

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et la Vie
Département de Biologie

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière Sciences Biologiques

Option :

Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

*Profil immunohistochimique de la protéine p53 dans
une série des carcinomes de l'endomètre du CPMC*

Présenté par :

Date de soutenance : 03 / 07 / 2022

❖ GUERDAD RAHMA
❖ ELHADEF KAOUTHER

Devant le Jury :

Mr BELKHIR A.

MCB/USDB1

Président

Mr BENYAHIA N.

MCA/USDB1

Examinateur

Mme BENAHMED M.

MCA/ CPMC

Promotrice

Promotion : 2021/2022

Remerciements

Après avoir rendu grâce à Dieu le tout-puissant pour nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous tenions à remercier, toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et à toutes les personnes qui ont participé au bon déroulement dans la rédaction de notre humble travail.

Nous tenons à remercier tout particulièrement notre Promotrice : **M^{me} Benahmed M.** "maître de conférence A (CPMC)" de nous avoir aidés, et nous la remercions également pour son encadrement éclairé tout au long de la rédaction de ce mémoire, notamment ses conseils avisés, et pour le temps qu'elle nous a consacré.

Nous exprimons aussi nos vifs remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer notre modeste travail.

De plus, nous remercions également tout le personnel de département de biologie de la faculté science de la nature et la vie. Nous souhaitons adresser nos remerciements à **M^{me} Saadi L** "cheffe d'option Biologie Moléculaire et Cellulaire " pour son engagement indéfectible envers notre succès et a toujours été un bon exemple de responsabilité.

Dédicace.

Ce mémoire n'aurait j'aurais pu voir le jour sans le soutien actif des membres de nos familles.

Je dédie ce modeste travail à mes parents,

Qui ont été et sont toujours le grand soutien dans ma vie, car j'ai atteint ce niveau d'apprentissage grâce à Dieu d'abord et grâce au soutien et aux encouragements de mes parents

À mon très cher père "**GUERDAD RAMDANE**"

Pour son soutien, son encouragement. Merci père pour ta peur, ton inquiétude et pour tout ce que tu as fait pour m'assurer un bel avenir, tu es le héros qui a sacrifié sa vie pour moi. Tu as mes sincères remerciements.

À ma très chère mère "**GUERGUAB ZOHRA**"

Ma mère, tu es mon soutien, tu es la source de tendresse et l'espoir. Ta prière et ta bénédiction ont été la source de ma réussite.

Quoi que je fasse ou que je dis, je ne saurai point vous remercier comme il se doit, votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force.

A mes chères sœurs, "**AMINA**" et "**FERDAOUS**"

Aussi à : "RAWAN" et "RAYANE"

Je remercie tous mes amis et tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin

A ma binôme "**ELHADEF KAOUTHER**"

Je vous remercie tous

Rahma

Dédicace.

Je dédie ce mémoire à :

Mon père : « EL HADEF ABDELKADER » (paix à son âme)

Les mots sont faibles pour exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. J'ai tellement souhaitée que tu sois à mes côtés ses moments là et je te partage ma joie et ma réussite.

À ma chère mère : « EL MAHDI HADJALA CHERIFA »

Affable, honorable, aimable que je ne cesse de remercier pour tout ce qu'elle m'a donné. Que Dieu la récompense pour tous ces bienfaits et me la garde

À Dr. SERIER ABDALLAH ANES :

Qui m'a accepté de diriger ce travail. Sa gentillesse, sa modestie, et pour tous ses efforts

À mes beaux-frères : BILLEL – ABD ELKADER – IBRAHIM

Sans oublier leurs familles pour leur bonté et leur amour

À mes très chères sœurs : AMINA – SIHEM - ZOHOR

Sans oublier : ANES – MIRAL – MOHCIN – ADAM - MAYAR

À mes chères amies : LILIA – LIDIA – LYNDA – NADJIA - CHOUROUK

Ma chère binôme « GUERDAD RAHMA » et à toute sa famille.

À toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment.

Enfin, je n'oublie pas mes camarades de la promotion 2022

KAOUTHER

Résumé

Le carcinome de l'endomètre est la néoplasie la plus fréquente de l'appareil génital féminin, c'est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules épithéliales. Ce cancer touche généralement les femmes ménopausées. Le gène TP53 joue un rôle crucial dans la régulation de la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN et dans différents processus cellulaires. Alors que les mutations de ce gène sont étroitement associées à la carcinogénèse endométriale.

Depuis la dernière classification OMS 2020, le typage moléculaire des carcinomes endométriaux est devenu de règle, car il est associé à des implications pronostiques et thérapeutiques. Nous avons réalisés une étude rétrospective sur une série des carcinomes l'endomètre. Cette étude a été faite pour un but de recherche des mutations de gène TP53 par la mise en évidence de l'expression de la protéine p53 codée par ce gène même, à l'aide d'une étude immunohistochimique spécialisée pour cette protéine. Les paramètres histologiques, anatomopathologiques et immunohistochimiques ont été bien déterminés.

Les résultats épidémiologiques de notre étude montrent que la majorité des cas qui nous avons étudiés sont des femmes âgées plus de 58ans c'est-à-dire des femmes "ménopausées", 76,9 % des cas, avec un âge moyen 59 ans.

Les résultats de notre étude révèlent une prédominance des carcinomes endométrioïdes dans 84,6 % des cas et 15,4 % des carcinomes non endométrioïde. Le grade II est le grade dominant dans notre étude, dans 46,2 % des cas, et une prédominance de stade I dans 38,5 % des cas et de stade III dans 38,5 % des cas. Les résultats immunohistochimiques révèlent que la plupart des cas de notre étude sont des porteuses de la mutations de gène TP53. Certains sont de type histologique endométrioïde de bas grade et d'autres de type histologique non-endométrioïde.

Dans notre étude il y avait des limites, car on a utilisé la surexpression ou l'absence complète de l'expression comme substitution de la mutation alors que ces mutations ne sont pas examinées par une étude génétique. Nous proposons dans le futur de compléter notre étude par une étude génétique telle que la technique de séquençage de nouvelle génération (NGS) qui permet de détecté les mutations au niveau de gène TP53 pour : Pour développer une thérapie ciblée spécialisée. Pour confirmer la sensibilité de la technique immunohistochimique pour les mutations.

Mots clés :carcinome de l'endomètre ; p53 ; immunohistochimie.

سرطان بطانة الرحم هو الورم الأكثر شيوعًا في الجهاز التناسلي الأنثوي، وهو ورم خبيث ينشأ من الخلايا الظهارية، يصيب هذا السرطان عمومًا النساء الأكبر سنًا " في سن اليأس". يلعب الجين TP53 دورًا مهمًا في تنظيم تكاثر الخلايا وإصلاح الحمض النووي وفي العمليات الخلوية المختلفة، ترتبط الطفرات في هذا الجين ارتباطًا وثيقًا بتسرطن بطانة الرحم.

منذ تصنيف منظمة الصحة العالمية الأخير لعام 2020، أصبح التصنيف الجزيئي لسرطان بطانة الرحم هو القاعدة، لأنه يرتبط بآثار الإنذار والعلاج. أجرينا دراسة بأثر رجعي على سلسلة من سرطانات بطانة الرحم، الهدف من هذه الدراسة هو البحث عن طفرة في الجين TP53 من خلال إبراز تعبير البروتين P53. باستخدام دراسة كيميائية مناعية موجهة ضد هذا البروتين، تم تحديد العوامل النسيجية والمرضية والكيميائية المناعية. تظهر نتائج دراستنا أن غالبية الحالات التي درسناها كانت من النساء المسنات "في سن اليأس" 76.9% من الحالات، بمتوسط أعمار 59 سنة.

تكشف نتائج دراستنا عن انتشار سرطان بطانة الرحم في 84.6% من الحالات 15.4% من السرطانات غير الشبيهة ببطانة الرحم، الدرجة الثانية هي الدرجة السائدة في دراستنا، في 46.2% من الحالات، وغلبت المرحلة الأولى في 38.5% من الحالات والمرحلة الثالثة في 38.5% من الحالات ايضا.

تكشف النتائج الكيميائية النسيجية المناعية أن معظم الحالات في دراستنا تحمل طفرات في جين TP53 وبعضها من النوع النسيجي الشبيه ببطانة الرحم منخفضة الدرجة والبعض الآخر من النوع النسيجي غير بطانة الرحم.

كانت هناك قيود في دراستنا، لأنه تم استخدام الإفراط في التعبير أو الغياب التام للتعبير كبديل للطفرة بينما لم يتم فحص هذه الطفرات من خلال دراسة جينية. في المستقبل، نقترح إكمال دراستنا بدراسة وراثية مثل تقنية الجيل التالي من التسلسل (NGS) التي تجعل من الممكن اكتشاف الطفرات في جين TP53 من أجل: لتطوير العلاج الموجه المتخصص. لتأكيد حساسية تقنية الكيمياء الهيستولوجية المناعية للطفرات.

- تقنية الكيمياء النسيجية المناعية. P53 ؛ الكلمات المفتاحية : سرطان بطانة الرحم.

Endometrial carcinoma is the most common neoplasia of the female genital tract, it is a malignant tumor that develops from epithelial cells. This cancer usually affects postmenopausal women. The TP53 gene plays a crucial role in the regulation of cell proliferation and DNA repair and in various cellular processes. Whereas mutations in this gene are closely associated with endometrial carcinogenesis.

Since the last 2020 WHO classification, molecular typing of endometrial carcinomas has become the rule, as it is associated with prognostic and therapeutic implications. We carried out a retrospective study on a series of endometrial carcinomas. This study was made for the purpose of researching TP53 gene mutations by highlighting the expression of the p53 protein coded by this very gene, using a specialized immunohistochemical study for this protein. The histological, anatomopathological and immunohistochemical parameters were well determined.

The epidemiological results of our study show that the majority of the cases that we studied are women aged over 58, that is to say "menopausal" women, 76.9% of cases, with an average age of 59 years.

The results of our study reveal a predominance of endometrioid carcinomas in 84.6% of cases and 15.4% of non-endometrioid carcinomas. Grade II is the dominant grade in our study, in 46.2% of cases, and a predominance of stage I in 38.5% of cases and stage III in 38.5% of cases. Immunohistochemical results reveal that most cases in our study are carriers of the TP53 gene mutations. Some are of the low-grade endometrioid histological type and others of the non-endometrioid histological type.

In our study, there were limitations, because overexpression or complete absence of expression was used as a substitution for the mutation while these mutations are not examined by a genetic study. In the future, we propose to complete our study with a genetic study such as the next generation sequencing technique (NGS) which makes it possible to detect mutations in the TP53 gene for: To develop specialized targeted therapy. To confirm the sensitivity of the immunohistochemical technique for mutations.

Keywords : endometrial carcinoma ; p53 ; immunohistochemistry.

Sommaire

Introduction	01
Rappel bibliographique	02
I. Rappel anatomique, histologique	02
1. Utérus.....	02
2. Histologie de l'endomètre.....	02
II. Généralité sur le carcinome de l'endomètre	03
1. Définition	03
2. Epidémiologie.....	04
3. Facteurs de risque au carcinome de l'endomètre.....	04
4. Classification de carcinome de l'endomètre	05
a. Classification anatomoclinique.....	06
b. Classification histologique.....	06
c. Classification des stades FIGO	08
d. Classification moléculaire	09
5. Diagnostic	10
6. Traitement.....	11
7. La carcinogenèse de l'endomètre	12
a. Développement du carcinome de l'endomètre	12
b. La protéine p53	16
b. 1. L'histoire de p53	16
b. 2. Structure de p53	16
b. 3. Les fonctions de p53	18
b. 4. Les modifications post-traductionnelles de la protéine p53.....	21
c. Rôle de p53 dans la carcinogenèse de l'endomètre	22
Materials et Methods	25
I. Matériel	25
1. Matériel biologique.....	25
2. Matériel non biologique.....	25
II. Méthodes	25
1. Étude immunohistochimique	25
Résultats	29
I. Caractéristique générale des patients et de la tumeur	29
1. Répartition des patients selon l'âge.....	29
2. Répartition des patients selon le statut hormonale	30
3. Répartition des patients selon le type de carcinome	30
4. Répartition des patients selon le grade histopronostique.....	31
5. Répartition des patients selon la taille de la tumeur	32

Résumé

6. Répartition des patients selon l'infiltration du myomètre	32
7. Répartition des patients selon le stade FIGO de la tumeur.....	32
II. Résultats de l'étude histologique et immunohistochimique	34
III. Résultats de l'étude immunohistochimique	38
1. Répartition des patients selon la positivité immunohistochimique de la p53 ..	38
2. l'association entre les résultats de l'étude immunohistochimique et les paramètresclinicopathologique	38
a. l'association entre les résultats de l'étude immunohistochimique des cas non- muté et les paramètresclinicopathologique.....	38
a.1. Répartition des cas selon l'âge.....	39
a. 2. Répartition des cas selon le grade.....	40
a. 3. Répartition des cas selon le stade	40
a. 4. Répartition des cas selon le type histologique de la tumeur	41
b. l'association entre les résultats de l'étude immunohistochimiques des cas muté et les paramètresclinicopathologique.....	41
b. 1. Répartition des cas muté selon la tranche d'âge.....	42
b. 2. Répartition des cas muté selon le grade histopronostique de la tumeur	43
b. 3. Répartition des cas muté selon le stade de la tumeur	43
b. 4. Répartition des cas muté selon le type histologique.....	44
Discussion	46
Conclusion.....	50
Références Bibliographiques	51
Annexes
Annexe I.....
Annexe II

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Anatomie utérine	03
Figure 2	Histologie de l'endomètre humain au cours du cycle normal	03
Figure 3	Les carcinomes de l'endomètre subdivisés en 4 sous-groupes moléculaires différents	09
Figure 4	Aperçu de l'origine, développement et de classification moléculaire du cancer de l'endomètre	14
Figure 5	Altérations communes des gènes dans les carcinomes de l'endomètre.	15
Figure 6	Domaines structuraux et fonctionnels de la protéine p53	17
Figure 7	Hétérogénéité des voies de signalisation utilisées par la protéine p53 pour assurer son rôle de gardien du génome	21
Figure 8	Organisation de la protéine p53 en domaines fonctionnels et principales modifications post-traductionnelles induites par les radiations ionisantes.	22
Figure 9	voie de signalisation P53-P16INK4a/pRB dans le cancer de l'endomètre	23
Figure 10	Carcinome de l'endomètre : expression immunohistochimique positive de p53 dans le noyau	23
Figure 11	Répartition des patientes selon la tranche d'âge	29
Figure 12	Répartition des patientes selon le statut hormonal	30
Figure 13	Répartition des patientes selon le type histologique de la tumeur	31
Figure 14	Répartition des patientes selon le grade histopronostique	31
Figure 15	Répartition des patientes selon la taille de la tumeur	32
Figure 16	Répartition des patientes selon le stade FIGO de la tumeur	33
Figure 17	HE (G× 10) Aspect histologique d'un endomètre de ménopause	34
Figure 18	HE (G×4): infiltration du myomètre par un adénocarcinome endométrioïde.	34

Figure 19	carcinome endomètreioide: architecture glandulaire avec des cellules cylindriques présentant des atypies nucléaires	34
Figure 20	carcinome endomètreioide de grade 1, (A) HE (G×10) et (B) HE (G×40): architecture glandulo-papillaire, cellules cylindriques, avec atypies nucléaires modérées	35
Figure 21	(A) HE (G×10) carcinome endomètreioide de grade 2. (B) HE (G×40) carcinome endomètreioide de grade 2: architecture glandulaire avec atypie cytonucléaires marquées	35
Figure 22	carcinome endomètreioide de grade 3. (A) HE (G×10) architecture solide prédominante avec rare structures glandulaires. (B) HE (G×40) zone solide avec atypies nucléaires marquées.	35
Figure 23	(A) HE (G×10) carcinome endomètreioide de grade 2. (B) (G×40) p53 positivité nucléaire diffuse, cas mute.	36
Figure 24	(A) HE (G×40) carcinome papillaire séreux: architecture papillaire avec axe grêle et bordé de cellules globuleuses avec des atypies nucléaire marquées. (B) HE (G×40) P53, positivité nucléaire diffuse, cas muté.	36
Figure 25	(A) HE (G×10) carcinome endomètreioide de grade 1. (B) (G×40) P53 absence de positivité nucléaire, cas mute.	36
Figure 26	(A) HE (G×10) carcinome à cellule claire. (B) (G×40) p53 positivité hétérogène, cas non-muté	37
Figure 27	(A) HE (G×10) carcinome endomètreioide de grade 2 architecture glandulo-papillaires avec des cellules cylindrique présentant des atypies cytonucléaires modérées. (B) p53 (G×40) positivité nucléaire hétérogène observées dans quelques cellules tumorales	37
Figure 28	(A) HE (G×40) carcinome endomètreioide de grade 3. (B) p53 positivité nucléaire hétérogène (non muté).	37
Figure 29	Répartition des cas non mutés selon la tranche d'âge	39
Figure 30	Répartition des cas non mutés selon le grade de la tumeur	40

Figure 31	Répartition des cas non mutés selon le stade de la tumeur	40
Figure 32	Répartition des cas non mutés selon le type histologique de la tumeur	41
Figure 33	Répartition des cas mutés selon la tranche d'âge	43
Figure 34	Répartition des cas mutés selon le grade de la tumeur	43
Figure 35	Répartition des cas mutés selon le stade de la tumeur	44
Figure 36	Répartition des cas mutés selon le type histologique de la tumeur	44

Figures annexes

Figure	Titre	Page
Figure 1	a) incidence mondiale des cancers du corps de l'utérus. b) Mortalité mondial des cancers du corps de l'utérus. produit avec la permission de GlobocanRegistry, OMS	I
Figure 2	EAH/EIN	I
Figure 3	Aspect macroscopiques et microscopiques (coloration H&E) de différents types histologique de carcinome de l'endomètre	I
Figure 4	(A) Carcinome mixte séreux et à cellules claires. B) Carcinome indifférencié. C) Carcinome dédifférencié	I
Figure 5	La relation entre le type histologique (rangée du haut) et le sous-type moléculaire (rangée du bas) dans le carcinome de l'endomètre	I
Figure 6	Association des classifications histologiques et TCGA dans le cancer de l'endomètre	I
Figure 7	Structure de domaine de p53	I
Figure 8	Principe général de l'immunohistochimie	I

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Divers facteurs associés au cancer de l'endomètre	05
Tableau 2	Classification FIGO 2018 anatomo-chirurgicale	08
Tableau 3	Répartition des patientes selon l'âge	29
Tableau 4	Répartition des patients selon l'infiltration du myomètre	32
Tableau 5	Facteurs pronostiques chirurgicaux	33
Tableau 6	La répartition des cas selon l'expression immunohistochimique de p53	38
Tableau 7	Répartition des cas non-mutés selon les caractères clinico-pathologiques	39
Tableau 8	corrélation entre les résultats immunohistochimiques (des cas mutés) et les paramètres clinico-pathologiques	42

Tableau annexes

tableau	Titre	page
Tableau I	Traitement selon le stade	Annexe I

Liste d'abréviation

ARID1A	AT rich interactive domain 1A (SWI-like)
ADN	Acide Désoxyribonucléique
CDK	Kinase cycline-dépendante
ERK	Extracellular signal-regulated kinases
E2F	Facteur de liaison du promoteur E2
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
IGF-1	Insulin growth factor 1
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycine
OMS	Organisation mondiale de santé
p21	Protéine 21
p53	Protéine 53
POLE	Polymerase (DNA directed),epsilon, catalytic subunit
pRB	Retinoblastoma protein
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
TP53	Tumor protein 53
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WNT	Wingless-typeMMTV integration site family



Introduction

Introduction

Introduction :

Le mardi, 05 octobre 2021 à 13h42, le Pr Kamel Bouzid, chef du service d'oncologie médicale du centre Pierre et Marie Curie (CPMC) d'Alger, est intervenu à la tribune du quotidien EL-Moudjahid, a indiqué que soixante-cinq mille (65.000) nouveaux cas de cancers, tous types confondus, ont été recensés en Algérie depuis le début de l'année 2021 (APS, 2021).

La carcinogénèse, c'est la naissance d'un cancer à partir d'une cellule transformée par plusieurs mutations. Le cancer se développe à la suite d'une division cellulaire incontrôlée. Dans ce contexte, les protéines de suppression de tumeurs jouent un rôle important dans la prévention de la transformation oncogénique en contrôlant la croissance cellulaire (Pitoli et al., 2019).

Le carcinome de l'endomètre, est une tumeur maligne courante, qui touche généralement les femmes âgées ; avec un âge moyen 63 ans (Zhou et al., 2018). Il est représenté par un certain nombre de types de tumeurs présentant différentes caractéristiques au microscope optique, des altérations génétiques moléculaires et des pronostics différents. De plus, les influences hormonales ont un impact significatif sur les voies de régulation de la croissance et interagissent avec les altérations génétiques dans la pathogénèse d'au moins certains types de carcinome de l'endomètre (Di Cristofano et Ellenson, 2007) Selon le registre de cancer d'Alger, les cancers gynécologiques (ovaire, col utérin, corps utérin) représentent 9,4 % (INSP, 2019).

La p53 est un facteur de transcription qui supprime la croissance tumorale grâce à la régulation de dizaines de gènes cible avec diverses fonctions biologiques. L'activité de ce facteur de transcription maître est inactive dans presque toutes les tumeurs, soit par des mutations dans le locus TP53, soit par des événements oncogènes qui diminuent l'activité de la protéine sauvage, comme la surexpression du répresseur P53 MDM2 (Sullivan et al., 2018).

L'immunohistochimie est un outil précieux pour l'identification et la visualisation des antigènes tissulaires dans la recherche biologique et le diagnostic clinique. Des réactions spécifiques antigène-anticorps peuvent localiser des molécules clés (par exemple, des cytokines, des enzymes, des facteurs de transcription) associées à chaque processus dans les tissus (Aikawa, 2011).

Introduction

Dans ce contexte, notre objectif est de recherché les mutations de gène TP53 par la mise en évidence de l'expression phénotypique de la protéine p53 qui est codée par ce gène à l'aide d'une étude immunohistochimique.

Rappels bibliographiques

I. Rappel anatomique, histologique

1. Utérus

L'utérus est un organe musculaire creux, à paroi épaisse, en forme de poire, situé dans la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum. L'utérus est composé de quatre régions distinctes, qui sont le col de l'utérus, le corps, le fond et l'orifice interne. L'extrémité inférieure de l'utérus "le col de l'utérus" débouche dans le vagin. L'autre extrémité est reliée aux trompes de Fallope (**Soloyan, De Filippo, et Sedrakyan, 2019**)(figure 1).

La cavité utérine est tapissée par une muqueuse "l'endomètre", qui est composé des cellules cylindriques formant de nombreuses glandes tubulaires qui s'étendent dans chorion cytogène. La couche musculaire de l'utérus "le myomètre", est constituée de fibres musculaires lisses. L'utérus est recouvert d'une tunique séreuse externe, le péritoine, qui forme latéralement les ligaments larges(**Cox et Ang, 2010**).

2. Histologie de l'endomètre

L'endomètre est le tissu qui tapisse l'intérieur du corps de l'utérus. il est tapissé d'un épithélium simple cylindrique recouvrant un stroma qui héberge des composants cellulaires du tissu conjonctif avec des cellules stromales ressemblant à des fibroblastes, des artères en spirale et un trafic fluctuant de cellules immunitaires innées recrutées. Cet épithélium s'invagine en un certain nombre de glandes tubulaires contiguës à la surface luminale(**Critchley et al., 2020**) (figure 1 et 2).

