit le nombre de mitoses. Si les aspects phyllodes et la condensation périglandulaire ne sont pas étendus et ne sont pas typiques, alors on parle de polype endométrial inhabituel sans aspect typique d'adénosarcome.

**Cas n°8** : Mojgan Devouassoux-Shisheboran – Hospices Civils de Lyon

**Renseignements cliniques** : Patiente de 58 ans présentant des métrorragies et une lésion d'allure tumorale infiltrant le myomètre. Curettage de l'endomètre.

**Description histologique** : il s'agit d'un matériel peu abondant. Sur un fragment la muqueuse endométriale est visible et ne présente pas d'anomalie histologique avec de rares glandes tubuleuses et non atypiques. Sur l'autre fragment, le myomètre est infiltré par une prolifération adénocarcinomateuse composée de structures glandulaires et de tubes étirées. Ces structures sont tassées les unes contre les autres. Leur lumière est en fente et renferme de petites projections papillaires. Des aspects labyrinthiques et rétifformes sont visibles. Le revêtement est cylindrique focalement stratifié avec des noyaux augmentés de volume, vésiculeux mais sans atypie marquées, ni nucléole.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules expriment diffusément la pan-kératine AE1/AE3, focalement la CK7 sans expression de la CK20. Le PAX8 est fortement marqué sans expression des RE et RP. La P53 montre un profil non muté et il n'existe pas de surexpression de la P16. L'HNF1bêta et le TTF1 sont positifs.

Suite de l'histoire clinique : Un diagnostic de carcinome à cellules claires est porté sur le premier curettage et la patiente bénéficie d'une chirurgie complète avec hystérectomie totale non conservatrice et curage ganglionnaire. La pièce opératoire retrouve le même aspect de carcinome infiltrant le myomètre avec une lésion tumorale bilatérale des ovaires montrant un aspect histologique identique. Le col utérin ne montre pas de tumeur. La lésion est composée de structures glandulaires et kystiques avec quelques projections papillaires intrakystiques et un matériel éosinophile colloïde-like dans la lumière des glandes.

**Diagnostic final proposé :** adénocarcinome mésonéphrique-like du corps utérin avec métastases ovariennes bilatérales.

**Description :**

Les tumeurs mésonéphriques du tractus génital féminin dérivent habituellement des restes mésonéphriques (du canal de Wolff) (Devouassoux-Shisheboran et al et Silver et al). Ces restes embryonnaires se situent à la face latérale du col et du vagin et dans la région annexielle et le ligament large. Les tumeurs et carcinomes qui en dérivent sont également localisés dans ces régions. En 2001, Ordi et al (Ordi 2001) ont décrit un cas d'adénocarcinome mésonéphrique du corps utérin intramyométrial, sans atteinte du col utérin. Depuis, une soixantaine de cas a été rapportée dans la littérature (Na et al, 2019, Zhang et al 2019 ; McFarland et al, 2016 ; Pors et al 2018, Kolin et al 2019, Euscher et al 2020). Ces tumeurs se caractérisent par leurs aspects morphologique, immunohistochimique et moléculaires identiques à ceux d'un carcinome mésonéphrique du col utérin, mais s'en distinguent par leur localisation au niveau du corps utérin sans connexion à des restes mésonéphriques. On parle plus souvent d'adénocarcinome mésonéphrique-like. Il pourrait s'agir d'une transdifférenciation d'une lésion müllérienne en lésion mésonéphrique, car certains cas ont été rapportés en association avec un carcinome de type müllérien (McCluggage et al 2020). Cette nouvelle entité est maintenant décrite dans la nouvelle classification OMS 2020 (WHO). Ce type histologique d'adénocarcinome du corps utérin représente <1% des carcinomes de l'endomètre (Kolin et al). Ils ont également été décrits au niveau ovarien (McFarland et al 2016 ; McCluggage et al 2020).

Ce type tumoral touche les femmes en majorité ménopausées avec un pic entre 50 et 60 ans. La tumeur est localisée au niveau du corps utérin surtout au niveau de la paroi myométriale parfois sans atteinte de l'endomètre ou souvent avec un envahissement endométrial. Dans 50% des cas, elle est de stade FIGO élevé (III-IV) au moment du diagnostic (Euscher et al). L'aspect morphologique est caractéristique d'un carcinome mésonéphrique du col utérin avec un mélange de structures tubulaires étirées, glandulaires arrondies, rétifformes avec des papilles intraglandulaires et un aspect labyrinthisque des lumières glandulaires. Une sécrétion éosinophile colloïde-like est typiquement observée dans la lumière des glandes. Le revêtement est cylindrique stratifié avec des atypies modérées et des mitoses variables. Le

noyau est vésiculeux et anguleux, sans nucléole mais ne présente pas les atypies observées dans un carcinome séreux ou à cellules claires. Il n'existe pas de différenciation malpighienne, ni mucineuse, ni ciliée. Il n'existe pas de restes mésonéphriques à côté du carcinome.

Sur le plan immunohistochimique, la tumeur diffère d'un carcinome endométrioïde par l'absence des récepteurs aux oestrogènes, totalement négatifs ou très focalement positifs dans de rares cas. La P53 montre un profil sauvage et la P16 n'est pas surexprimée. Il existe une positivité luminale du CD10 souvent de façon focale et un marquage focal de la calrétinine. Le PAX8 est en revanche bien marquée comme dans les tumeurs mésonéphriques. La GATA3 (90% des cas) et le TTF1 (60% des cas) sont positifs, souvent au moins un des deux marquages (Euscher et al, Pors et al). Un marquage par l'HNF1b et la napsine A ont été rapportés dans 20% des cas (McFarland et al).

Sur le plan moléculaire, il s'agit de tumeur stable avec les microsatellites, avec une mutation de *KRAS* dans plus de 80% des cas (Kolin, 2019 ; Mirkovich et al). Le *PIK3CA* montre également une mutation dans 30 à 40% des cas, avec très rarement d'autres mutations typiques des carcinomes endométrioïdes (*PTEN*, *CTNNB1*) (Euscher et al ; Mirkovich et al). Le pronostic est péjoratif, alors que la tumeur pourrait être classée en grade 1 ou 2 (bas grade) selon la FIGO. En effet, 71% récidive (localement ou à distance) sur une moyenne de 17 mois, avec une médiane de survie sans progression de 18 mois (en comparaison à 183 mois pour les carcinomes endométrioïdes et 67 mois pour les carcinomes séreux dans la même étude ) (Euscher et al).

Au total, devant un aspect morphologique d'un carcinome principalement intramyométrial avec des glandes, tubules et aspect rétififormes dans le corps utérin, il faut penser à un adénocarcinome mésonéphrique-like et confirmer le diagnostic par l'absence des récepteurs hormonaux, un profil de la P53 sauvage, une positivité de la GATA3 et/ou TTF1 et une mutation de *KRAS*. Malgré une morphologie évoquant une lésion de bas grade, ce carcinome a un comportement très agressif.

### **Références cas 5 à 8:**

- WHO classification of tumours. 5th Edition. Female genital tumours – IARC Lyon 2020
- Nicolae A, Preda O, Nogales FF. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. J Clin Pathol. 2011 Feb;64(2):97-106.

- Vang R, Tavassoli FA. Proliferative mucinous lesions of the endometrium: analysis of existing criteria for diagnosing carcinoma in biopsies and curettings. *Int J Surg Pathol.* 2003 Oct;11(4):261-70.
- Fadare O, Roma AA, Mhawech-Fauceglia P, Parkash V, Rabban JT. The diagnosis of mucinous lesions in endometrial samplings by gynaecological pathologists: an analysis of diagnostic reproducibility. *Pathology.* 2018 Apr;50(3):276-285.
- Nucci MR, Prasad CJ, Crum CP, Mutter GL. Mucinous endometrial epithelial proliferations: a morphologic spectrum of changes with diverse clinical significance. *Mod Pathol.* 1999 Dec;12(12):1137-42.
- Yoo SH, Park BH, Choi J, Yoo J, Lee SW, Kim YM, Kim KR. Papillary mucinous metaplasia of the endometrium as a possible precursor of endometrial mucinous adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2012 Nov;25(11):1496-507.
- Ip PP, Irving JA, McCluggage WG, Clement PB, Young RH. Papillary proliferation of the endometrium: a clinicopathologic study of 59 cases of simple and complex papillae without cytologic atypia. *Am J Surg Pathol.* 2013 Feb;37(2):167-77.
- Alomari A, Abi-Raad R, Buza N, Hui P. Frequent KRAS mutation in complex mucinous epithelial lesions of the endometrium. *Mod Pathol.* 2014 May;27(5):675-80.
- Silver SA, Sherman ME. Morphologic and immunophenotypic characterization of foam cells in endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 1998 Apr;17(2):140-5.
- Zaloudek C, Hayashi GM, Ryan IP, Powell CB, Miller TR. Microglandular adenocarcinoma of the endometrium: a form of mucinous adenocarcinoma that may be confused with microglandular hyperplasia of the cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 1997 Jan;16(1):52-9.
- Fujiwara M, Longacre TA. Low-grade mucinous adenocarcinoma of the uterine corpus: a rare and deceptively bland form of endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2011 Apr;35(4):537-44.
- Park CK, Yoon G, Cho YA, Kim HS. Clinicopathological and immunohistochemical characterization of papillary proliferation of the endometrium: A single institutional experience. *Oncotarget.* 2016 Jun 28;7(26):39197-39206.
- Lac V, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Aguirre-Hernandez R, Albert A, Lum A, Khattra J, Praetorius T, Mason M, Chiu D, Köbel M, Yong PJ, Gilks BC, Anglesio MS, Huntsman DG. Oncogenic mutations in histologically normal endometrium: the new normal? *J Pathol.* 2019 Oct;249(2):173-181.