L'endomètre humain est divisé en une couche basale, qui reste pendant la menstruation, et une couche fonctionnelle, qui se détache pendant la menstruation(**Yamaguchi et al., 2021**). La couche fonctionnelle comporte 2 couches, la couche spongieuses et la couche compacte, ce sont des couches qui répondent aux stéroïdes ovariens et qui sont détachent au moment de la menstruation. La couche intermédiaire, "la couche spongieuse", est décrite comme telle en raison de l'aspect spongieux, par opposition au stroma de la couche compacte, qui est d'aspect très dense et compact. Ces couches sont fournies par le système vasculaire provenant des artères utérines. Les artères droites sont courtes et fournissent l'apport artériel à la couche basale plus statique. Les artères spiralées, contrairement aux artères droites, sont très sensibles aux stéroïdes et alimentent la riche vascularisation capillaire de la strate fonctionnelle(**Baggish, Valle, et Guedj, 2007**).

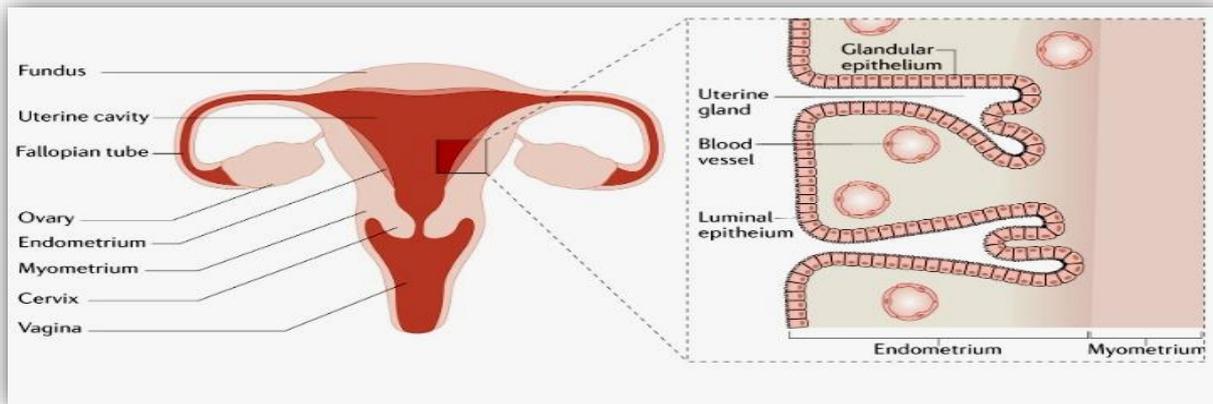


Figure 1 : Anatomie utérine (Makker et al., 2021).

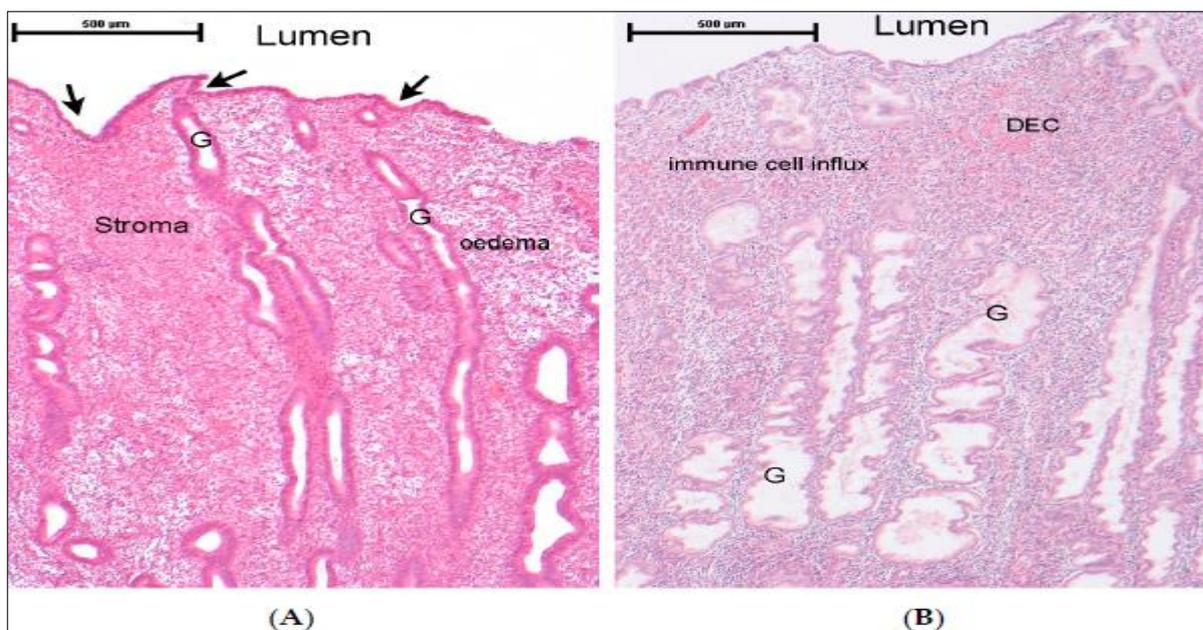


Figure 2 : Histologie de l'endomètre humain au cours du cycle normal. Biopsies endométriales de pleine épaisseur à partir de spécimens d'hystérectomie colorés à l'hématoxyline et à l'éosine. (A) Phase proliférative : notez la présence de longues glandes incurvées (G) et de quelques œdèmes stromaux. (B) Phase de sécrétion : notez les glandes proéminentes (G), qui ont une lumière dilatée et un bord externe irrégulier s'étendant vers le bas dans le compartiment basal. Dans la couche fonctionnelle (couche fonctionnelle), les cellules immunitaires sont facilement détectées (la plupart d'entre elles sont probablement des macrophages et des cellules utérines tueuses naturelles (uNK)), tout comme les zones de fibroblastes décidualisés (DEC) proches des artérioles (Gibson et al., 2018).

II. Généralités sur le carcinome de l'endomètre

1. Définition :

Le carcinome de l'endomètre est un néoplasme de nature épithéliale et invasive de l'appareil génital féminin, qui se développe à partir des cellules qui forment les glandes endométriales. De plus, le carcinome de l'endomètre est un contributeur important à la mortalité gynécologique ; il touche principalement les femmes pré-ménopausées et post-ménopausées, à un âge médian de 60 ans au moment du diagnostic (Stavropoulos et al., 2019).

2. Epidémiologie

Le cancer de l'endomètre est le sixième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde (**Zaccarini et al., 2021**), avec une incidence en 2020 de 417 336 cas (**Makker et al., 2021**). Le taux d'incidence est plus élevé en Amérique du Nord et en Europe du Nord-ouest, alors qu'il est faible en Asie du Sud et centrale et dans la majeure partie de l'Afrique. Le taux de mortalité varie de 0,9 à 3,8 pour 100 000 dans divers pays (**Khatuja et Rai, 2019**) (**figure, annexe I**). C'est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes au Canada, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, après le sein, le poumon et le colorectal (**Huvila et al., 2021**).

Selon le registre de cancer d'Alger, les cancers gynécologiques (ovaire, col utérin, corps utérin) représentent 9,4 % (**INSP, 2019**). En France, il s'agit du cancer pelvien féminin le plus fréquent avec 8 200 cas en 2018 et 2400 décès (**Alexandre et al., 2020**). Selon la société américaine du cancer, il y a eu environ 63 290 nouveaux cas et 11 350 décès en 2018 (**Zhou et al., 2018**).

3. Facteurs de risque associés au carcinome de l'endomètre :

Le cancer de l'endomètre est lié à plusieurs facteurs qui relèvent de facteurs endogènes et exogènes et d'autres facteurs associés (tableau 1). Parmi les principaux facteurs :

Syndrome de Lynch : La cause la plus fréquente est le syndrome de Lynch (anciennement connue sous le nom de cancer colorectal héréditaire sans polypose, HNPCC), qui est une maladie autosomique hautement pénétrante avec prédisposition héréditaire dominante aux cancers du côlon, de l'endomètre, de l'ovaire et de la prostate, entre autres (**MacKintosh et Crosbie, 2018a**). Il est causé par une mutation germinale dans l'un des nombreux gènes de réparation des mésappariements de l'ADN. Les femmes atteintes de syndrome de Lynch ont 40 à 60 % de risque de présenter un cancer de l'endomètre comme première manifestation clinique (**Wang et al., 2013**).

Syndrome des ovaires polykystiques : c'est un trouble caractérisé par des cycles menstruels anovulatoires, une hyperandrogénie et une morphologie ovarienne polykystique (**Agrawal, 2021**). Il touche 6 à 8 % des femmes en âge de procréer. Les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques sont surreprésentées parmi les jeunes patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, et une méta-analyse a estimé que le risque à vie de cancer de l'endomètre chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques était d'environ 9 % (**MacKintosh et Crosbie, 2018b**).

Le tamoxifène : est un médicament utilisé dans le cancer du sein le plus largement utilisé dans le monde. L'un des effets secondaires les plus importants et les plus néfastes du traitement au tamoxifène après la ménopause, est sa capacité à augmenter le risque de développer des lésions de l'endomètre, notamment une hyperplasie, des polypes, des carcinomes et des sarcomes (Hu, Hilakivi-Clarke, et Clarke, 2015).

Obésité : le cancer de l'endomètre a été le premier cancer reconnu comme étant lié à l'obésité, environ 70 à 90 % des patientes atteintes de carcinome de l'endomètre de type 1 (œstrogènes-dépendant) sont obèses (Fader et al., 2009). Généralement, les femmes pesant 15 kg (30 lb) au-dessus du poids idéal pour la taille ont un risque trois fois plus élevé de développer un cancer de l'endomètre, et celles pesant 25 kg (50 lb) ou plus au-dessus du poids idéal pour la taille ont un risque 10 fois plus élevé (Adefuye et Olawaiye, 2021).

Diabète : le type de diabète sucré non insulino-dépendant est plus impliqué dans le développement du cancer de l'endomètre ; il est associé à une élévation des taux d'œstrogènes, d'insulinémie et du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1). L'élévation des œstrogènes qui en résulte conduit à une hyperplasie complexe de l'endomètre avec atypie. Celle-ci fait le lit du carcinome de l'endomètre de type I (Adefuye et Olawaiye, 2021).

Tableau 1 : divers facteurs associés au cancer de l'endomètre (Khatuja et Rai, 2019).

Facteurs de risques endogènes	Facteurs de risques exogènes	Facteurs associés
L'augmentation d'âge	Diabète	Infertilité
Obésité	Estrogénothérapie sans opposition	Nulliparité
Anovulation chronique	THS	Diabète
Syndrome des ovaires polykystiques	Tamoxifène	Hypertension
Ménarchie précoce, ménopause tardive		Cancer de sein
Tumeurs sécrétant des œstrogènes		Ligature des trompes
Histoire de famille		Statut sociaux économiques
Facteurs génétiques : syndromes de lynch (HNPC), BRCA		

4. Classifications de carcinome de l'endomètre

Les cancers primaires de l'endomètre se développent à partir des cellules épithéliales des glandes endométriales. Ils sont classés en utilisant une combinaison de morphologie cellulaire (sous-type), de changements architecturaux dans les tissus endométriaux et d'altérations moléculaires distinctes (**Holland, 2022**).

a. Classification anatomo-clinique :

Historiquement, les carcinomes de l'endomètre étaient classés en deux types :

- **Carcinome de type I :** étaient plus fréquentes, liées à une stimulation œstrogénique excessive sans opposition de l'endomètre, et étaient principalement d'histotype endométrioïde et de bas grade. Le pronostic des patientes atteintes de carcinome de l'endomètre de type I était favorable, avec un taux de survie sans maladie à 5 ans supérieur à 85 % (**Huvila et al., 2021**).
- **Carcinome de type II :** étaient des tumeurs de haut grade (non endométrioïdes): de type séreux, à cellules claires et les carcinosarcomes de pronostic plus péjoratif (**Alexandre et al., 2020**).

b. Classification histologique :

En 2020 l'OMS a modifié les paramètres histopathologiques classiques, et les types histologiques reconnus dans la dernière classification OMS sont (**Just et Genestie, 2021**) (**figure annexeI**):

Carcinome endométrioïde (CEE): le carcinome endométrioïde est de loin la tumeur maligne épithéliale utérine la plus fréquemment rencontrée. Celui-ci reste défini comme un carcinome à architecture variable pouvant être glandulaire, papillaire ou solide, composé de cellules tumorales présentant une différenciation endométrioïde, survenant typiquement dans un contexte d'hyperplasie atypique (**Masood et Singh, 2021a**).

Selon les normes de pratique actuelles, les carcinomes endométrioïdes se voient attribuer un grade histopronostique OMS (basé sur le degré de différenciation glandulaire). Tumeurs de grade 1 : présentent ≤ 5 % de croissance solide non glandulaire et non squameuse ; tumeurs de grade 2 : de 6 % à 50 %, et tumeurs de grade 3 : > 50 % (**Soslow et al., 2019**).

Carcinomes séreux : représente 5 à 13 % de tous les cancers de l'endomètre. Les caractères histologiques sont identiques à ceux de la localisation ovarienne : l'architecture papillaire avec perte de polarité intraépithéliale en combinaison avec une atypie cytologique

prononcée qui comprend des nucléoles proéminents et une grande variation de la taille et de la forme des noyaux ; la maladie a un mauvais pronostic(Adefuye et Olawaiye, 2021).

Carcinomes à cellules claires : est un histotype peu commun, comprenant moins de 5 % des carcinomes de l'endomètre. Les Carcinomes à cellules claires ont été décrits comme étant associés à un polype endométrial (Huvila et al., 2021). Le diagnostic de ces carcinomes nécessite des critères spécifiques : un aspect polygonal ou hobnail ou cellules à cytoplasme clair ou éosinophile/oxyphile et atypie nucléaire, avec différents schémas architecturaux de croissance, tels que papillaire, tubulocystique ou solide (Bogani et al., 2022).

Carcinomes dédifférencié et indifférencié : tumeur épithéliale indifférenciée associée à une composition de carcinome endométrioïde grade 1 ou 2(Alexandre et al., 2020); elles se caractérisent par une population relativement monotone de cellules tumorales de taille petite à moyenne disposées en feuillets solides. Il n'y a pas de formation de glandes, de trabécules ou de nids. Il y a souvent de la nécrose et invariablement une activité mitotique élevée (Masood et Singh, 2021a).

Carcinomes mixtes :sont constitués d'au moins 2 composants, l'un d'entre eux étant de type séreux ou à cellules claires, les carcinomes mixtes sont toujours classés comme de haut grade (Mayr et al., 2021).

Carcinosarcomes : la recatégorisation du carcinosarcome en tant que carcinome de l'endomètre par opposition à une malignité épithéliale et mésenchymateuse mixte a été l'un des changements les plus importants. Le séquençage de nouvelle génération a prouvé que les éléments sarcomateux sont trans-différenciés du carcinome au cours de l'évolution tumorale (Masood et Singh, 2021a).Ces carcinosarcomes contiennent à la fois le type cellulaire épithélial et mésenchymateux(Huvila et al., 2021).

Les carcinomes épidermoïdes : c'est un type extrêmement rare. Morphologiquement, ceux-ci sont identiques au carcinome épidermoïde observé ailleurs dans le corps, mais peuvent présenter moins d'atypie cytologique et avoir de larges fronts invasifs (Masood et Singh, 2021a).

les carcinomes mesonephric-like :c'est un type peu courant de carcinome de l'endomètre avec certaines caractéristiques histologiques qui doivent être reconnus comme typique de ce néoplasme (c'est-à-dire, les cellules avec des noyaux clairs et anguleux, des noyaux qui se chevauchent, des noyaux rainurés, motifs architecturaux multiples et fusionnés) (Euscher et al., 2020).

Les carcinomes de type gastrique ; type rare de carcinome de l'endomètre, histologiquement, caractérisé par une architecture glandulaire (Masood et Singh, 2021a).

Par rapport à l'édition précédente, les carcinomes mucineux ont été supprimés et sont considérés comme une variante morphologique des carcinomes endométrioïdes. Les carcinosarcomes ont été inclus dans la catégorie des carcinomes, mais pas dans celle des tumeurs mullériennes mixtes (Just et Genestie, 2021).

c. Classification des stades FIGO :

L'objectif principal de la stadification du cancer est d'aider les cliniciens à prédire le pronostic d'un patient atteint de cancer ; la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) est utilisée pour le cancer de l'endomètre (Amant et al., 2018; Mirza, 2020). Le tableau 2 montre la dernière version de la stadification FIGO 2018.

Tableau 2 : classification FIGO 2018 anatomo-chirurgicale (Oncologik, 2020).

1	Stade I ^[1]	Tumeur limitée au corps utérin
	IA	Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié du myomètre
	IB	Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre
	Stade II ^[2]	Tumeur envahissant le stroma cervical sans dépasser les limites de l'utérus
	Stade III ^[1]	Extensions locales et/ou régionales selon les caractéristiques suivantes :
	IIIA	Envahissement tumoral de la séreuse du corps utérin ou des annexes (extension directe ou métastatique) ^[3]
	IIIB	Envahissement vaginal ou des paramètres (extension directe ou métastatique) ^[3]
	IIIC	Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques ^[3]
	IIIC1	Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens
	IIIC2	Atteintes des ganglions lymphatiques para-aortiques avec ou sans atteinte des ganglions pelviens
	Stade IV ^{[1][4]}	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance
	IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale
	IVB	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions

inguinaux excluant les métastases vaginales, annexielles ou séreuses pelviennes

1. \uparrow^1 Grades 1, 2 ou 3
2. \uparrow^2 L'invasion glandulaire endocervicale doit être considérée comme un stade I
3. \uparrow^3 Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification.
4. Un œdème bulleux en cystoscopie est insuffisant pour être considéré comme un stade IV

d. Classification moléculaire :

Les carcinomes de l'endomètre se répartissent en quatre catégories moléculaires non chevauchantes (Masood et Singh, 2021b) (figure 3) :

1. POLE-mutant : ce sont des carcinomes qui hébergent des mutations dans le gène codant pour le (domaine exonucléase) de l'enzyme ADN polymérase epsilon, également appelée "ultramutée" en raison des taux exceptionnellement élevés de mutations au sein des cellules tumorales.
2. Ceux qui sont déficients en réparation des mésappariements (MMRd) : également appelés hypermutés, car ils présentent également des taux élevés de mutation dans les cellules tumorales.
3. p53-mutant : ce sont des carcinomes qui présentent des mutations dans le gène TP53, également connu sous le nom de nombre de copies élevé en raison de nombre élevé d'altérations du nombre de copies somatiques.
4. Ceux n'ayant aucun de ces 3 défauts moléculaires, c'est un diagnostic d'exclusion, connu sous le nom de No SpecificMolecular Profile (NSMP EC).

La relations entre les histotypes et les sous type moléculaire sont présentés dans (figure annexe I)

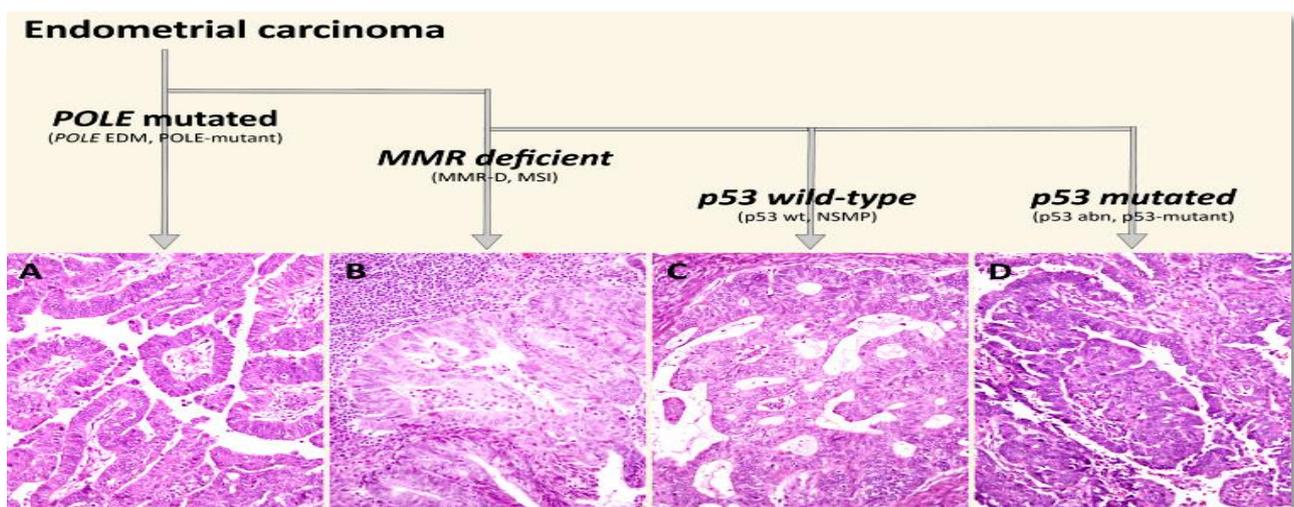


Figure 3 : Les carcinomes de l'endomètre représentent 4 sous-groupes moléculaires différents. (A) Carcinome de l'endomètre

présentant une ambiguïté morphologique et des caractéristiques nucléaires de haut grade, hébergeant une mutation du domaine exonucléase POLE. (B) Carcinome de l'endomètre montrant une inflammation lymphocytaire péritumorale dense, abritant un déficit en protéines de réparation des mésappariements. (C) Carcinome de l'endomètre avec des caractéristiques de bas grade, ne présentant aucun profil de mutation spécifique (NSMP, p53 de type sauvage). (D) Carcinome de l'endomètre à morphologie séreuse, portant une mutation TP53 (Almadani et al., 2020).

5. Diagnostic:

Les circonstances de découverte sont: métrorragie, spécialement après la ménopause ou en péri-ménopause; Leucorrhées; Douleurs pelviennes.

Examens paracliniques :

- **L'échographie pelvienne** : est indiquée en première intention. Elle permet de rechercher une origine endométriale (atrophie ou hypertrophie polypoïde ou diffuse), cancer endométrial, pathologie myométriale (léiomyome, adénomyose, anomalies vasculaires) voire tumeurs annexielles rares (**Bazot et Robert, 2008**).
- **Biopsie d'endomètre (curetage biopsique)** : le curetage utérin associé à l'hystéroscopie est de loin la meilleure technique pour le diagnostic des lésions intra-utérines (**Chandoul et al., 2002**).
- **Hystéroscopie** : permet une visualisation directe de la cavité endométriale et du canal endocervical, de voir les lésions et de pratiquer des biopsies dirigées (**Renaud et Le, 2016**).
- **IRM** : L'imagerie préopératoire permet d'optimiser la planification des traitements. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est actuellement la méthode la plus précise pour évaluer l'infiltration du myomètre et l'extension locorégionale (**Taïeb et al., 2012**).
- **Anatomo-pathologie (Oncologik, 2020)**

1. Le compte-rendu anatomo-pathologique initial (biopsie) :

- Il comporte au minimum :
 - le type histologique
 - le grade de la tumeur pour les carcinomes endométrioïdes et les autres types (séreux, cellules claires et carcinosarcomes) sont par définition de haut grade
 - la recherche d'embolies lymphatiques et vasculaires.

2. Le compte-rendu anatomo-pathologique post-opératoire

- Il doit comporter :
 - le siège et la taille de la tumeur
 - le type histologique

- le grade histopronostique selon la classification de la FIGO concerne les carcinomes endométrioides et mucineux ; les carcinomes à cellules claires et séreux sont considérés par définition comme de haut grade.
- la profondeur de l'envahissement myométrial ou le caractère intra-muqueux pur.
- l'existence d'une atteinte du col et de l'isthme
- l'existence d'une atteinte des annexes
- le nombre de ganglions envahis sur nombre de ganglions prélevés (tous les ganglions prélevés devant être examinés)
- la cytologie du liquide péritonéal si réalisée
- la présence d'emboles lymphatiques et vasculaires et leur quantification
- l'extension extra-utérine et de la séreuse
- la recherche systématique d'une instabilité des microsatellites
- expression immunophénotypique de récepteurs hormonaux sur pièces opératoires, biopsies ou les métastases.

6. Traitement :

Les femmes atteintes du carcinome de l'endomètre sont principalement traitées par chirurgie, consistant en une hystérectomie et une salpingo-ovariectomie bilatérale, avec ou sans évaluation des ganglions lymphatiques. L'indication du traitement adjuvant est basée sur la présence de facteurs de risque clinico-pathologiques. Les femmes présentant un carcinome de l'endomètre à risque intermédiaire reçoivent généralement une radiothérapie adjuvante, principalement une curiethérapie vaginale. Les femmes avec carcinome de l'endomètre à haut risque, étant à risque plus élevé de récurrence, reçoivent une radiothérapie externe pelvienne avec ou sans chimiothérapie adjuvante (**Wortman et al., 2019**). Les patientes qui représentent un adénocarcinome endométrioides n'envahissant pas plus 50 % du myomètre (stade IA) de grade 1 ou 2 et sans emboles lympho-vasculaires, pour lesquelles le traitement de référence adjuvant est une surveillance simple. Ces patientes ont un risque d'atteinte ganglionnaire inférieur à 3 % et le curage n'est donc pas recommandé (**Chargari et al., 2017**).

L'hormonothérapie : des doses élevées de progestatifs peuvent être utilisées chez les patientes diagnostiquées avec des métastases à distance (si la tumeur est positive pour les récepteurs à l'œstrogène et la progestérone) (**Shazly et Laughlin-Tommaso, 2020**).

La radiothérapie : utilise des rayons X à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et réduire les tumeurs. Ce traitement peut être utilisé avant la chirurgie (appelée

thérapie néoadjuvante) ou après la chirurgie. La radiothérapie peut également être utilisée chez les patientes ne pouvant bénéficier d'une intervention chirurgicale (Davydov et Jordan, 2011).

7. La carcinogenèse de l'endomètre

La carcinogenèse est le résultat de plusieurs changements qui se produisent dans la cellule tels que les mutations, les modifications génétiques et épigénétiques et des altérations chromosomiques. Ces modifications agissent par inhibition ou par activation, et causent plusieurs dérégulations au niveau des différentes molécules de signalisation intervenant dans le processus cellulaire (croissance, apoptose, division, survie...) (Markowska et al., 2014).

L'endomètre humain est un tissu à remodelage dynamique subissant environ 300 cycles de régénération, de différenciation et d'excrétion au cours de la vie reproductive des femmes. Ces cycles sont contrôlés par un certain nombre des voies de signalisation, notamment les signaux hormonaux des œstrogènes et progestérone. Des mutations et une expression anormale des gènes liés à ces molécules de signalisation, ont été associées au développement en plusieurs étapes de la carcinogenèse de l'endomètre (Ma, Ma, et Wang, 2014).

a. Développement du carcinome de l'endomètre :

Le carcinome de l'endomètre se développe à partir de lésions précurseurs différentes d'un type à l'autre (figure 4). Le carcinome de l'endomètre a été classé depuis longtemps comme 2 types :

❖ **Le carcinome, de type I endométrioïde :** Le développement du carcinome de l'endomètre de type 1 est principalement lié à une exposition excessive aux œstrogènes. Un excès d'œstrogènes produit une stimulation continue de la muqueuse de l'endomètre, ce qui peut entraîner une hyperplasie de l'endomètre et, potentiellement, un cancer de l'endomètre (Uharček, 2008). Donc le carcinome de type 1 semble se développer à partir d'une hyperplasie endométriale atypique/néoplasie intraépithéliale endométrioïde (S. F. Lax, 2017).

○ Hyperplasie endométriale atypique/Néoplasie intraépithéliale endométrioïde :

L'hyperplasie endométriale atypique/néoplasie intraépithéliale endométrioïde est un précurseur du carcinome endométrioïde (figure, annexe I). Dans la cinquième édition de la classification de l'OMS en 2020, l'hyperplasie atypique de l'endomètre (EAH)/EIN est définie comme l'apparition simultanée d'atypies cytonucléaires dans les glandes endométriales et d'un rapport accru entre les glandes endométriales et le stroma (architecture des glandes entassées)

dans une région morphologiquement définie, distincte de l'endomètre environnant ou des glandes normales (Maeda, Kawahara, et Norimatsu, 2022a). L'hyperplasie endométriale atypique/néoplasie intraépithéliale endométrioïde est une prolifération non invasive d'épithélium atypique, qui héberge fréquemment des mutations dans le *PTEN*, *KRAS*, *CTNNB1* ou *ARID1A*, gènes observés dans le carcinome endométrioïde. Ces anomalies génétiques constituent des événements précoces de la carcinogenèse endométrioïde (Yanai, 2018). 38 % des hyperplasies atypiques de l'endomètre répondant aux critères de néoplasie intraépithéliale endométrioïde (**annexe I**) ont évolué vers un carcinome endométrioïde, mais aucun cas d'hyperplasie atypique de l'endomètre ne répondant pas aux critères de néoplasie intraépithéliale endométrioïde n'a évolué vers un carcinome endométrioïde (Maeda, Kawahara, et Norimatsu, 2022b).

❖ **Les carcinomes de type II** sont diagnostiqués à un stade tardif. Généralement, ils ne sont pas liés aux œstrogènes : ils surviennent généralement sur un endomètre atrophique ou inactif, ou dans les polypes atrophiques (S. F. Lax, 2017). La pathogénie du carcinome séreux en particulier est mieux définie. On suppose que les carcinomes séreux se développent à partir d'une lésion précurseur plane « de haut grade » appelée carcinome intraépithélial séreux en raison de son atypie cellulaire prononcée. Il s'agit d'un épithélium glandulaire hautement atypique, qui occupe d'une part la surface de l'endomètre et d'autre part les glandes endométriales (S. Lax, 2011).

○ **Carcinome intraépithélial séreux de l'endomètre:**

C'est une lésion avec un schéma de croissance intraépithéliale, associée à carcinome séreux de l'endomètre dans 90 % des cas. Il présente le même profil cytologique et immunophénotypique que les carcinome séreux de l'endomètre (Fadare et Roma, 2019).

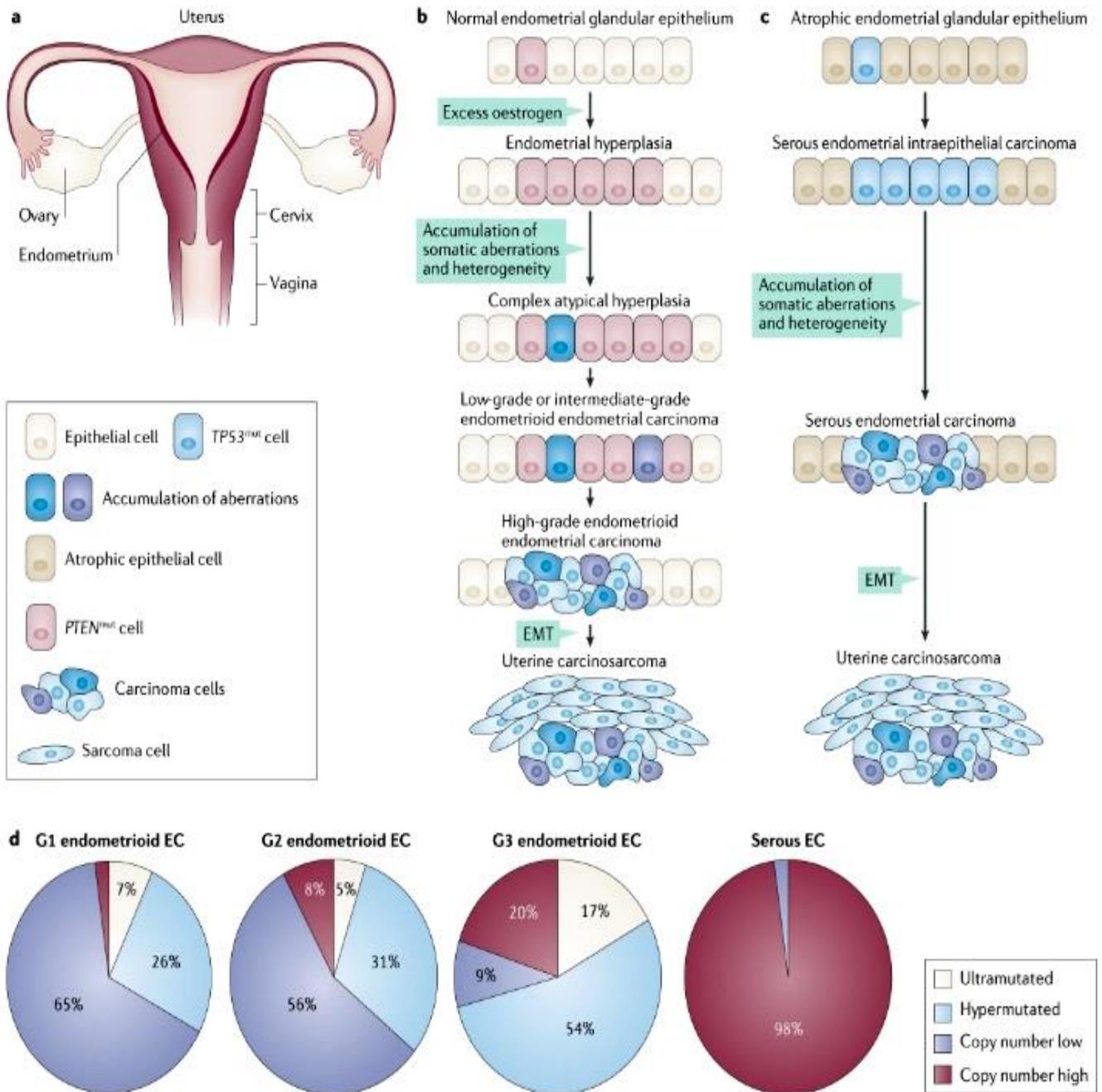


Figure 4 : aperçu de l'origine, du développement et de classification moléculaire du cancer de l'endomètre. **a /** Schéma de système féminin, indiquant la muqueuse utérine interne (endomètre ; rouge foncé). **b, c /** Représentation schématiques de l'initiation et de la progression des cancers de l'endomètre (CE) endométrioides (partie **b**) et séreux (partie **c**) à partir de l'épithélium glandulaire endométrial normal et atrophique, via des lésions précurseurs (hyperplasie atypique complexe et carcinoma intraépithélial séreux de l'endomètre). Les épithéliales cylindriques qui ont acquis des mutations somatiques sont colorées ; l'hétérogénéité intra tumorale est représentée par des cellules épithéliales différemment colorées. Mutation *PTEN* et *TP53* mutation sont, respectivement, des événements précoces dans l'étiologie de nombreux CE endométrioides et séreux. Dans certains cas, les carcinomes de haut grade, subissent une transition épithéliale mésoenchymateuse (EMT) pour donner naissance à des carcinosarcomes utérines, qui sont des tumeurs biphasiques constituées de cellules épithéliales de carcinoma et de cellules de sarcome (bleu). **d/** Graphiques circulaires montrant la distribution (% des tumeurs) des CE endométrioides de bas grade ou de grade intermédiaire (G1 et G2, respectivement), des CE endométrioides de haut grade (G3) et des CE séreux parmi les quatre sous groupes moléculaires (Urlick et Bell, 2019).

Dans le carcinome de l'endomètre plusieurs mutations génétiques ont émergé comme candidats dans la carcinogénèse du cancer de l'endomètre (figure 5).

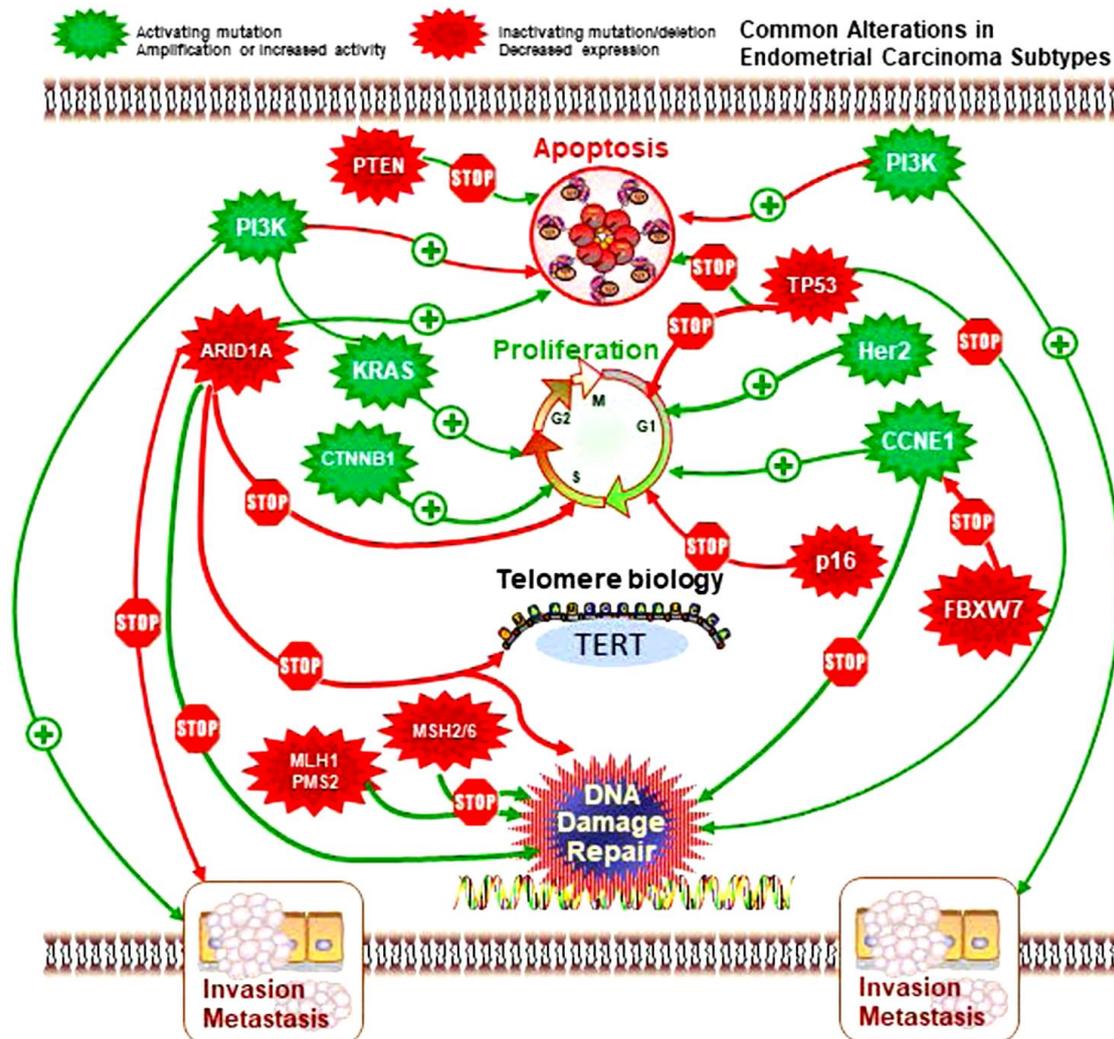


Figure 5 : Altérations communes des gènes dans les carcinomes de l'endomètre.

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à la carcinogénèse et aux métastases, notamment l'inhibition de l'apoptose, l'induction de la prolifération cellulaire, l'amélioration de la transcription de TERT et l'interférence avec la réparation de l'ADN. Les voies moléculaires ARID1A, PTEN, KRAS, CTNNB1 et MMR affectent exclusivement la tumeur endométrioïde, tandis que les tumeurs séreuses abritent plus souvent des altérations de TP53, HER2, p16, CCNE1 et FBXW7. ARID1A, domaine d'interaction 1A riche en AT; CCNE1, cycline E1; CTNNB1, caténine bêta-1; FBXW7, protéine 7 contenant des répétitions F-box/WD; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; KRAS, homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat Kirsten; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PTEN, homologue de la phosphatase et de la tensine; TERT, transcriptase inverse de la télomérase; TP53, antigène tumoral cellulaire 53 (Yen et al., 2020).

Un certain nombre de voies de signalisation ont été identifiées comme étant impliquées dans le développement en plusieurs étapes de la carcinogénèse de l'endomètre, notamment la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR, les cascades de transduction du signal WNT/ β -caténine (y compris la voie APC/ β -caténine), MAPK/ERK voie de signalisation, voie de

signalisation du récepteur du ligand VEGF/VEGFR, voie de signalisation ErbB, voies de signalisation P53/P21 et P16INK4a/Prb(Ma, Ma, et Wang, 2014).

b. La protéine p53:

b. 1. L'historique de p53 :

Vingt ans après sa découverte en 1979, la p53 s'est imposée comme un acteur essentiel dans l'interconnexion entre division cellulaire et maintien de l'intégrité du génome. Le gène TP53 (chromosome 17p13.1) est le gène le plus souvent altéré dans 50 % des cancers humains conformément au dogme définissant les gènes suppresseurs de tumeurs. Ces altérations sont souvent des pertes d'allèles. Toutefois, TP53 se distingue des autres suppresseurs par la fréquence exceptionnelle des mutations ponctuelles entraînant le remplacement d'un acide aminé par un autre (mutation faux-sens). Aujourd'hui, sur les quelques 12 000 mutations ponctuelles recensées dans les cancers, plus de 10 000 sont des mutations faux-sens. Cet ensemble de mutations constitue la plus grande banque de données à ce jour sur les variations d'un gène humain (Hainaut, 2000).

Il semble maintenant acquis que des mutations du gène TP53 sont présentes dans environ 50 % des cancers humains et peuvent être associées à un mauvais pronostic pour les patients. 90 % des mutations affectent la région centrale de la protéine p53, qui contient le domaine de liaison à l'ADN, alors que le domaine de transactivation, situé dans la partie amino-terminale n'est jamais muté (Ozturk et Soussi, 1994).

Lap53 peut contribuer directement à la réparation de l'ADN et à l'inhibition de l'angiogenèse, mais la fonction la mieux comprise de p53, est sa capacité d'inhiber la croissance des cellules anormales ou stressées. L'inhibition de la croissance cellulaire est associée à l'arrêt du cycle cellulaire, à la différenciation, à la sénescence ou à l'apoptose, et la capacité de p53 à empêcher la croissance des cellules tumorales potentielles est essentielle à sa capacité à fonctionner comme un suppresseur de tumeur (Woods et Vousden, 2001). Elle a une structure de domaine modulaire, constituée de domaines repliés de liaison à l'ADN et de tétramérisation, flanqués de régions intrinsèquement désordonnées aux extrémités amino- et carboxy-terminales, ce qui représente un formidable défi pour le biologiste structural (Joerger et Fersht, 2010) (figure annexe I).

b. 2. Structure de p53 :

La protéine p53 est constituée (Leblanc et May, 2002):

- D'un domaine N-terminal (résidus 1-42) nécessaire à l'interaction avec les composants de l'appareil transcriptionnel ; ce domaine comprend une séquence hautement conservée (résidus 13-23, Encadré 1) (Figure 6).
- une région riche en résidus proline contenant de multiples copies du motif PxxP (résidus 63-97).
- un domaine central de liaison à l'ADN hautement conservé (résidus 63-97) (base 102-292), qui contient la plupart des mutations inactivatrices trouvées dans différents types de cancers humains.
- Domaine de tétramérisation (résidus 323-356), qui facilite la liaison spécifique de p53 à l'ADN.
- Un domaine régulateur négatif, C-terminal (résidus 363-393), qui inhibe la fonction de fixation spécifique à l'ADN. Enfin, la présence de séquences d'exportation vers le cytoplasme (NES, signal d'exportation nucléaire) et les extrémités N- et C-terminales, ainsi que la présence d'une séquence de localisation nucléaire vers l'extrémité C-terminale (NLS, signal de localisation nucléaire), permet la régulation de la localisation subcellulaire de p53.

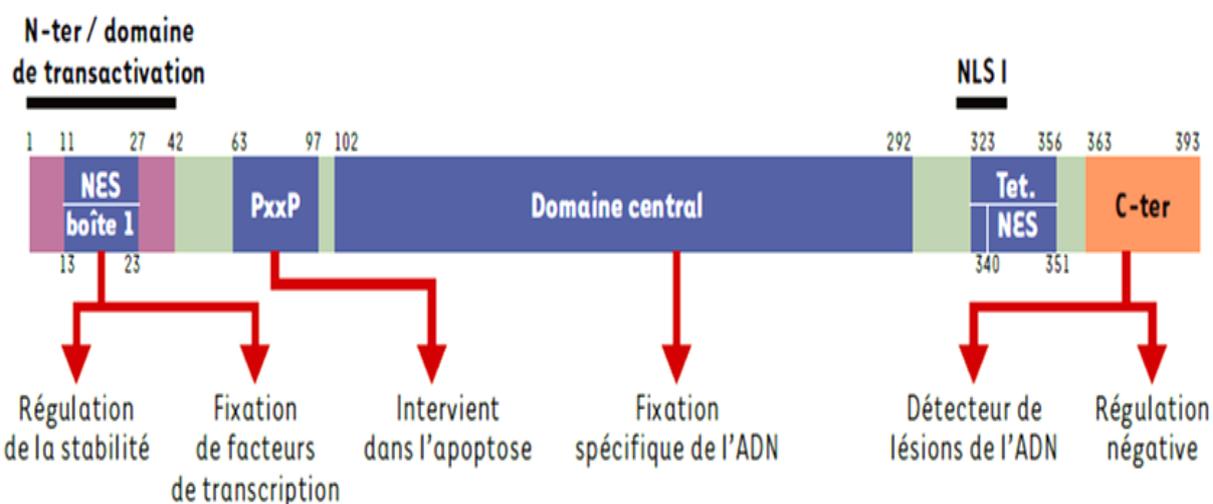


Figure 6 : Domaines structuraux et fonctionnels de la protéine p53. La protéine p53 compte 393 acides aminés. Elle comprend un domaine acide ou domaine de transactivation (acides aminés 1- 42), un domaine PxxP riche en proline, supposé nécessaire pour régler la stabilisation de p53 et l'apoptose, un domaine central (acides aminés 102-292) de fixation spécifique à des séquences d'ADN, un domaine de tétramérisation (acides aminés 335-356) et un domaine extrême C-terminal (acides aminés 363-393) de régulation négative de la fixation spécifique à l'ADN et fonctionnant comme détecteur de lésions de l'ADN. Les domaines acides aminés 300-323 et acides aminés 323-363 correspondent respectivement à une séquence de localisation nucléaire (NLS) et à une séquence d'exportation nucléaire (NES). La protéine p53 possède 5 régions très conservées. Seule la région conservée « boîte 1 » (acides aminés 13-23) est indiquée, ce sous-domaine est impliqué dans la régulation de la stabilité de p53. Une séquence coïncidant à peu près avec la boîte 1 (acides aminés 11-27, NES) correspond à un signal d'exportation nucléaire. Les fonctions de chaque domaine sont indiquées sous les flèches verticales. NES : signal d'exportation nucléaire ; Tet : domaine de tétramérisation ; NLS I : signal de localisation nucléaire ; N-ter : domaine N-terminal ; C-ter : domaine C terminal (Leblanc et May, 2002).

b. 3. Les fonctions de la p53 :

La protéine suppresseur de tumeur p53 est impliquée dans de nombreux processus biologiques (l'arrêt de cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la sénescence et l'apoptose) (figure 7); et au cours des dernières années, les chercheurs ont élucidé de nombreux autres processus auxquels la p53 participe, tel que l'autophagie, le métabolisme cellulaire(Hernández Borrero et El-Deiry, 2021). La protéine p53 est fonctionnellement inactivée par des mutations structurelles, une interaction avec des produits viraux et des mécanismes cellulaires endogènes dans la majorité des cancers humains. Cette inactivation fonctionnelle peut, dans certaines circonstances, produire une résistance aux agents endommageant l'ADN couramment utilisés dans la chimiothérapie anticancéreuse et la radiothérapie(Harris, 1996).