- Moritani S, Kushima R, Ichihara S, Okabe H, Hattori T, Kobayashi TK, Silverberg SG. Eosinophilic cell change of the endometrium: a possible relationship to mucinous differentiation. *Mod Pathol.* 2005 Sep;18(9):1243-8.
- Loureiro J, Oliva E. The spectrum of cervical glandular neoplasia and issues in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Apr;138(4):453-83.
- Nicolae A, Goyenaga P, McCluggage WG, Preda O, Nogales FF. Endometrial intestinal metaplasia: a report of two cases, including one associated with cervical intestinal and pyloric metaplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2011 Sep;30(5):492-6
- Wong RW, Ralte A, Grondin K, Talia KL, McCluggage WG. Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Lesions: Report of a Series Illustrating the Spectrum of Benign and Malignant Lesions. *Am J Surg Pathol.* 2020 Mar;44(3):406-419.
- Talia KL, McCluggage WG. The developing spectrum of gastric-type cervical glandular lesions. *Pathology.* 2018 Feb;50(2):122-133.
- Yoo SH, Park BH, Choi J, Yoo J, Lee SW, Kim YM, Kim KR. Papillary mucinous metaplasia of the endometrium as a possible precursor of endometrial mucinous adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2012 Nov;25(11):1496-507. doi: 10.1038/modpathol.2012.
- Ip PP. Benign endometrial proliferations mimicking malignancies: a review of problematic entities in small biopsy specimens. *Virchows Arch.* 2018 Jun;472(6):907-917
- Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 1988;71(5):771-3.
- Tallini G, Vanni R, Manfioletti G, Kazmierczak B, Faa G, Pauwels P, Bullerdiel J, Giancotti V, Van Den Berghe H, Dal Cin P. HMGI-C and HMGI(Y) immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps, and uterine leiomyomas and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI(Y) genes. *Lab Invest.* 2000;80(3):359-69.
- Sington JD, Manek S. Cytological atypia in endometrial polyps and immunostaining for p16, p53 and Ki67. *Histopathology.* 2002 ;41(1):86-8.
- Tai LH, Tavassoli FA. Endometrial polyps with atypical (bizarre) stromal cells. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(4):505-9.
- Howitt BE, Quade BJ, Nucci MR. Uterine polyps with features overlapping with those of Müllerian adenosarcoma: a clinicopathologic analysis of 29 cases emphasizing their likely benign nature. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(1):116-26.

- Silver SA, Devouassoux-Shisheboran M, Mezzetti TP, Tavassoli FA. Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix: a study of 11 cases with immunohistochemical findings. *Am J Surg Pathol.* 2001 Mar;25(3):379-87.
- Devouassoux-Shisheboran M, Silver SA, Tavassoli FA. Wolffian adnexal tumor, so-called female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO): immunohistochemical evidence in support of a Wolffian origin. *Hum Pathol.* 1999;30(7):856-63.
- Ordi J., Nogales F, Palacin A, M.D., Ma´rquez, Pahisa J, Vanrell JA, Cardesa A. Mesonephric Adenocarcinoma of the Uterine Corpus CD10 Expression as Evidence of Mesonephric Differentiation . *Am J Surg Pathol* 2001; 25(12): 1540–1545.
- Kolin DL, Costigan DC, Dong F, Nucci MR, Howitt BE. A Combined Morphologic and Molecular Approach to Retrospectively Identify KRAS-Mutated Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Endometrium. *Am J Surg Pathol.* 2019 Mar;43(3):389-398.
- Zhang L, Cai Z, Ambelil M, Conyers J, Zhu H. Mesonephric Adenocarcinoma of the Uterine Corpus: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38(3):224-229.
- Na K, Kim HS. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Mesonephric Adenocarcinoma Arising From the Uterine Body. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(1):12-25.
- Pors J, Cheng A, Leo JM, Kinloch MA, Gilks B, Hoang L. A Comparison of GATA3, TTF1, CD10, and Calretinin in Identifying Mesonephric and Mesonephric-like Carcinomas of the Gynecologic Tract. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(12):1596-1606.
- Euscher ED, Bassett R, Duose DY, Lan C, Wistuba I, Ramondetta L, Ramalingam P, Malpica A. Mesonephric-like Carcinoma of the Endometrium: A Subset of Endometrial Carcinoma With an Aggressive Behavior. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(4):429-443.
- McFarland M, Quick CM, McCluggage WG. Hormone receptor-negative, thyroid transcription factor 1-positive uterine and ovarian adenocarcinomas: report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas. *Histopathology.* 2016;68(7):1013-20.
- McCluggage WG, Vosmikova H, Laco J. Ovarian Combined Low-grade Serous and Mesonephric-like Adenocarcinoma: Further Evidence for A Mullerian Origin of Mesonephric-like Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2020 Jan;39(1):84-92.

- Mirkovic J, McFarland M, Garcia E, Sholl LM, Lindeman N, MacConaill L, Dong F, Hirsch M, Nucci MR, Quick CM, Crum CP, McCluggage WG, Howitt BE. Targeted Genomic Profiling Reveals Recurrent KRAS Mutations in Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Female Genital Tract. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(2):227-233.