○ p53 et arrêt du cycle cellulaire :

L'implication du gène suppresseur de tumeur TP53 dans la transition G1/S est relativement bien documentée. La protéine p53 active le gène codant pour l'inhibiteur des cyclines kinases p21WAF1/CIP1. La protéine p21WAF1/CIP1 inhibe la phosphorylation de la protéine Rb en se liant au complexe cycline/CDK. Ce dernier reste complexé aux facteurs de transcription de la famille E2F qui ne peuvent pas activer la phase S. Les cellules déficientes en gène p21WAF1/CIP1 présentent également un l'arrêt anormal du cycle cellulaire après lésions génotoxiques.

L'arrêt du cycle cellulaire en phase G2 après lésions génotoxiques est en effet dépendant de p53. Le facteur clé pour cette transition G2/M est le complexe cdc2-cycline B1. Il est cytoplasmique et ne pénètre pas dans le noyau qu'au moment de la mitose. Le gène 14-3-3 σ , trans-activé par p53, est capable de séquestrer ce complexe cdc2-cycline B1 dans le cytoplasme pour provoquer un arrêt de la division cellulaire en phase G2 (Soussi, 2000).

○ L'apoptose :

Le rôle de la protéine p53 dans l'apoptose n'est pas aussi clair que dans l'arrêt du cycle cellulaire. Ceci est dû à l'hétérogénéité de cette fonction apoptotique. Il y a deux voies, l'une passant par l'activité de transactivation de la protéine et l'autre utilisant un mécanisme indépendant de la transcription. Pour les voies dépendantes de la transcription, plusieurs gènes ont été identifiés. Ce sont Bax, IGF-BP3 et PIG3. Leurs contributions sont susceptibles d'être très variables selon le type de cellule. Le mécanisme de l'apoptose indépendante de la transcription induite par p53 n'est pas clair. Celles-ci impliqueraient des interactions protéine-

protéine. La protéine 53BP2, qui interagit de manière compétitive avec p53 et Bcl2, est un bon candidat. Il est également intéressant de noter que de petites quantités de p53 protègent les cellules de l'apoptose (**Soussi, 2000**).

- **Réparation de l'ADN :**

Un organisme est continuellement soumis à des stress endogènes (hypoxie, privation de nucléotides, signal mitogène inapproprié...) ou exogènes (exposition aux radiations ionisantes ou UV, ou à des agents anticancéreux...). Lorsque ces stress provoquent des lésions de l'ADN, ils peuvent être à l'origine de mutations conduisant à plus ou moins long terme au développement d'une tumeur. Afin de pallier de tels risques, la nature a mis en place des mécanismes extrêmement efficaces permettant de corriger les lésions de l'ADN ou d'éliminer les cellules trop endommagées (**Darné et al., 2002**).

- **La sénescence :**

La sénescence est un arrêt permanent du cycle cellulaire qui joue un rôle crucial dans le vieillissement, et, elle représente également une réponse antitumorale physiologique robuste. De plus, les cellules sénescents peuvent également avoir un impact négatif sur le microenvironnement tissulaire et les cellules voisines en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, déclenchant finalement un dysfonctionnement tissulaire et/ou des résultats défavorables (**Mijit et al., 2020**). Différentes études suggèrent que le niveau et la durée d'action de p53 jouent un rôle vital dans l'initiation de la sénescence cellulaire (**Pawge et Khatik, 2021**).

- **Métabolisme :**

Les activités de p53 qui régulent le métabolisme peuvent jouer un rôle dans le maintien de l'homéostasie et la protection des cellules contre les dommages, empêchant ainsi le développement de la maladie. En revanche, la perte ou la suractivation de p53 peut contribuer à de nombreuses pathologies métaboliques, notamment le vieillissement, l'obésité et le diabète (**Labuschagne, Zani, et Vousden, 2018**).

En plus de la glycolyse aérobie, les cellules cancéreuses présentent fréquemment une augmentation de la synthèse des acides gras et du cholestérol. Ces lipides sont utilisés comme précurseurs pour la formation de la membrane phospholipidique et sont donc nécessaires au maintien de la croissance tumorale. Dans ce contexte, p53 joue un rôle important en tant que suppresseur de tumeur en favorisant l'oxydation et en inhibant la synthèse des acides gras. En particulier, p53 induit l'expression de la Lipine 1 qui coactive ensuite l'expression des gènes

impliqués dans l'oxydation des acides gras. D'autre part, p53 réprime l'expression de SREBP1c (sterol regulation element binding protein 1c), un facteur de transcription impliqué dans l'induction de l'expression des gènes associés à la synthèse des acides gras. De plus, p53 interfère avec la synthèse du cholestérol en inhibant la voie du mévalonate. En particulier, p53 contrôle l'activation de SREBP-2, le maître régulateur transcriptionnel de cette voie, par l'induction transcriptionnelle du gène transporteur de cholestérol ABCA1.

Dans les cellules cancéreuses, la suractivité métabolique s'accompagne souvent d'une production accrue d'ammoniac. Dans ce contexte, le cycle de l'urée joue un rôle important dans l'élimination de l'excès d'ammoniac. p53 réprime transcriptionnellement les gènes associés au cycle de l'urée, tels que CPS1, OTC et ARG1. L'inhibition du cycle de l'urée qui en résulte contribue à la suppression tumorale médiée par p53. En effet, l'inhibition médiée par p53 du cycle de l'urée affecte la croissance tumorale, en augmentant les niveaux d'ammoniac. L'accumulation d'ammoniac limite la biosynthèse des polyamines, nécessaire à la prolifération cellulaire, en supprimant la traduction de l'ARNm d'ODC1, qui codifie l'enzyme limitant la vitesse de la biosynthèse des polyamines (Pitoli et al., 2019).

○ L'autophagie :

L'autophagie est le processus par lequel les composants cellulaires inutiles ou endommagés sont dégradés et recyclés. Le rôle de l'autophagie dans le cancer est complexe. D'une part, l'autophagie fonctionne comme un suppresseur de tumeur dans les premiers stades de la transformation néoplasique pour empêcher l'accumulation de protéines et d'organites endommagés et de dérivés réactifs de l'oxygène qui induisent des mutations de l'ADN. D'autre part, la capacité de l'autophagie à soutenir la survie cellulaire en réponse au stress, comme la privation de nutriments ou d'oxygène, qui sont fréquemment observées dans les tumeurs en croissance, pourrait favoriser la survie des cellules cancéreuses. Il a été rapporté que p53 active ou inhibe l'autophagie d'une manière dépendante du contexte. Par exemple, p53 favorise l'autophagie en augmentant la transcription de plusieurs gènes associés à l'autophagie, tels que *DRAM*, *Isg20L1*, *Ulk1* et *Atg7*, ou en régulant négativement la voie mTOR. Fait intéressant, la capacité de p53 à inhiber l'autophagie a été initialement rapportée comme étant indépendante de son activité transcriptionnelle et exclusivement associée à sa localisation cytoplasmique. Cependant, il a récemment été démontré que la p53 nucléaire inhibe l'autophagie en régulant à la baisse la transcription de PINK1 (kinase 1 induite par PTEN), une protéine clé impliquée dans le mécanisme de régulation de la mitophagie. Les résultats apparemment contradictoires concernant les effets de p53 sur le flux

d'autophagie pourraient cependant s'expliquer par les effets alternatifs et sélectifs que p53, et l'autophagie elle-même, exécutent d'une manière spécifique au contexte (Pitoli et al., 2019).

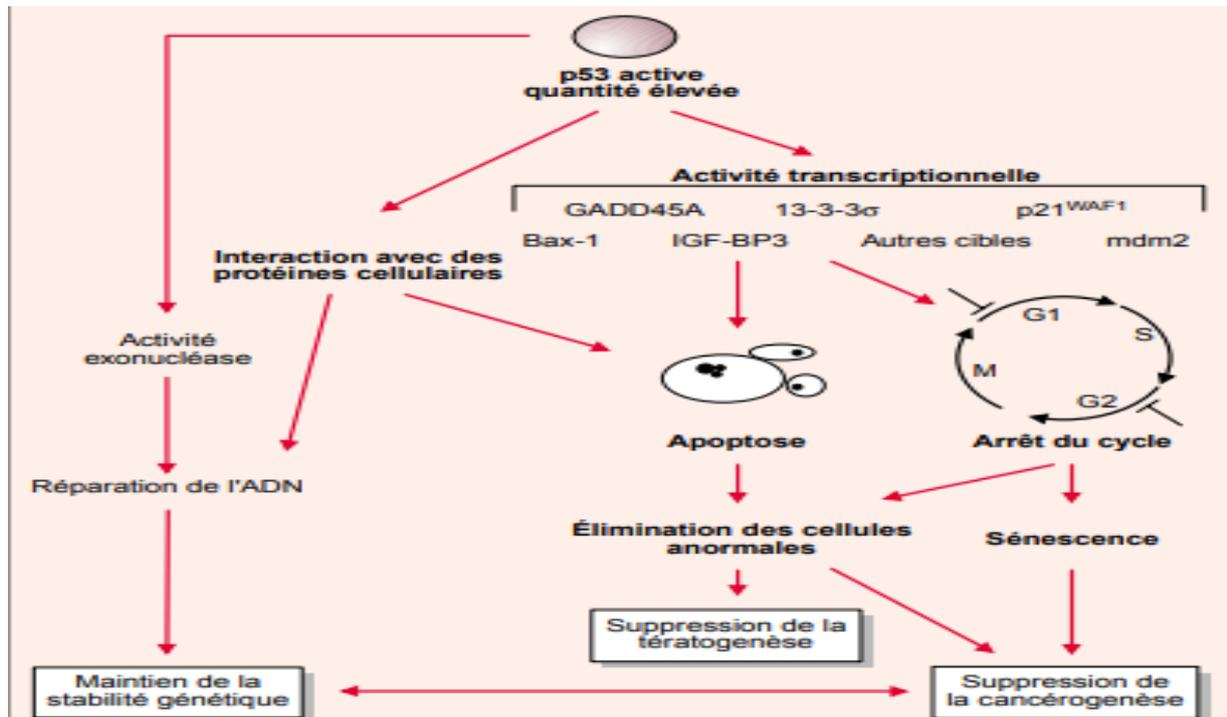


Figure 7 : Hétérogénéité des voies de signalisation utilisées par la protéine p53 pour assurer son rôle de gardien du génome (Soussi, 2000).

b. 4. Les modifications post-traductionnelles de la protéine p53 :

La p53 active est soumise à un large éventail de modifications post-traductionnelles covalentes, qui influencent considérablement l'expression des gènes cibles de p53. La phosphorylation et l'acétylation de p53 entraînent généralement sa stabilisation et son accumulation dans le noyau, suivies de son activation. Des redondances importantes sont observées en ce que le même site p53 est phosphorylé par plusieurs protéines kinases différentes et des protéines kinases distinctes phosphorylent également plusieurs sites sur p53. Les protéines p53 mutantes présentent généralement une phosphorylation et une acétylation intenses sur des sites bien connus pour stabiliser la p53 de type sauvage, et pourraient donc faciliter l'accumulation de p53 mutant dysfonctionnel dans le noyau, où il peut agir comme un oncogène.

Dans les cellules normales, la modification post-traductionnelle de p53 est induite par de nombreux carcinogènes. Les preuves indiquent que les cellules normales et les cellules cancéreuses présentent une réponse nettement différente à l'exposition à la lumière ultraviolette. Des agents chimiopréventifs d'origine alimentaire induisent la phosphorylation

de p53, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose. Ces agents pourraient avoir une fonction préventive dans les futures thérapies anticancéreuses.

La surexpression de l'ubiquitine ligase MDM2 E3 est observée dans de nombreux types de tumeurs et entraîne la désactivation aberrante de p53 (**Bode et Dong, 2004**).

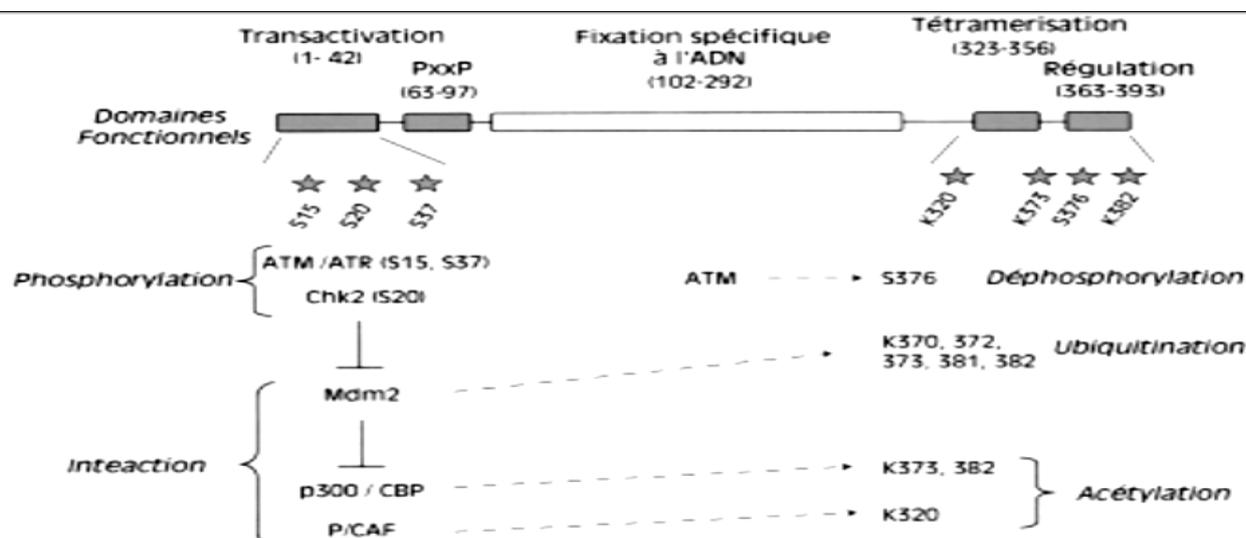


Figure 8 : Organisation de la protéine p53 en domaines fonctionnels et principales modifications post-traductionnelles induites par les radiations ionisantes. Sur cette figure, ils n'ont mentionné que les modifications post-traductionnelles impliquées directement dans la réponse aux radiations ionisantes. De fait, les extrémités N- et C-terminales ont été montrées modifiées sur de nombreux résidus, autres que ceux indiqués sur la Figure. Ces autres modifications impliquent la phosphorylation de Ser6, 9 et 33, 9 et 33, 46 et des 46 et des Thr18 et 81 de l'extrémité N-terminale et 315, 371, 376, 378 et 392 de l'extrémité C-terminale. L'extrémité C-terminale peut être modifiée non seulement par phosphorylation, acétylation et ubiquitination, mais également par sumoylation sur la Lys386. Enfin, les extrémités N- et C-terminales s'associent à un grand nombre de protéines cellulaires et virales (**Darné et al., 2002**)

C. Rôle de p53 dans la carcinogénèse de l'endomètre :

En tant que protéine à fonctions multiples, p53 joue un rôle crucial dans le cycle cellulaire et agit comme un suppresseur de tumeur typique pour prévenir la cancérogenèse. Un certain nombre de recherches cliniques ont montré que les mutations de p53 sont étroitement associées avec la cancérogenèse endométriale (**Ma, Ma, et Wang, 2014**)(figure 9). Une production anormale de protéine p53 due à une mutation génique entraîne une incapacité à réparer l'ADN endommagé et par conséquent, via des mécanismes complexes, à une croissance incontrôlable des cellules cancéreuses. Les mutations touchent plus souvent les cancers non endométrioïdes, le plus souvent les carcinomes séreux(**Markowska et al., 2014**).

Les mutations TP53 ont été trouvées dans un sous-ensemble d'environ 10 à 20 % des carcinomes endométrioïdes, qui étaient principalement de grade 3. Les Carcinomes de grade 1 et l'hyperplasie atypique semblent manquer de TP53 mutant (**Liu, 2007**). En revanche, 50 à 80 % des carcinomes séreux sont porteurs de mutations TP53, plus fréquemment associées à

une surexpression protéique (Palacios et Dal Cin, 2015). Le schéma le plus fréquent de mutations TP53 est les mutations faux-sens, dont le taux est d'environ 75 % dans les deux types histologiques. La mutation faux-sens de TP53 entraîne une accumulation nucléaire de la protéine p53 qui est observée sous forme de surexpression en immunohistochimie (Nakamura et al., 2019) (figure 10).

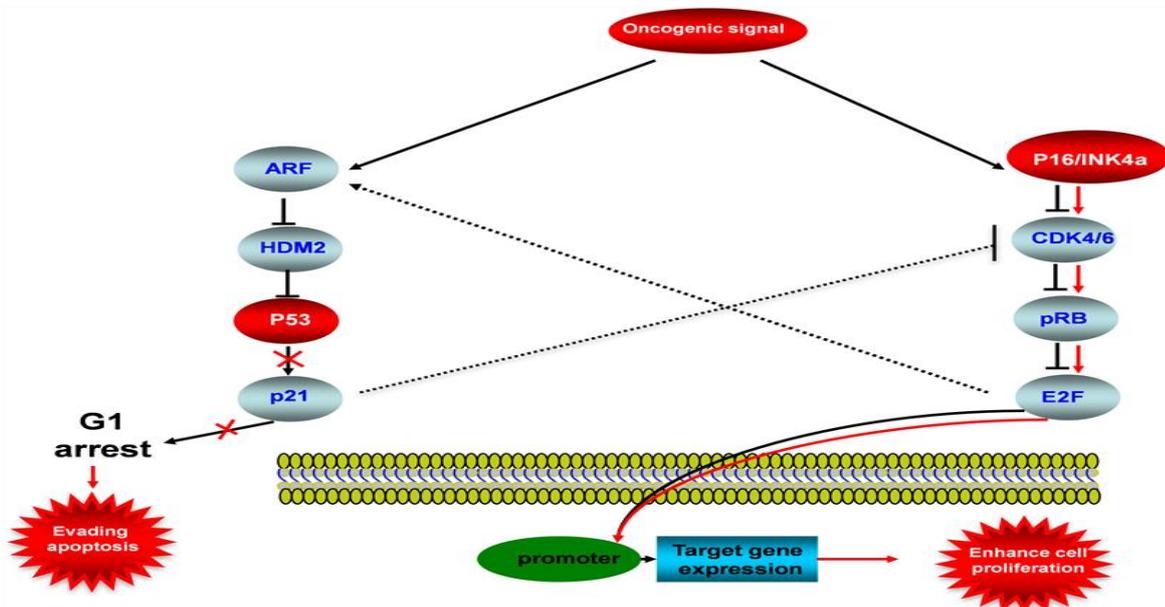


Figure 9: voie de signalisation P53-P16INK4a/pRB dans le cancer de l'endomètre. Cette illustration englobe la voie de signalisation P53, la voie de signalisation P16INK4a/pRB et les médiateurs impliqués dans ces deux voies, les gènes ou protéines alternés (P53 et P16INK4a, marqués avec la couleur rouge) dans la carcinogenèse de cancer de l'endomètre. Le schéma d'écoulement de la voie de signalisation de type sauvage est marqué par une flèche noire ou une ligne noire ; et le schéma d'écoulement de la voie de signalisation de type alterné est marqué par une flèche rouge ou une ligne rouge. Les modifications de ces voies de signalisation entraînent une prolifération accrue et évitent l'apoptose pendant la carcinogenèse de cancer de l'endomètre (Ma, Ma, et Wang, 2014).

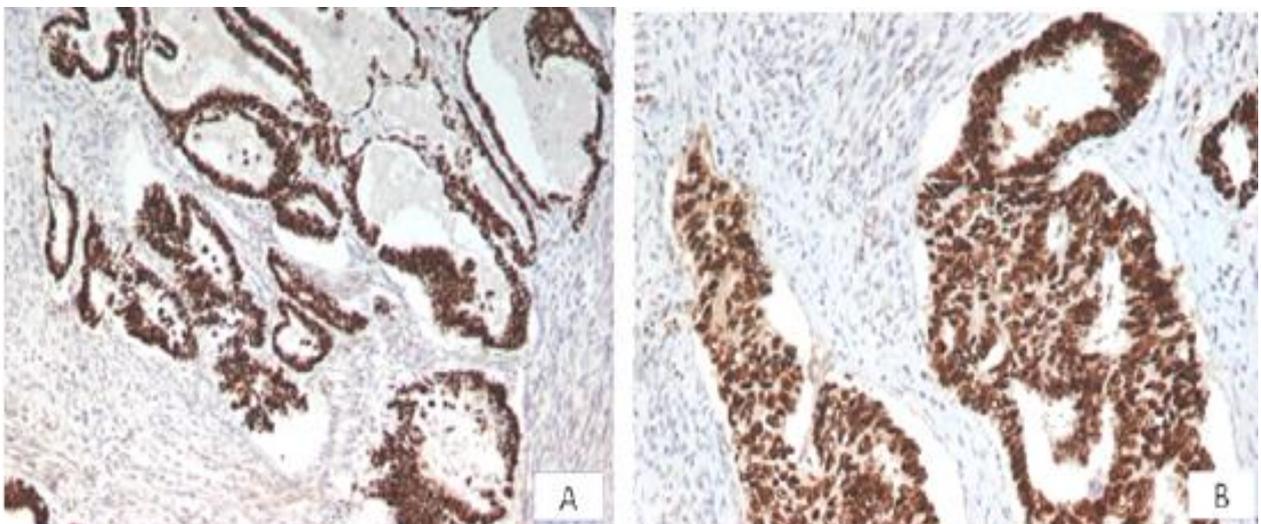
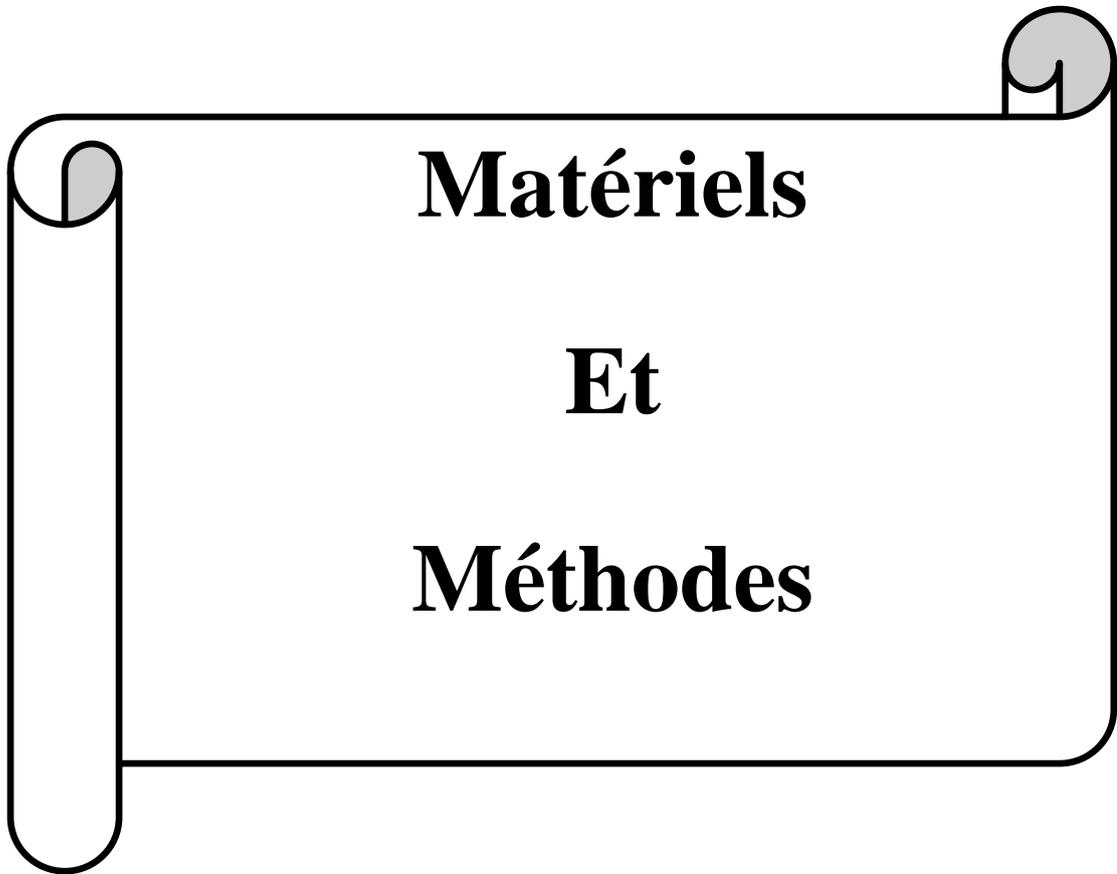


Figure 10: (A) Carcinome de l'endomètre : expression immunohistochimique positive de p53 dans le noyau (grossissement, x100). (B) Carcinome de l'endomètre : expression immunohistochimique positive de p53 dans le noyau (grossissement, x200) (Stavropoulos et al., 2019).



Matériels

Et

Méthodes

Matériel et Méthodes

Notre étude a été réalisée au niveau du service anatomie pathologique du centre de Pierre et Marie Curie (CPMC) d'Alger.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique qui porte sur une série de carcinomes de l'endomètre diagnostiqués sur une période de 28 mois, allant de janvier 2020 jusqu'à avril 2022. Les cas ont été colligés à partir des registres et des dossiers des patients du laboratoire. Notre étude a pour objectif de mettre en évidence l'expression du gène TP53, par des études immunohistochimiques de la protéine p53 codée par ce gène.

Initialement, nous avions prévu l'étude de 20 cas cependant par manque de produit, seulement 13 cas ont bénéficié d'immunohistochimie de la protéine p53 et du fait que cette analyse n'est faite qu'à la demande du médecin traitant et selon la disponibilité des anticorps.

I. Matériel

1. Matériel biologique :

Notre étude porte sur 13 échantillons qui comprennent 12 pièces opératoires et 1 biopsie de patientes atteintes du carcinome de l'endomètre ; ces échantillons ont été inclus dans des blocs de paraffine et archivés au niveau de laboratoire anatomo-pathologie CPMC d'Alger.

2. Matériel non biologique :

Il s'agit d'un ensemble d'appareillages et des réactifs, qui sont nécessaire pour notre étude. L'ensemble de ces matériels sont illustrés dans l'**annexe II**.

II. Méthodes :

Bien qu'ils s'agissent d'une étude rétrospective, nous avons participé aux technique pré-analytique et immunohistochimique de patientes ayant bénéficiées d'analyse immunohistochimie de la p53 et d'autres anticorps.

1. Etude immunohistochimique : mise en évidence la protéine p53

Immunohistochimie :

Dans la technique immunohistochimie, il existe deux méthodes de détection de l'antigène d'intérêt, la méthode directe et la méthode indirecte.

Dans notre étude, la méthode indirecte (**figure 8, annexeI**) de la technique d'immunohistochimie a été employée. Cette méthode permet la détection de l'antigène (dans

notre étude, c'est la protéine p53) à partir de la fixation de l'anticorps primaire puis l'anticorps secondaire ; ce complexe est mis en évidence par un révélateur qui va donner une couleur marron en présence de l'antigène.

Les étapes de la technique immunohistochimie ont été réalisées comme suit :

❖ Préparation des coupes

-Coupe microscopique : les échantillons de bloc de paraffine sont coupés à l'aide d'un microtome, en rubans de 4µm d'épaisseur.

-Etalement sur lame : les prélèvements sont étalés sur des lames silanisées à fin d'éviter leur décollage dans un bain marie chauffé à 40C°.

-Graver sur les lames : un numéro d'identification du bloc et l'anticorps utilisé sont mentionnés sur les lames.

Puis les lames sont incubées dans une étuve à 56C° pendant une nuit.

❖ Démasquage :

Les lames sont placées dans un bac contenant une solution de démasquage ; le bac est placé dans un bain-marie pendant 40 minutes à 97-99 C° ; puis le bac est enlevé de bain-marie et laissé à refroidir pendant 20 minutes puis rinçage des lames par un tampon PBS (dilué 1/20) à 10 minutes suivi un rinçage avec l'eau distillé.

❖ Blocage de peroxydase endogène :

Avant de l'appliquer, les coupes doivent être cerclées à l'aide d'un stylo « DAKO Pen » (résine hydrophobe). Ce cerclage fournit une barrière aux liquides, tels que les solutions d'anticorps appliquées aux coupes.

La peroxydase endogène doit être bloquée, en immunohistochimie pour empêcher la réaction avec le substrat et générer un bruit de fond. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) à 10 % est déposé sur des lames pour bloquer la peroxydase d'endogène, puis les lames sont incubées dans une chambre humide pendant 5 minutes ; ensuite sont rincées avec l'eau distillée pour stopper la réaction puis avec PBS.

❖ Application d'anticorps :

Anticorps primaires spécifiques :

Les anticorps primaires sont déposés sur les coupes et incubés pendant (30 minutes). Les coupes sont rincées par TBS pendant (5 minutes) pour élimination de l'excès des anticorps qui ne se sont pas fixés de manière spécifique. Un amplificateur est appliqué sur les lames pendant (10 minutes) pour amplification de signal.

Anticorps secondaire non spécifique :

Les anticorps secondaires sont des anticorps qui reconnaissent les parties constantes des anticorps primaires. Les anticorps secondaires sont déposés sur les coupes pendant 30 minutes, puis les lames sont rincées par PBS.

❖ Révélation :

Le révélateur diaminobenzidine (DAB) est préparé (4 ml de substrat avec 4 gouttes de chromogène), appliqué sur les coupes et incubé pendant 5 à 10 minutes. Lorsque le chromogène réagit avec l'enzyme, il donne une coloration marron. Et à la fin les coupes sont rincées avec l'eau distillée pour stopper la réaction de chromogène avec l'enzyme.

Une contre-coloration avec l'hématoxyline de Mayer est réalisée pendant 1 à 2 minutes puis les coupes sont rincées avec l'eau courante pour élimination de l'excès.

Après la contre coloration, un Bleuissement à l'eau d'ammoniaque (l'eau distillée avec 2 à 3 gouttes de l'ammoniaque.) est appliqué sur les coupes, pour élimination de la couleur violet et reste que la couleur bleu. Ensuite, les coupes sont rincées par PBS. Et à la fin, les lamelles sont montées sur les lames à l'aide de xylène EuKitt.

Les lames sont examinées au microscope optique à différents grossissements ($\times 4$, $\times 10$, $\times 100$); les résultats sont donnés sous forme d'un compte-rendu écrit par le médecin pathologiste, puis interprétés, et des photos des lésions observées sont prises.

1. L'interprétation des lames pour l'immunohistochimie de P53 était faite selon les littératures de (Köbel et al. 2019; Just et Genestie 2021):

- ✓ Une positivité faible/hétérogène = absence de mutation
- ✓ Positivité nucléaire diffuse = en faveur de mutation
- ✓ Absence de positivité = en faveur de mutation

2. Technique histologique :

Les étapes de la technique histologique :

- 1- prélèvement
- 2- fixation
- 3- déshydratation
- 4- inclusion – enrobage
- 5- microtomie(étalement / collage / séchage)
- 6- coloration
- 7- observations

Le prélèvement : consiste à obtenir un échantillon de tissu découpé à partir d'un organe lors d'une endoscopie ou d'une intervention chirurgicale. on inclut les prélèvements dans une casquette d'inclusion en plastique qui porte le numéro d'enregistrement du patient , et pour continuer la manipulation et conserver ces tissus prélevés dans un état proche de vivant, on parle de la fixation .

La fixation : on fixe le prélèvement tout de suite après son exérèse, à l'aide d'une substance chimique qui s'appelle le formol ou para formaldéhyde à des concentrations bien déterminées. La durée de la fixation varie selon la taille des fragments (vitesse de pénétration : 1mm par heure). Son intérêt est d'immobiliser les constituants tissulaires et cellulaires, les préserver de l'autolyse et les conserver dans le temps à un état proche de vivant.

La déshydratation : est très importante car l'étape d'inclusion qui suit, se fait avec de la paraffine liquide qui est hydrophobe et ne pourra pas pénétrer dans ce prélèvement vu qu'il contient le formol qui est aqueux, et n'est pas admissible à la paraffine. Lors de la déshydratation, on va remplacer le formol dans ce prélèvement par des bains successifs d'alcool de concentrations croissantes puis dans le solvant tel que le xylène / toluène (miscible), car le formol n'est pas miscible à la paraffine. A ce stade, le prélèvement devient transparent, c'est la clarification.

L'Inclusion : on va enrober les prélèvements dans la paraffine c'est qu'on l'appelle la phase d'inclusion qui est réalisé dans l'automate. A la fin de l'étape d'inclusion, les prélèvements sont plongés dans des bains de paraffine liquide, qui occuperait tous les espaces vides dans les tissus. Puis les prélèvements sont déposés dans un moule, en refroidissant la paraffine formera un bloc dans lequel l'échantillon des tissus est inclus. **C'est la phase d'enrobage.**

La microtomie : On va utiliser un microtome qui va avancer le bloc sur un rasoir, et il va nous donner des coupes mesurant environ de 5 micromètre. Les fins rubans des coupes réalisées sont ensuite déposés sur des lames en verre puis séchées afin de les adhérer. C'est le **collage** : à une température de 45°, pendant 15min. on va les chauffer sur une plaque chauffante pour que la paraffine colle à la lame pour passer à la coloration c'est : **le séchage.**

La coloration : La coloration est délicate car les colorants ne sont pas miscibles à la paraffine. On va effectuer les étapes que l'on a faites mais de sens contraire. On fait un déparaffinage : on passe les lames dans des bains de toluène ou de xylène afin de dissoudre la paraffine, ensuite on va les réhydrater dans les bains d'alcool de 100° à 70° vers 50° décroissant cette fois. Les lames sont maintenant prêtes à la **coloration.**

Les coupes sont naturellement mal visibles, c'est pourquoi on utilise pour l'étude histologique des colorants qui permettent leurs observations au microscope, donc on utilise l'hématoxyline et l'éosine ou HES :

1. L'hématéine : colore les noyaux en violet (les acides nucléiques).
2. L'éosine : colore le cytoplasme en rose (les protéines)
3. Le safran : colore les fibres de collagènes en jaune.

La dernière étape de la préparation des lames est le **montage** : lorsque le tissu a été coloré, il faut le protéger par l'apposition d'une résine synthétique et d'une lamelle qui devrait le recouvrir pour permettre la conservation des lames et de les observer au microscope sans risque de détruire le tissu.

L'observation : les lames histologiques sont prêtes à être observées au microscope optique.

3- Études statistiques

On a utilisé Excel . Qui est un logiciel puissant outil de visualisation mathématique. qui permet la création de tableaux, de calculs automatisés, de plannings, de graphiques et de bases de données



Résultats

I. Caractéristiques des patientes et de la tumeur :

Nos résultats sont colligés après une analyse des fichiers des patientes atteintes de carcinome de l'endomètre.

1. Répartition des patientes selon l'âge :

L'âge moyen des patientes est de 59 ans (44 – 76 ans). La majorité des cas ont entre (61 - 70 ans) avec un pourcentage de 46,1 %, les résultats de la répartition des patientes en fonction des tranches d'âge sont dans la **figure 11** :

Tableau 3 : répartition des patients selon la tranche d'âge

tranche d'âge	Nombre des patientes	pourcentage (%)
40 – 50	3	23,1 %
51 – 60	3	23,1 %
61 – 70	6	46,1 %
≥71	1	7,7 %

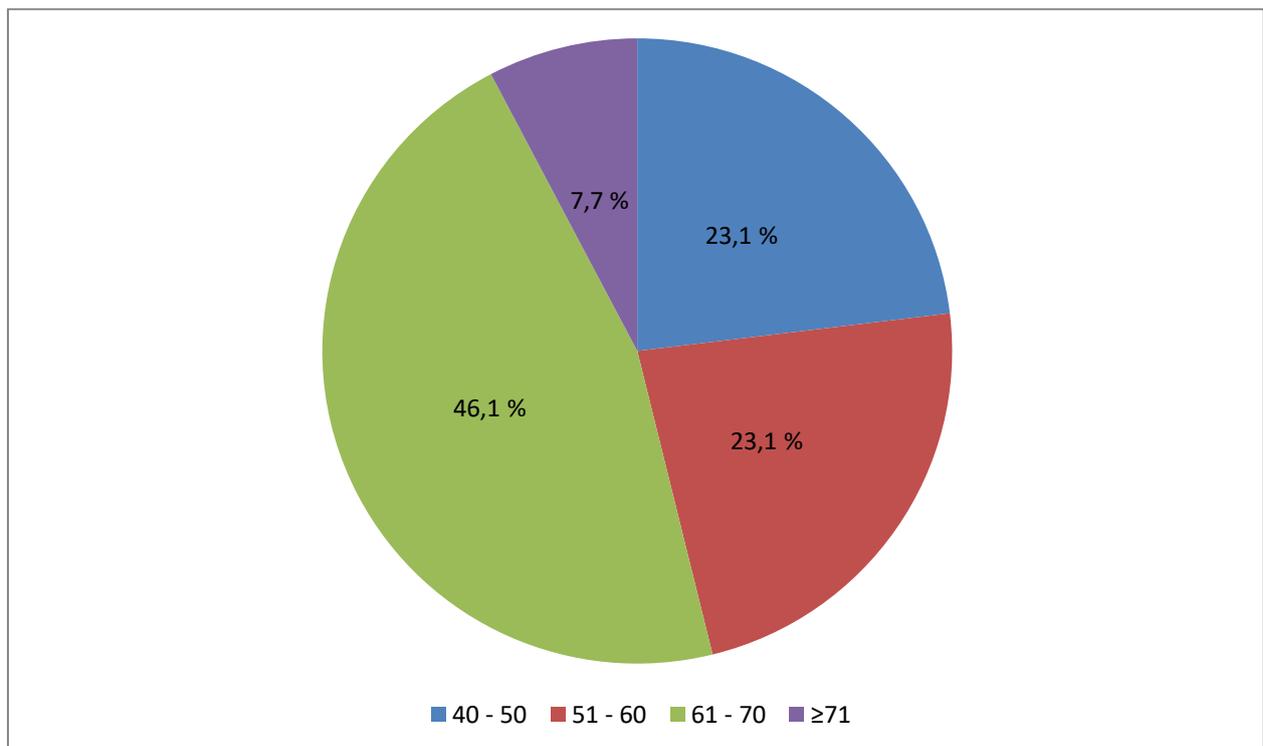


Figure 11 : Répartition des patients par tranche d'âge

2. Répartition des patientes selon le statut hormonal :

Dans notre étude, on a trouvé 10 cas qui sont ménopausées et seulement 3 cas qui sont non ménopausée (**figure 12**).

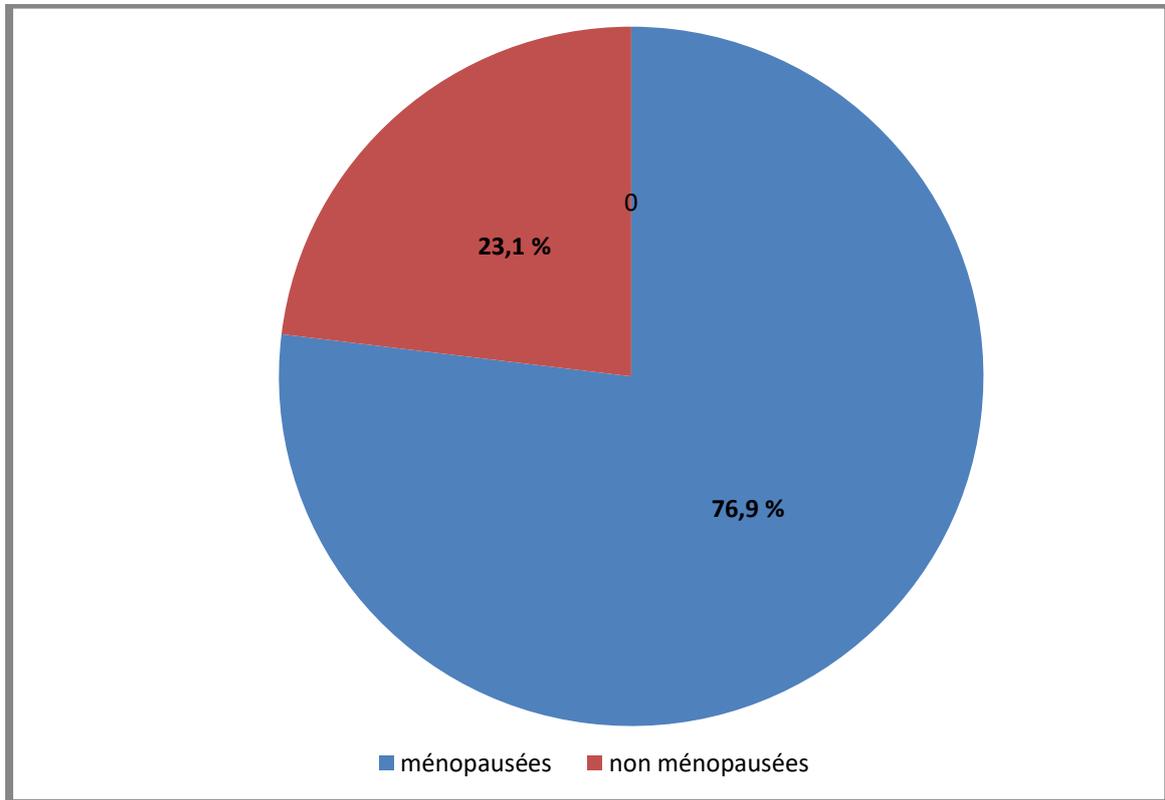


Figure 12 : Répartition des patientes selon le statut hormonal

3. Répartition des patientes selon le type de carcinome :

Dans notre étude, on a colligé 11 cas qui sont des carcinomes de l'endomètre de type endométrioïde et 2 cas qui sont des carcinomes non endométrioïde, un carcinome à cellules claires et un carcinome séreux. La répartition des cas est illustrée dans la **figure 13**.

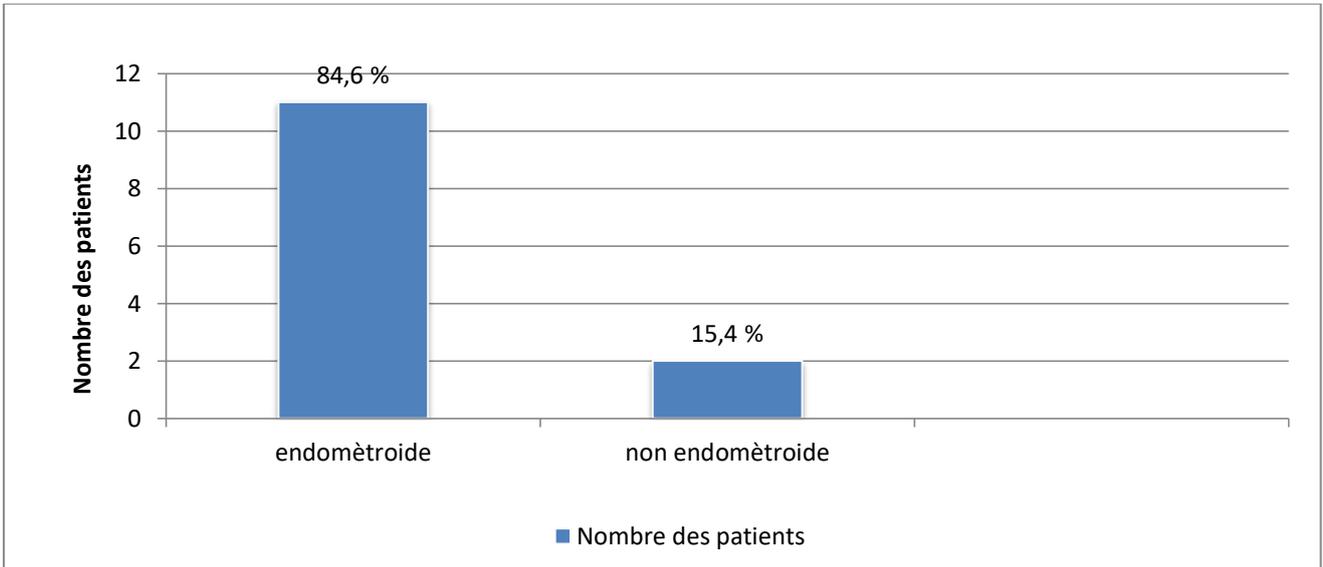


Figure 13 : répartition des patientes selon le type histologique de la tumeur

4. Répartition des patientes selon le grade histopronostique :

Le carcinome de l’endomètre est classé en plusieurs types histologiques (carcinome endométrioïde et des carcinomes non endométrioïdes de haute grade).

Dans notre étude, on a trouvé que la majorité des cas étudiés sont de grade **II** (46,2 %) et les autres grades sont comme suit: (23,1 %) de grade **I** et (30,8 %) de grade **III**.

La répartition de ces cas selon le grade histopronostique est illustrée dans la figure ci-dessous (figure 14).

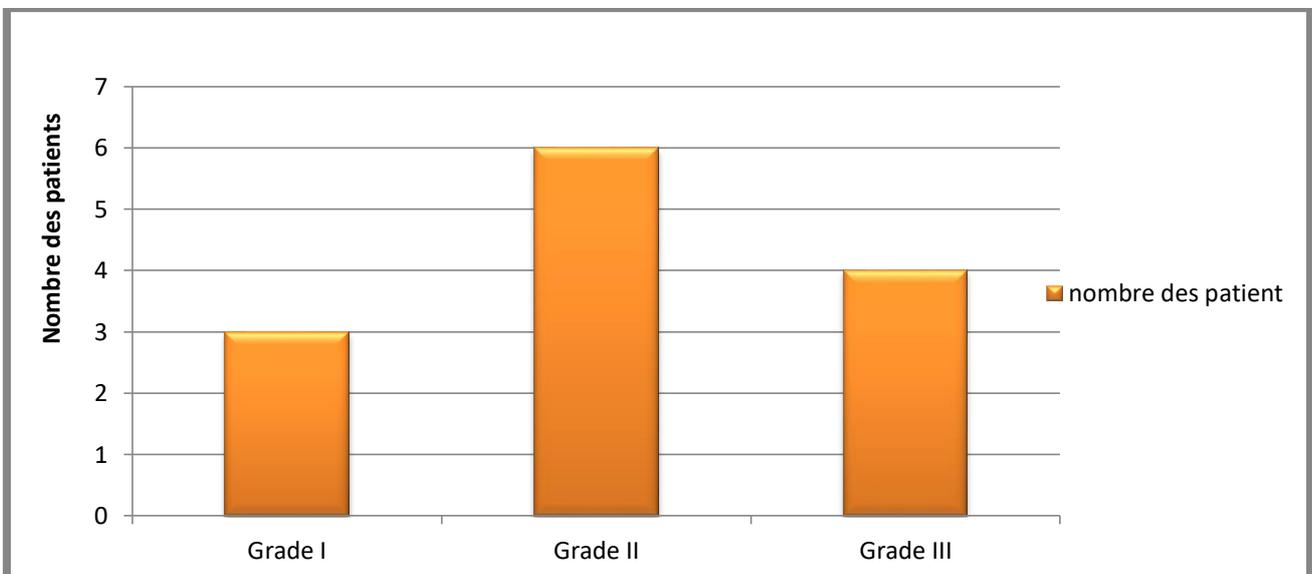


Figure 14 : Répartition des patients selon le grade histopronostique

5. Répartition des patientes selon la taille de la tumeur :

Les résultats qu'on a trouvés comportent 2 cas avec une taille de tumeur entre 2,1cm-5cm ; 4 cas moins de 2 cm et 3 cas \geq 5 cm.

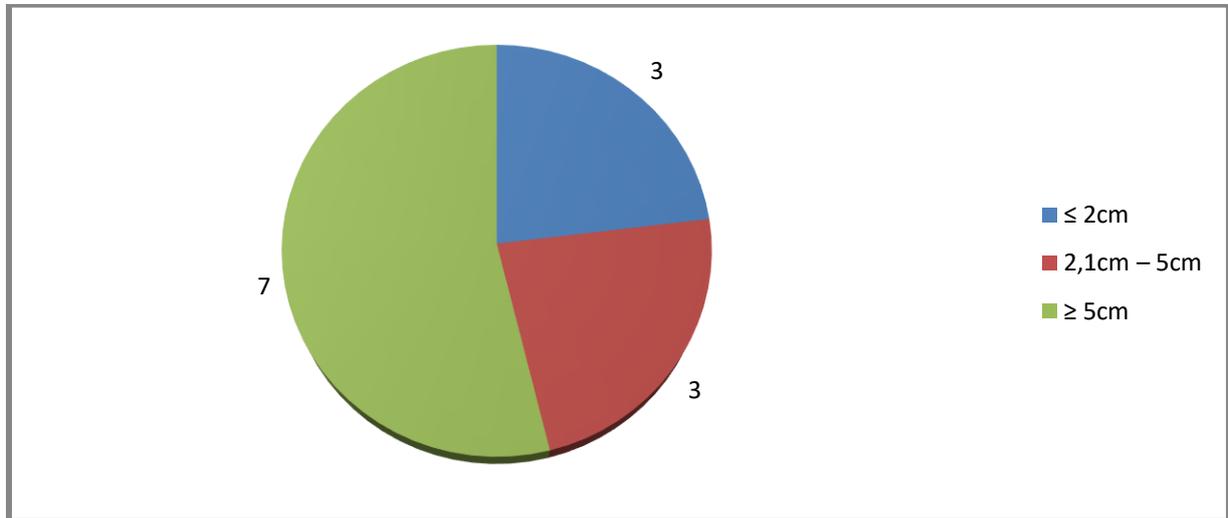


Figure 15 : Répartition des patientes selon la taille de la tumeur

6. Répartition des patientes selon l’infiltration du myomètre :

La majorité des cas a une infiltration du myomètre de plus de 50 % de l’épaisseur. La plupart est à un stade III de la FIGO.

Tableau 4 : répartition des patientes selon l’infiltration de myomètre.

Infiltration du myomètre	Nombre des patients
< 50 %	3 (23.1%)
≥ 50 %	10 (76.9%)

7. Répartition des patientes selon le stade FIGO de la tumeur :

On a trouvé dans notre étude que la plupart des cas sont des carcinomes de stade I et III avec 5 cas pour chaque stade et on n’a trouvé que 3 cas de stade II.

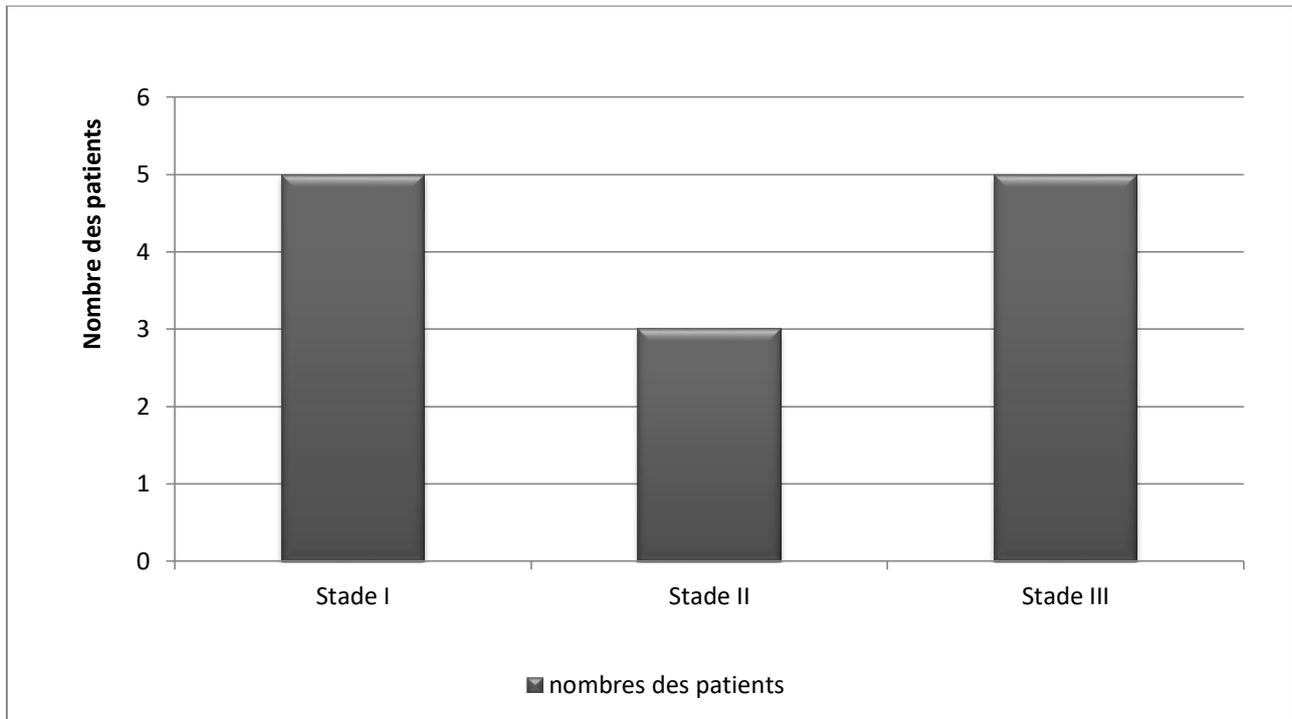


Figure 16 : répartition des patientes selon le stade FIGO de la tumeur

Tableau 5: facteurs pronostics chirurgicaux

Caractéristiques de la tumeur	Nombre de patiente (%)
Emboles vasculaires	
Present	5 (15.4 %)
Absent	5 (38.5 %)
Non précisé	2 (30.8 %)
Envahissement ganglionnaire	
Positif	1
Négatif	2
Non précisé	10

Non précisé: curageganglionnaire non effectué au moment de la chirurgie.

II. Résultats de l'étude histologique et immunohistochimique:

➤ Aspect histologique:

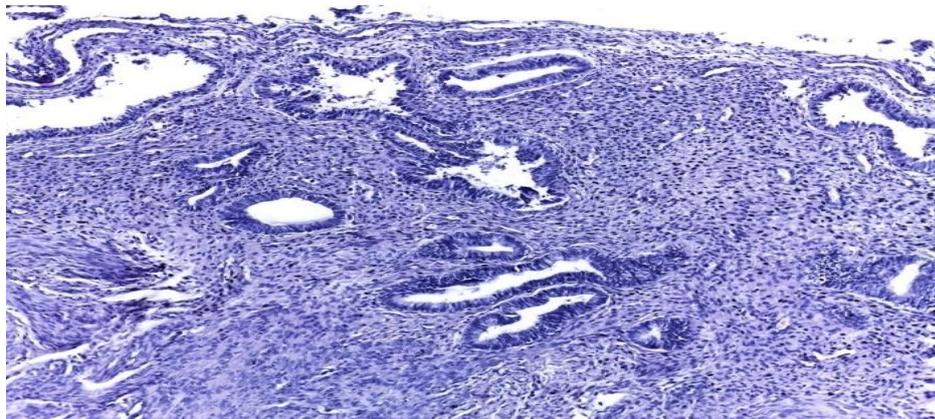


Figure 17: Aspect histologique d'un endomètre de ménopause HE (G× 10)

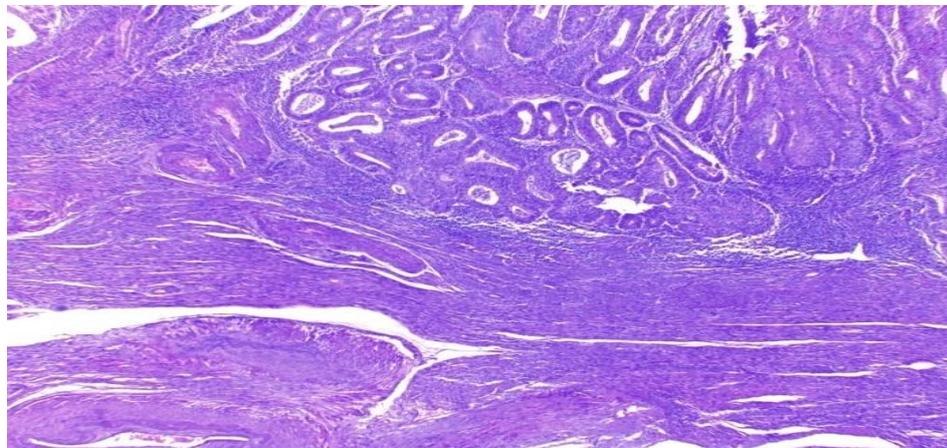


Figure 18: infiltration du myomètre par un adénocarcinome endométrioïde. HE (G×4):

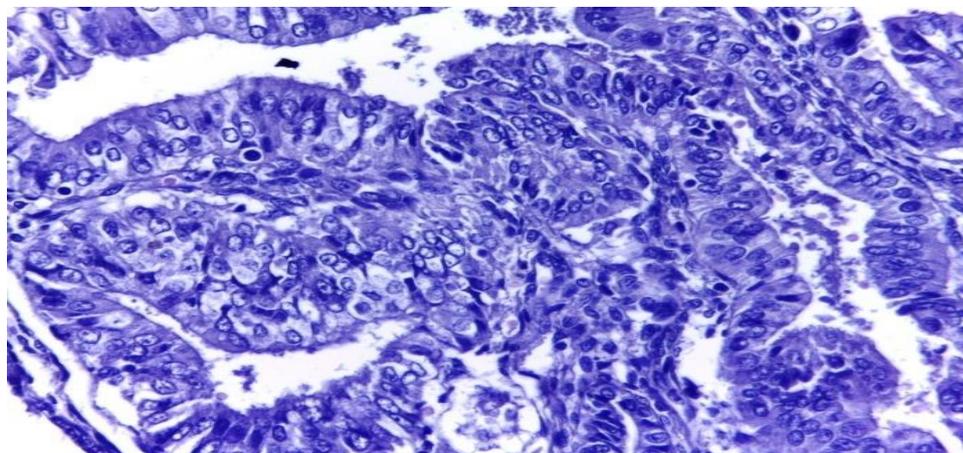


Figure 19: carcinome endométrioïde: architecture glandulaire avec des cellules cylindriques présentant des atypies nucléaires

➤ Aspect histologique de carcinome endomètrioide en différents grades

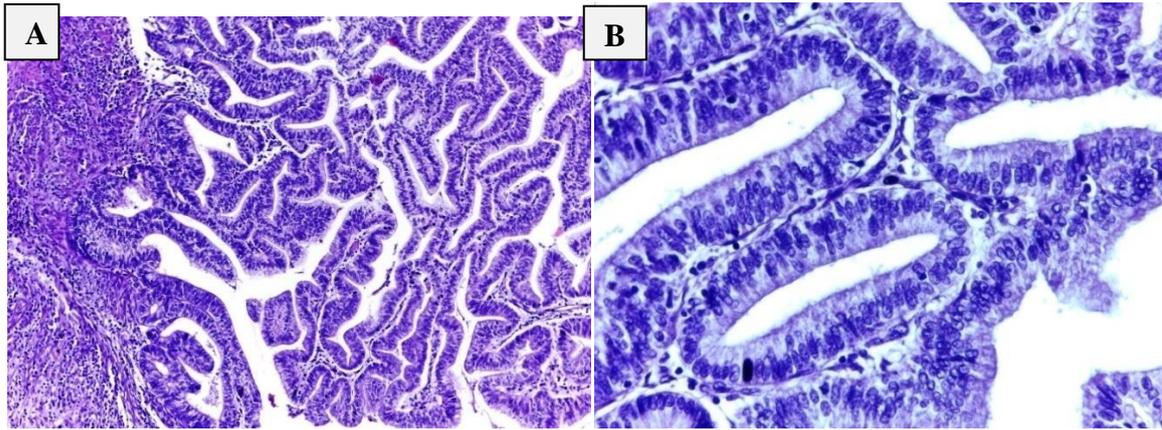


Figure 20: (A) carcinome endomètrioide de grade 1 . HE (G×10).

(B) architecture glandulo-papillaire, cellules cylindriques, avec atypie nucléaire modérée) HE (G×40):.

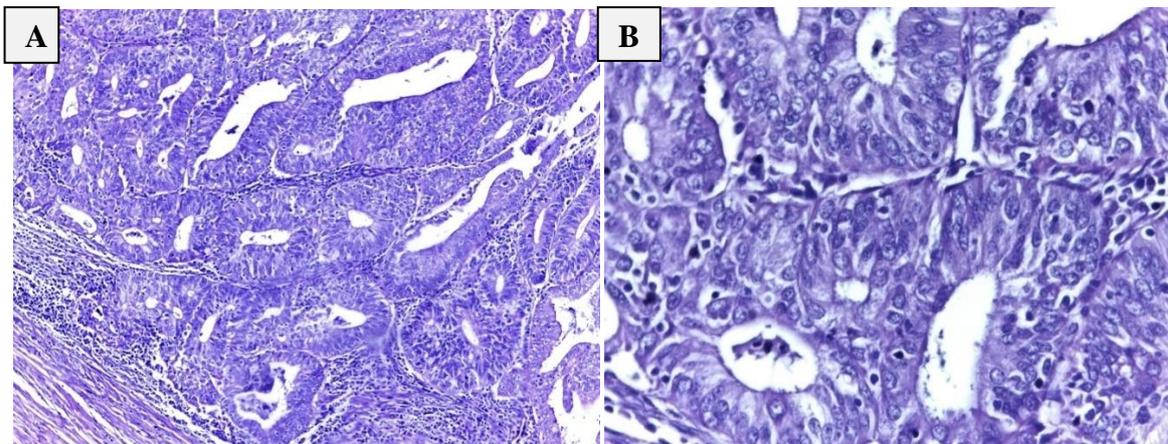


Figure 21: (A) carcinome endomètrioide. HE (G×10)

(B) carcinome endomètrioide de grade 2. Architecture glandulaire avec atypie cytonucléaire marquée HE (G×40)

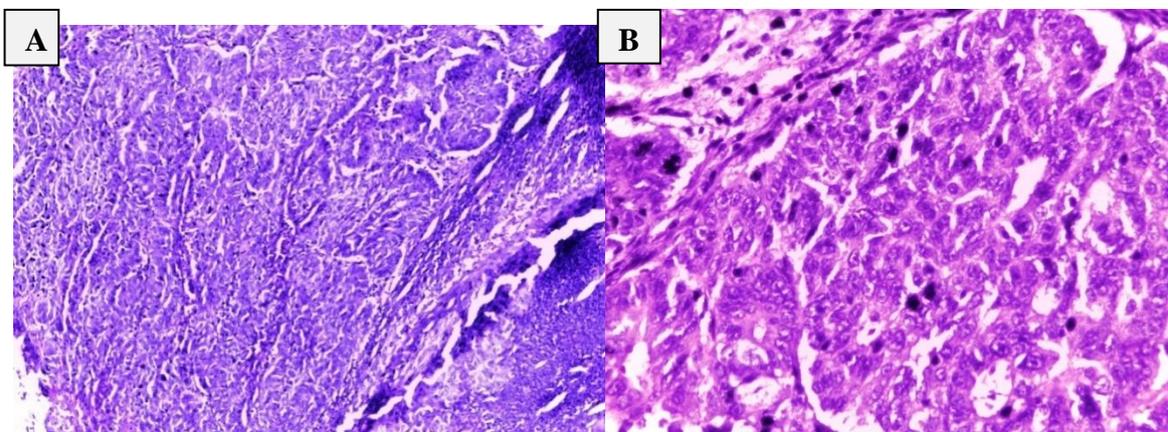


figure 22:(A) Carcinome endomètrioide de grade. HE (G×10)

(B) : zone solide avec atypies nucléaires architecture solide prédominante avec rare structure glandulaire marquée HE (G×40)

➤ Carcinome à TP53 muté : absence de marquage nucléaire/marquage diffuse et intense

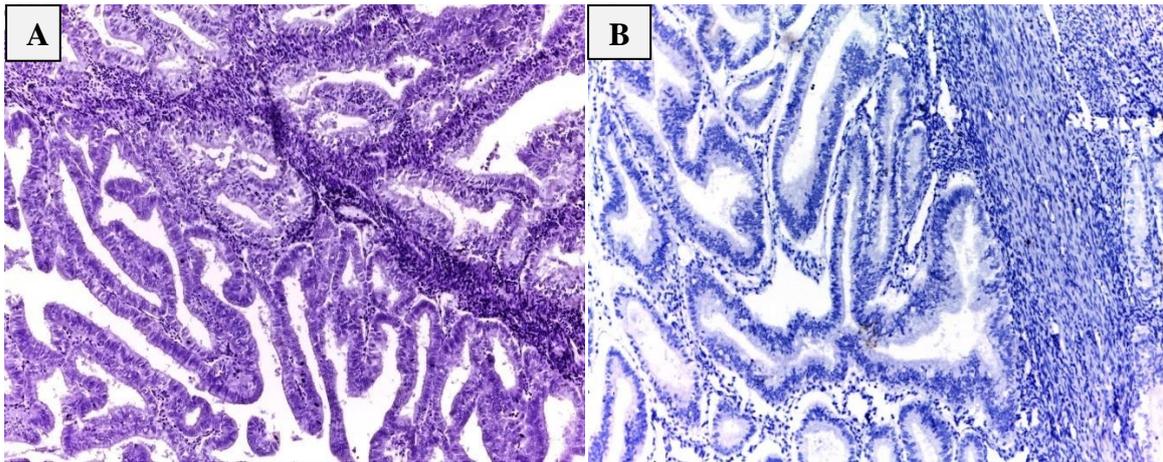


Figure 23: (A) carcinome endométrioïde de grade 2 HE (Gx10) . (B) p53 positivité nucléaires diffuse, (cas mute). (Gx40).

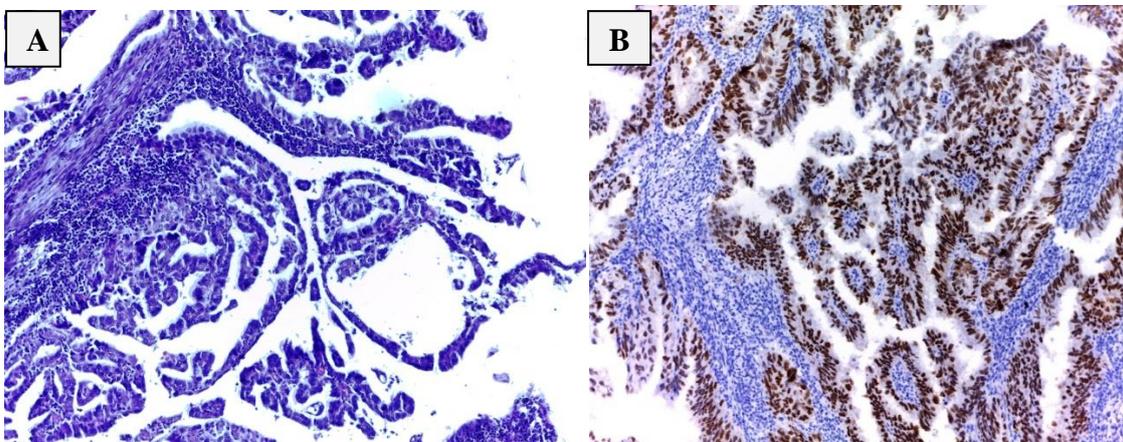


Figure 24: (A) carcinome papillaire séreux: papillaire avec axe grêle et bordé de cellules globuleuses avec des atypies nucléaire marquées HE (Gx40). (B) P53, positivité nucléaires diffuse, (cas architecture muté). HE (Gx40)

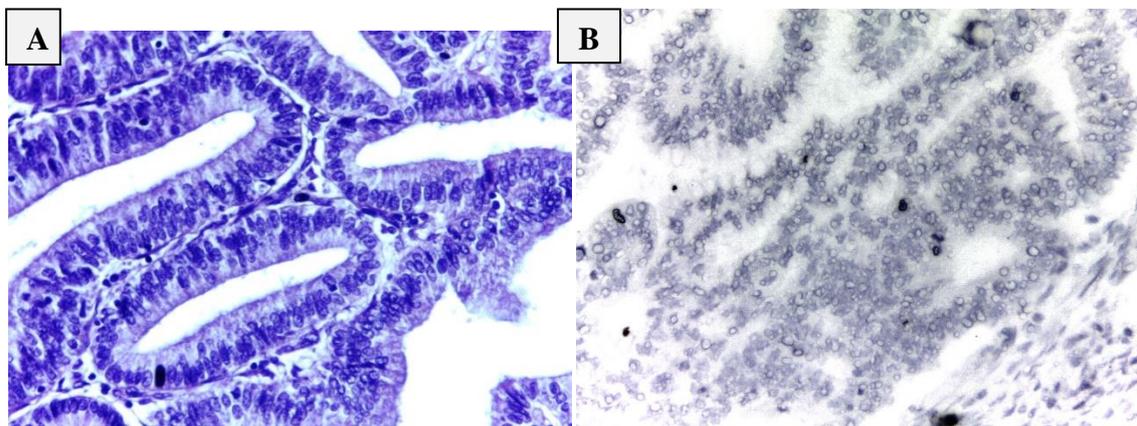


Figure 25: (A) carcinome endométrioïde de grade 1 HE (Gx10) (B) P53 absence de positivité nucléaire, (cas muté) HE (Gx40)

➤ Carcinome à TP53 non-muté: positivité nucléaire hétérogène

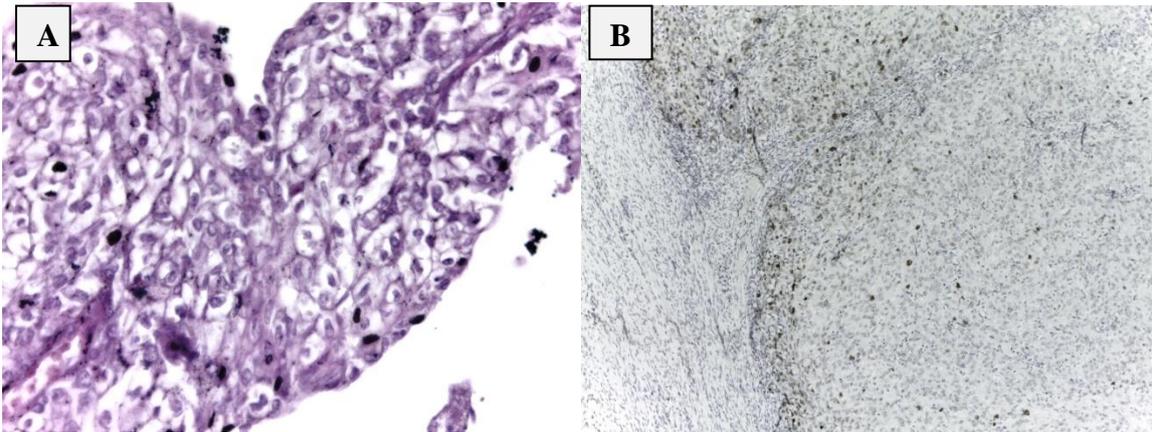


Figure 26: (A) carcinome à cellule claire avec une architecture solide. HE (G×40)

(B) p53 positivité hétérogène, (cas non-muté). (G×10)

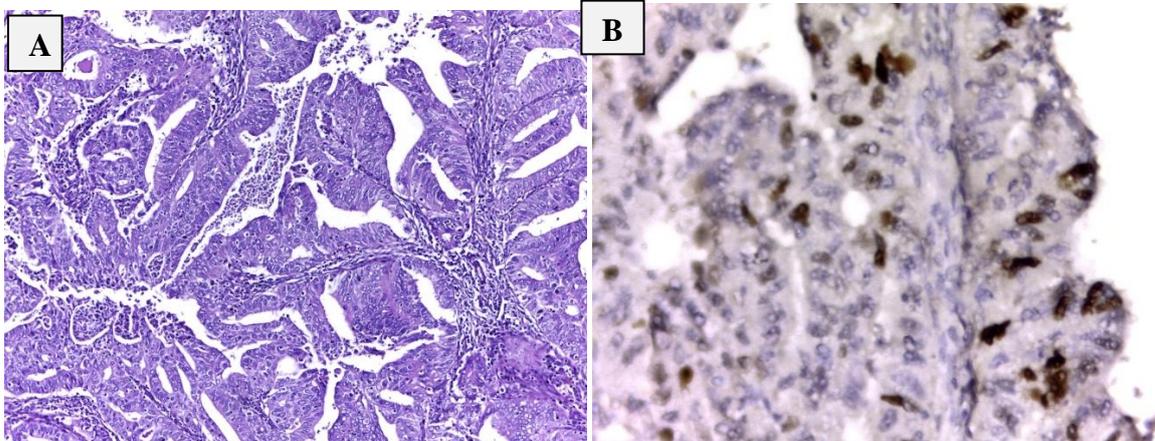


Figure 27: (A) carcinome endométrioïde de grade 2 architecture glandulo-papillaires avec des cellules cylindriques présentant des atypies cytonucléaires modérées. HE (G×10)

(B) p53 positivité nucléaire hétérogène observées dans quelques cellules tumorales HE (G×40)

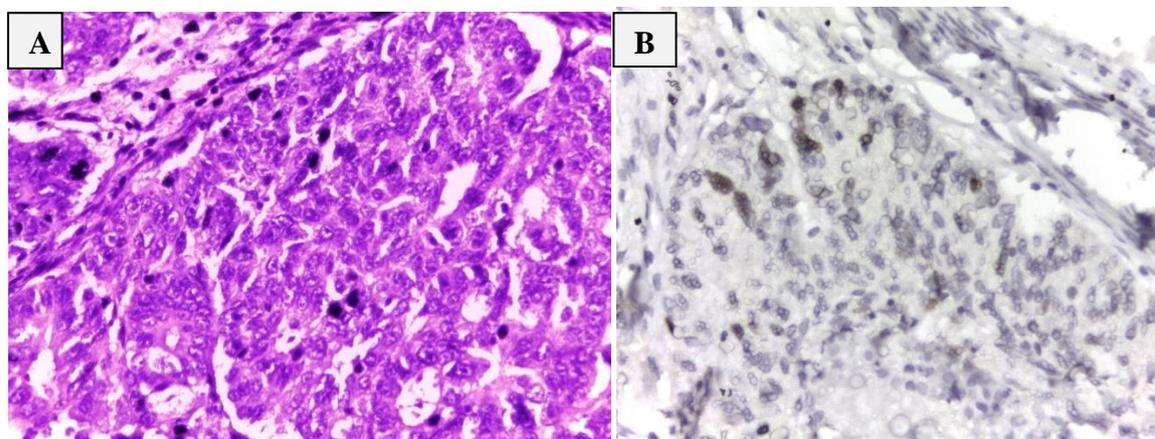


Figure 28: (A) carcinome endométrioïde de grade 3. HE (G×40)

(B) p53 positivité nucléaire hétérogène (non muté). HE (G×10)

III. Résultats de l'étude immunohistochimique :

1. Répartition des patientes selon la positivité immunohistochimique de p53 :

Parmi notre 13 cas, on a trouvé 7 cas positifs, dont 2 cas sont à expression p53 diffuse (muté) et 5 cas sont faiblement positifs/hétérogènes (non muté). 6 cas sont négatifs (muté) (tableau 6).

La surexpression de p53 des cas de carcinomes endométrioïdes est présente chez 1/9 cas (11,1 %); alors que la surexpression de p53 dans les cas non endométrioïdes est représentée chez 1/2 cas (50 %).

Tableau 6 : la répartition des patientes selon l'expression immunohistochimique de p53.

	p53 positive		p53 négative
Nombre des patientes (13)	Total (7 cas)		6
	Faible positivité/hétérogène	Diffuse et intense	
	5	2	

2. La caractérisation entre les résultats de l'étude immunohistochimique et les paramètres clinico-pathologiques :

a. La caractérisation entre les résultats immunohistochimiques des cas non-mutés et les paramètres clinico-pathologiques.

On a parmi les 13 cas 5 cas sont non mutés et 8 cas mutés.

Dans notre étude, les 5 cas non-mutés (ils sont à p53 faiblement positive/hétérogène.), l'âge moyen est de 56,2 ans.

On a trouvé 4 cas de type endométrioïde de grade et stade variant entre I et III, et 1 seul cas de type non-endométrioïde (haut grade) c'est un carcinome à cellules claires.

Tableau 7:répartition des cas non-mutés selon les caractères clinicopathologiques

Les paramètres clinicopathologique	P53 non muté
Age moyen	56,2 ans (extrême 45 – 65 ans)
Type histologique	
endométriøide	4
Non endométriøide	1
Grade	
I	1
II	1
III	3
Stade	
I	1
II	2
III	2

a. 1. Répartition des cas selon l'âge :

Il y a deux cas moins 60 ans, dont l'une à l'âge 45 ans et l'autre 47 ans et les restes ont plus de 60 ans.

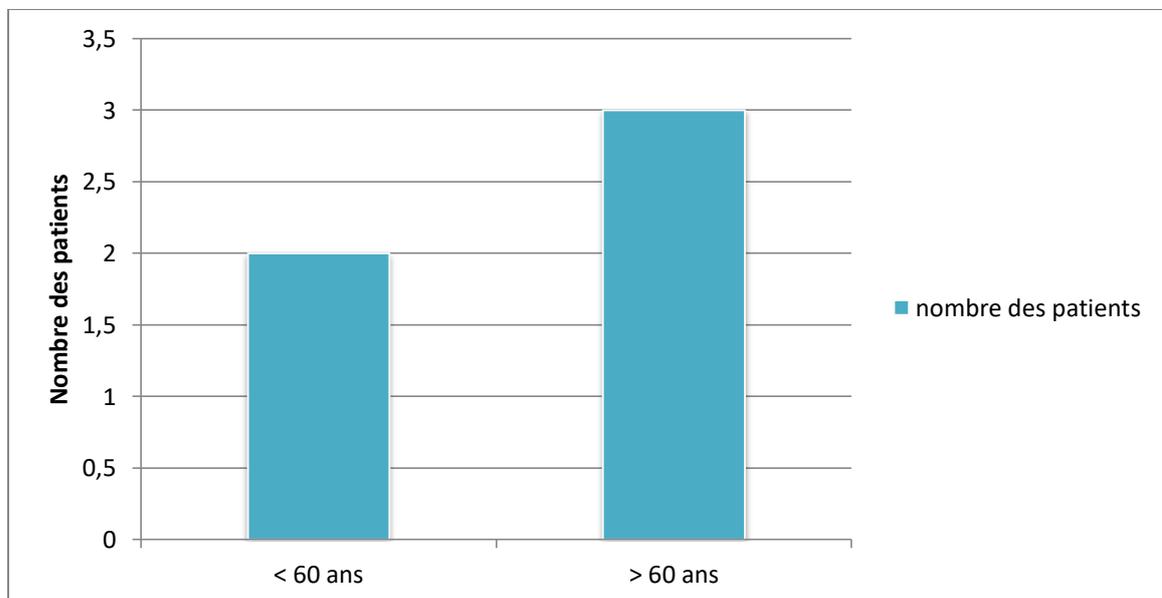


Figure 29 : répartition des cas non-mutés selon la tranche d'âge.

a. 2. Répartition des cas selon le grade de la tumeur :

Deux cas sont de grade I et II, et trois cas sont de grade III.

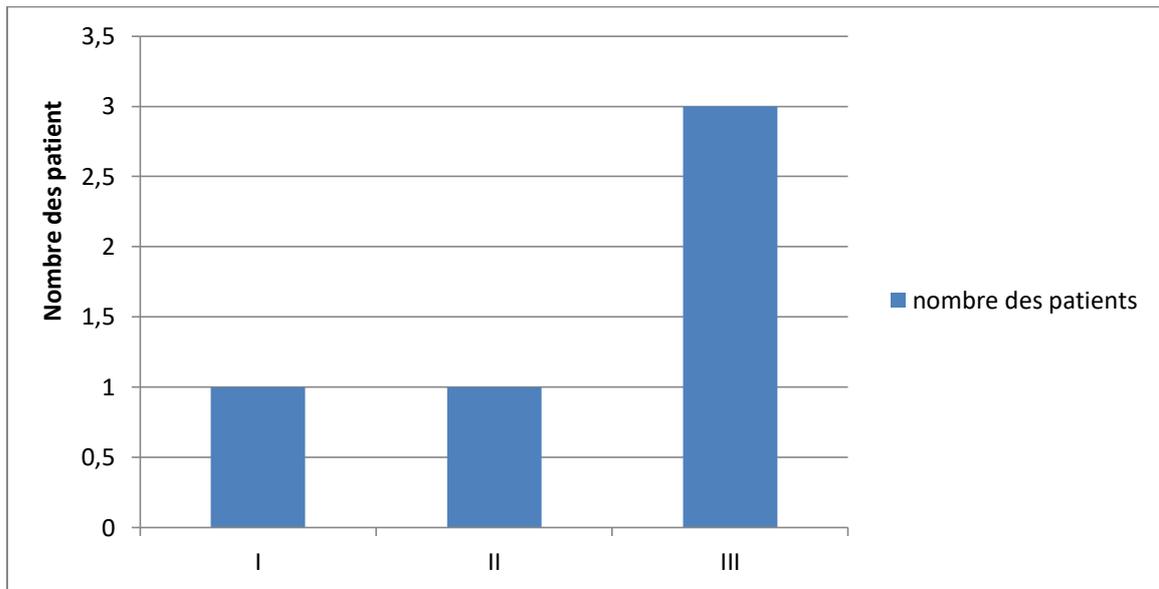


Figure 30:répartition des cas non-mutés selon le grade de la tumeur

a. 3. Répartition des cas selon le stade de la tumeur :

Dans ces cas, il y a 1 qui a un stade I, et 2 sont de stade II, et les 2 autres sont de stade III.

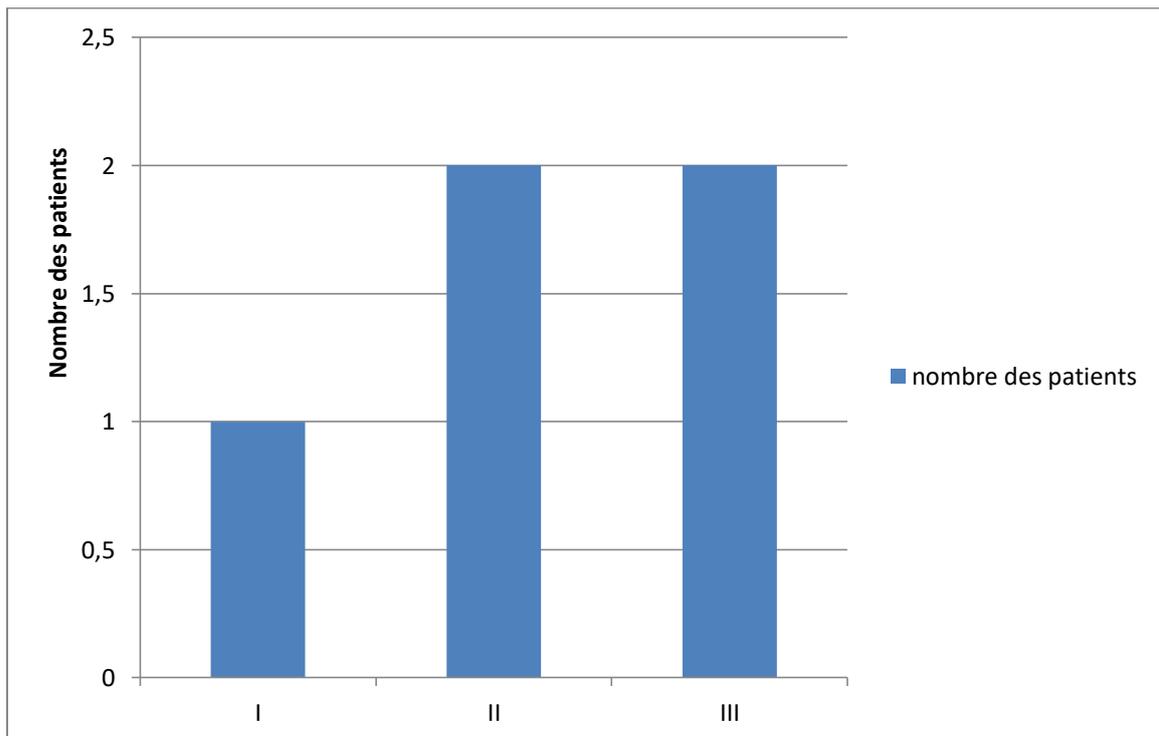


Figure 31 : répartition des patientes non mutées selon le stade de la tumeur.

a. 4. Répartition des cas selon le type histologique de la tumeur

4 cas sont de type endométrioïde et l'autre cas, c'est de type non endométrioïde « carcinome à cellules claires de l'endomètre ».

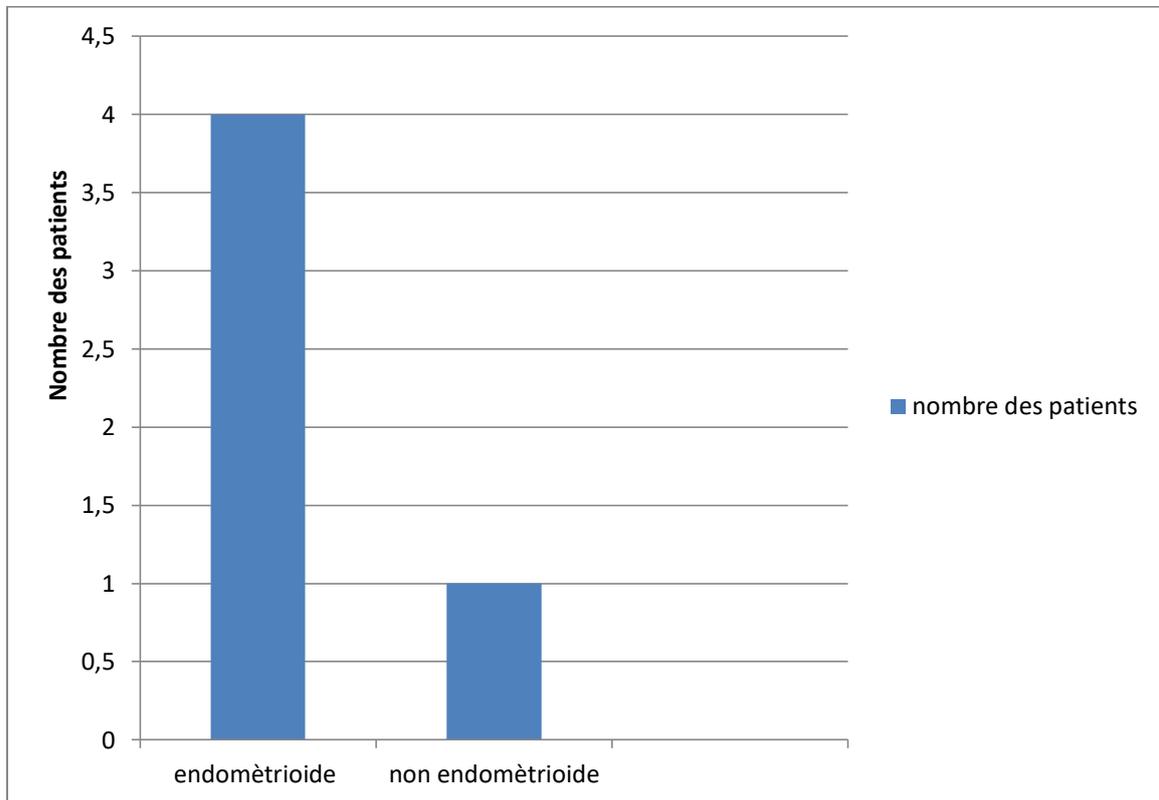


Figure 32 : répartition des patientes non-mutées selon le type histologique de la tumeur.

b. La caractérisation entre les résultats immunohistochimiques des cas mutés et les paramètres clinicopathologiques :

Les cas mutés sont les cas qui ont une expression immunohistochimique de p53 diffuse (dite cas positif) et celle qui ne présente aucune expression de p53 (dite cas négatif).

L'âge moyen des cas qui ont une mutation de TP53 est 59,2 ans (44 – 76 ans).

Dans notre étude, il y a 2 cas positifs dont 1 est de type histologique non endométrioïde (carcinome séreux) considéré comme haut grade (III) et l'autre de type endométrioïde avec un grade II et 8 cas sont négatifs dont le type histologique est endométrioïde.

Tableau 8 : corrélation entre les résultats immunohistochimiques (des cas mutés) et les paramètres clinicopathologiques.

	p53 positive (+) (n = 2)	p53 négative (-) (n = 6)
âge moyen	66 ans (63 - 69ans)	59 ans (44 – 76)
Type histologique de la tumeur		
endométriøide	1	6
Non endométriøide	1	0
Grade de la tumeur		
I	0	2
II	1	4
III	1	0
Stade de la tumeur		
I	2	2
II	0	1
III	0	3

b. 1. Répartition des ces cas mutés selon les tranches d'âge :

Il y a dans notre étude 2 cas seulement à p53 positive, l'une de 63 ans et l'autre de 69 ans et les cas avec p53 négative sont âgées entre 44 ans et 76 ans. La répartition de ces cas est illustrée dans la **figure 33**.

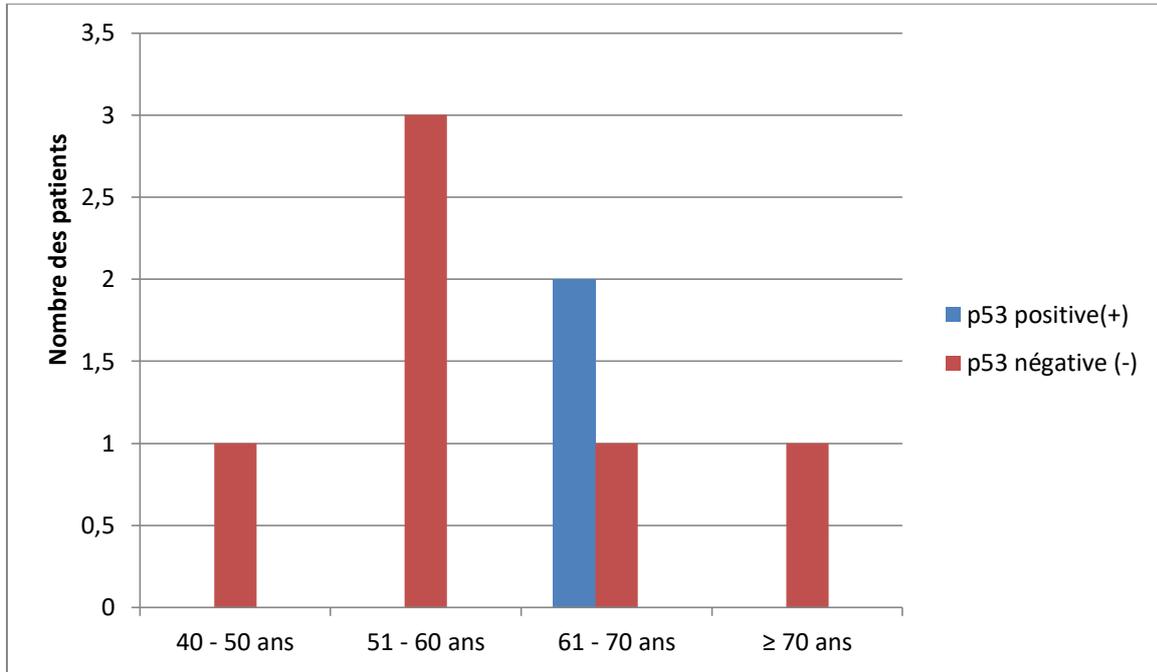


Figure 33: répartition des cas mutés selon la tranche d'âge

b. 2. Répartition des cas mutés selon grade histopronostique de la tumeur :

La majorité des cas sont de grade II dont 4 cas p53 négative il y a seulement 2 cas p53 positive dont le grade est II pour l'un et l'autre de grade III.

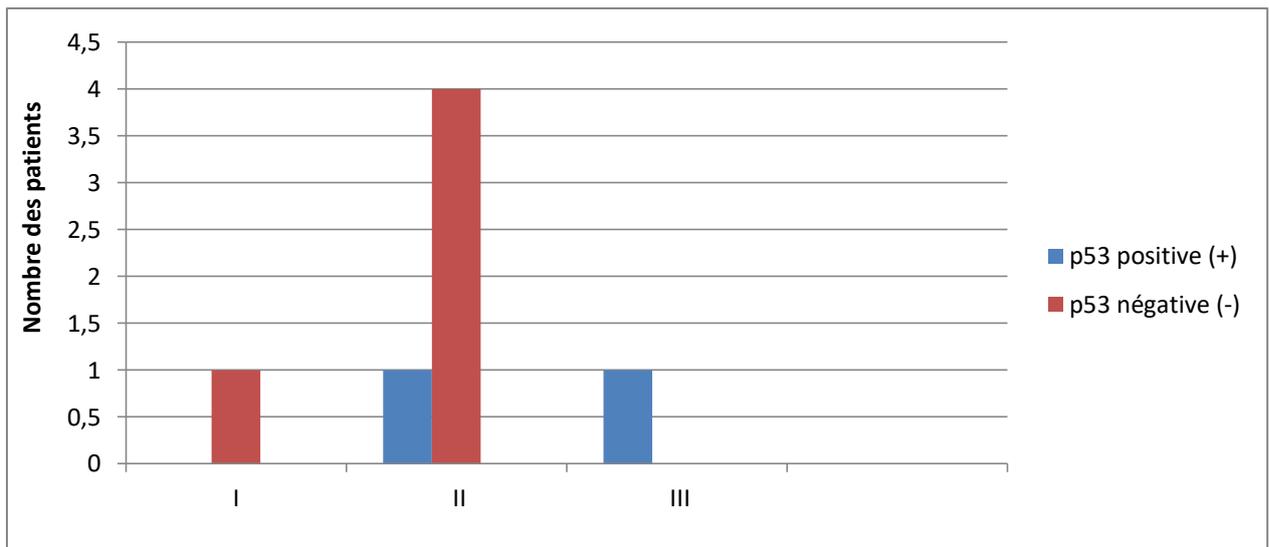


Figure 34: répartitions des cas mutés selon le grade de la tumeur

b. 3. Répartition des cas mutés selon le stade de la tumeur :

Les deux cas à p53 positive sont du stade I et les cas à p53 négative sont comme suit 3 cas avec stade III, un seul cas pour les stades I et II.

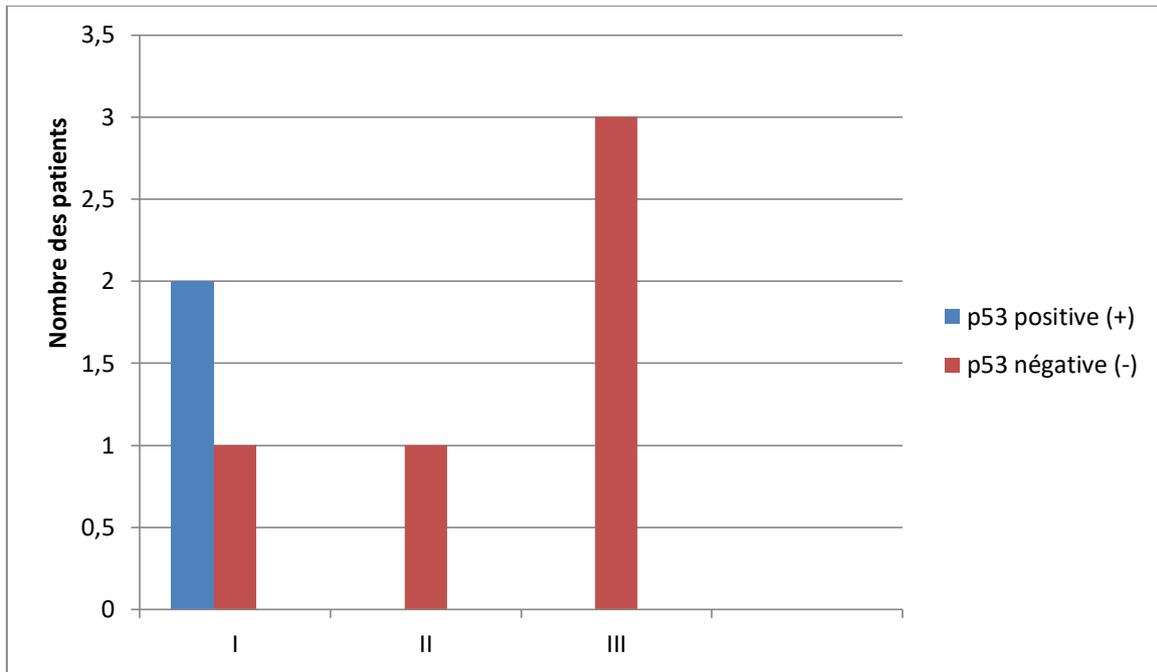


Figure 35: répartition des cas mutés selon le stade de la tumeur

b. 4. Répartition des cas mutés selon le type histologique :

Tous les cas p53 négative dans notre étude sont de type endométrioïde, on a seulement deux cas p53 positive dont l'un est de type endométrioïde et l'autre de type non endométrioïde (carcinome séreux de l'endomètre).

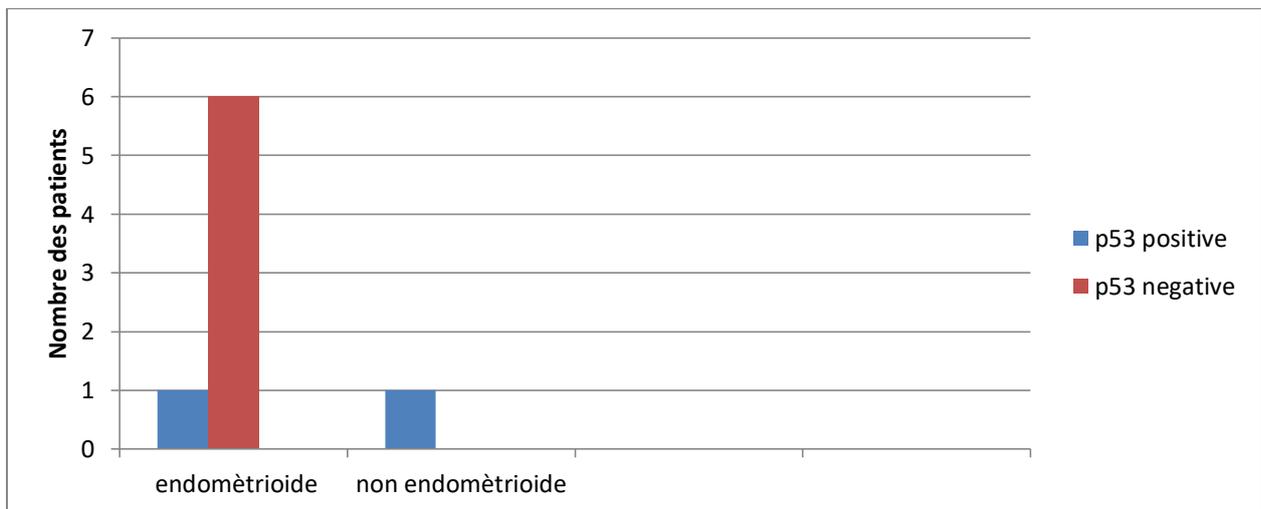
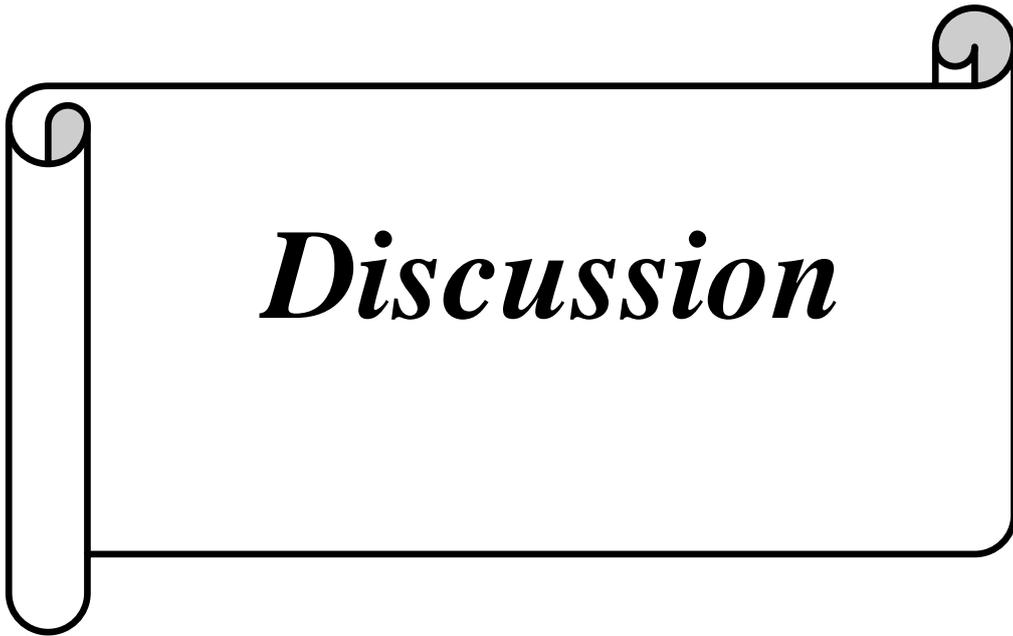


Figure 36: répartition des cas mutés selon le type histologique de la tumeur



Discussion:

Le carcinome de l'endomètre touche principalement les femmes pérимénopausées et postménopausées à un âge médian de diagnostic de 60 ans (**Stavropoulos et al., 2019**).

Les résultats de notre étude ont montrés que la plupart des cas sont des patientes ménopausées. Et l'âge moyen de nos patientes est de 59 ans (44 – 76 ans). La tranche d'âge la plus touchée est entre 61 – 70 ans ce qui représente 46,1 % des cas étudiés et ces résultats sont compatibles avec ceux trouvés aux Cameroun (**Sando et al., 2014**). Ces résultats sont proches aux résultats qui ont été faits à Oran par Fizazi et al, la moyenne d'âge de la population d'étude était de $60,36 \pm 11,38$ ans et les tranches d'âge les plus représentées sont celles des 51-60 ans et des 61-70 ans (**Fizazi et al., 2020**). En comparant avec d'autres études, il y a ceux qui ont trouvé que l'âge moyen était inférieur ou supérieur à ce que nous avons trouvé, 56,3 ans dans l'étude de (**Khunnarong et al., 2010**) et 64 ans (**Mhaweche-Fauceglia et al., 2014; Opric et al., 2019**).

Dans nos résultats, on a trouvé que la majorité des cas sont de type histologique endométrioïde et cela concorde avec les résultats de Vandenput et al, où ils ont trouvé cinquante-six patientes (67 %) avec le diagnostic de carcinome endométrioïde, 23 (27 %) de carcinome séreux/à cellules claires (**Vandenput et al., 2011**). Nos résultats concordent aussi avec une l'étude qui a été faite par (**Shabani et al., 2007; Appel et al., 2008; Stavropoulos et al., 2020**), et avec l'étude de Nguyen et al, sur 351 patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre dont 292 patientes atteintes d'adénocarcinome endométrioïde, et 59 patientes atteintes de carcinome non endométrioïde (**Nguyen et al., 2015**).

Le grade 2 est le grade dominant dans notre étude, et ces résultats sont compatibles avec celle de Stavropoulos et al, l'évaluation des grades histologiques a révélé que 20 (20,2 %) cas étaient au grade 1, 49 (49,5 %) cas étaient au grade 2 et 30 (30,3 %) cas étaient au grade 3 (**Stavropoulos et al., 2019**).

Le stade FIGO prédominant dans nos résultats est le stade I et III, en revanche dans d'autres études, ils ont trouvé que le stade I est le stade dominant telles que l'étude de (**Choi et al. 2005; Stavropoulos et al., 2019**).

Le gène suppresseur de tumeur TP53 code pour un facteur de transcription nucléaire "p53" impliqué dans l'arrêt de cycle cellulaire, l'apoptose, et inhibition de l'angiogenèse ; c'est le gène le plus souvent muté dans de nombreuses tumeurs malignes, et l'immunohistochimie est une technique efficace pour identifier les mutations (**Yano et al.,**

2019). Les mutations faux-sens de TP53 entraînent une accumulation nucléaire de la protéine p53 qui peut être détectée comme une surexpression par immunohistochimie (Köbel et al. 2019) ; et l'interprétation des résultats de l'immunohistochimie dans notre étude est basée sur l'identification des patterns aberrants qui traduisant la mutation qui était mentionnée comme suit par(Just et Genestie, 2021) :

- Marquage hétérogène, c'est-à-dire non associé à la mutation.
- Marquage nucléaire intense et diffus traduisant la présence de mutation TP53.
- Absence complète de marquage nucléaire traduisant la présence de mutation de TP53.

La surexpression du gène suppresseur de tumeur TP53 a été observée dans (48,14 %) des cas de carcinome de l'endomètre de type I et (87,50 %) des cas de type II. La surexpression de p53 était associée à une histologie de type II (Shivkumar, Atram, et Gangane, 2020); nos résultats sont compatibles à ces derniers, on a trouvé que les cas avec surexpression de p53 dans le type de carcinome endométrioïde (11,1%) alors que on a seulement 2 cas non endométrioïde et la surexpression de p53 été présente chez 1 seul cas (carcinome séreux).

Notre étude révèle qu'il n'y a aucune corrélation entre les carcinomes à un stade précoce (I) et avancé (II et III) de la tumeur et l'expression de p53 et ces résultats sont compatibles avec les résultats de(Ragni et al., 2005).

Dans notre étude on a trouvé un seul cas du carcinome à cellules claires avec p53 faiblement positive de distribution hétérogène et qui est considéré dans notre étude comme non muté. Carlson et Nastic ont mentionné dans leur article que les carcinomes à cellules claires sont génétiquement hétérogènes, présentant parfois de mutations *TP53* mais beaucoup moins souvent que leurs homologues séreux (Carlson et Nastic, 2019). Les carcinomes à cellules claires peuvent appartenir à l'un des quatre sous-types moléculaires (Huvila et al., 2021), probablement classés dans le sous type moléculaire « sans profil moléculaire spécifique TP53 type sauvage », car il présente une marquage hétérogène de p53.

Dans notre étude, il y avait des cas des carcinomes endométrioïdes à p53-positifs avec distribution hétérogène et sont considéré dans notre étude comme étant non muté, ce qui pourrait exprimer que probablement c'est un carcinome endométrioïde avec phénotype hypermuté déficient en réparation des mésappariements (MMRd). Ceci est analogue à ce que Köbel et al, ont indiqué dans leur article où ils ont mentionné qu'il existe certains carcinomes endométrioïdes avec un phénotype mutateur (soit *POLE* ultramuté, soit hypermuté déficient en réparation des mésappariements) qui peuvent acquérir une mutation *TP53* plus tard dans le

cours. Une telle mutation sous-clonale de *TP53* peut entraîner une expression hétérogène de p53 caractérisée par des zones de type sauvage normal et des zones avec des motifs de coloration anormaux de type mutation (Köbel et al., 2019).

Le marquage de type "sauvage", c'est-à-dire indépendant de la présence de mutations TP53, est caractérisé par un marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales (Just et Genestie, 2021).

Dans nos résultats, on a trouvé qu'un seul cas du carcinome endométrioïde de bas grade (II) avec une surexpression de p53 qui est considéré comme porteur d'une mutation dans le gène TP53 muté. Vermij et al, ont montré dans leur article qu'il s'agit d'une découverte rare dans les carcinomes endométrioïdes de bas grade, signalée dans 2 à 15 % des carcinomes de l'endomètre de type endométrioïde de bas grade nucléaire, et ils ont montré 2 cas qui sont de grade bas et de stade précoce (Vermij et al., 2020).

Un cas de carcinome séreux de l'endomètre est révélé dans notre étude et considéré comme un cas présentant une mutation de TP53 à cause de la surexpression de p53 observée en immunohistochimie. Ceci est fréquent dans les carcinomes séreux comme il est mentionné dans plusieurs littératures telles que (Palacios et Dal Cin, 2015; Zheng, Fadare, et Quick, 2019). Probablement que ce cas entre dans la catégorie de sous-types moléculaire p53 anormale « nombre de copie élevé », car il est mentionné que le groupe de p53 anormale comprend la plupart des types séreux et mixtes (Alexa, Hasenburg, et Battista, 2021). Et le gène TP53 était fréquemment muté dans le groupe à nombre de copies élevé et son expression protéique était également augmentée, ce qui suggère que ces mutations sont associées à une expression accrue (The Cancer Genome Atlas Research Network et Levine, 2013).

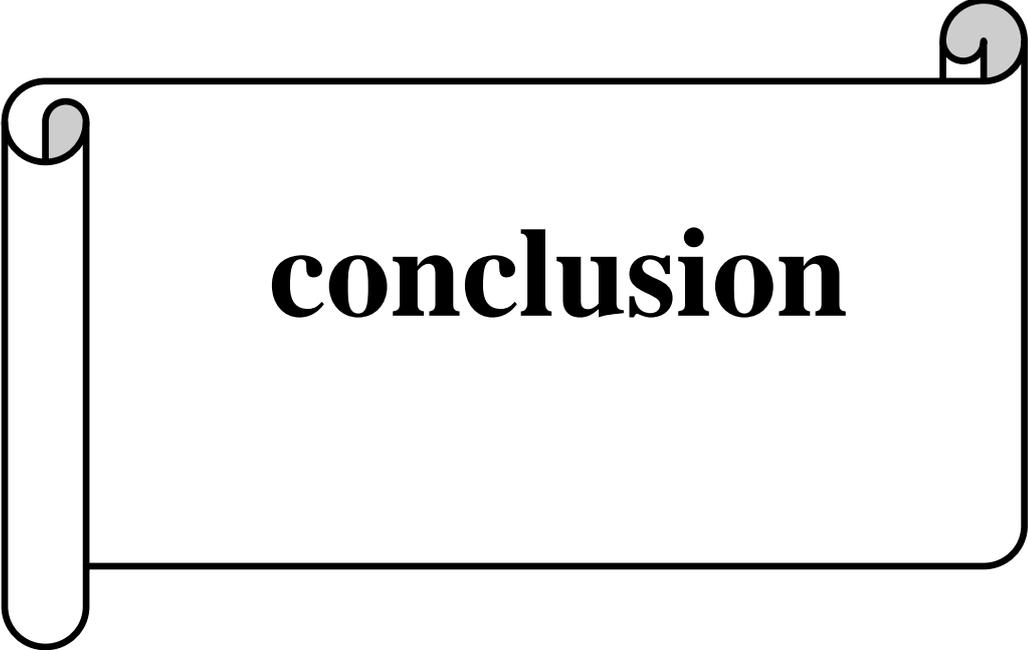
Nos résultats révèlent que la majorité des cas mutés sont p53 négative (72 %) (absence complète de marquage de p53); les cas avec une coloration négative sont généralement associés à des mutations de décalage de cadre ou à un codon stop conduisant à une protéine tronquée qui est non détectable par les anticorps anti p53 les plus couramment utilisés (S. F. Lax, 2017). Les cas négatifs de notre étude sont de type histologique endométrioïde et de bas grade I et II. Ces cas peuvent entrer dans le groupe serous-like selon la littérature de Just et Genestie, le groupe serous-like se caractérisant par la présence de mutation de TP53, il peut être facilement identifié par une étude immunohistochimique dirigée contre la protéine p53, et l'identification de ces mutations selon trois patterns aberrants traduisant la mutation, parmi ces patterns aberrants l'absence complète de marquage nucléaire. Aussi ils ont mentionné que

ce groupe comporte un quart de carcinome endométriode certains de bas grade, et le pronostic de ce groupes « serous-like » était mauvais avec une survie sans progression à 5 ans (**Just et Genestie, 2021**).

Nous avons étudié un petit nombre de patientes, et l'interprétation de la mutation dans notre étude selon la littérature de Just et Genestie, (2021), a montré que la plupart des cas sont porteurs d'une mutation au niveau du gène TP53, et seuls 5 cas ne sont pas concernés par la mutation. Nous n'avons pas trouvé de différence significative en termes d'âge, car l'âge moyen dans les deux parties est proche, 59,2 ans pour les cas porteurs de mutation et 56,2 ans pour les cas non-porteurs de mutation. Aussi il n'y pas une grande différence par rapport à le type histologique dans les deux partie. Le type histologique endométriode est présent dans les deux parties (mutant et non mutant) sans dominante et avec un pourcentage proche entre les deux parties, (80 % dans les cas non porteurs de mutation TP53 et 87,5% pour les cas porteurs de mutation TP53).

On n'a pas trouvé une corrélation claire entre les paramètres clinicopathologiques et les mutations de TP53. Les mutations de TP53 dans les carcinomes endométriodes de bas grade sont rares et les patientes atteintes de tumeurs hébergeant la mutation TP53 étaient plus susceptibles d'avoir des tumeurs de grade 3, selon l'étude de (**Fadare et Parkash, 2017; Kurnit et al., 2017**). On a trouvé dans notre étude que les cas porteurs de mutation TP53 sont associés à un grade II avec 62% des cas, alors que le grade III c'est le grade dominant dans les cas non porteurs de mutation TP53, avec 62,5% des cas.

Et par apport au stade de la tumeur, les cas non-porteurs des mutations de TP53 sont associés dans notre étude à un stade II (2/5 cas) et III (2/5 cas) et les cas porteurs de mutation p53 sont associés à un stade I (4/8 cas) cas et III avec (3/8 cas).

A graphic of a scroll with a black outline and a grey shadow on the left side. The scroll is unrolled, and the word "conclusion" is written in a bold, black, serif font in the center.

conclusion

Conclusion

Le carcinome de l'endomètre est un cancer gynécologique malin qui touche principalement les femmes âgées ménopausées.

Notre étude rétrospective est réalisée sur une série des carcinomes de l'endomètre dans un but de rechercher des mutations de TP53 à l'aide d'une étude immunohistochimique qui permet de mettre en évidence l'expression de la protéine p53.

La plupart des cas de notre étude sont des femmes ménopausées avec un âge moyen de 59 ans, le type histologique dominant dans nos résultats est le type endométrioïde qui représente (84,6 %) des cas. L'évaluation du stade et le grade de la tumeur de nos résultats montrent que le grade II, c'est le grade dominant alors que le stade I et III sont les plus fréquents dans nos résultats.

Selon les résultats immunohistochimiques, on a trouvé que la plupart des cas que nous avons étudiés sont considérés comme porteurs des mutations de TP53. Dont certains ont une surexpression immunohistochimique de la protéine p53, qui sont de type histologique endométrioïde de bas grade ; Et ceci est rare. D'autres cas de carcinomes endométrioïdes ont une absence complète de l'expression de la protéine p53.

Dans ce contexte l'étude de mutation du gène suppresseur de tumeur TP53 est importante pour une classification moléculaire des carcinomes endométriaux, car associée à des implications pronostiques et thérapeutiques.

Dans notre étude il y avait des limites, car on a utilisé la surexpression ou l'absence complète de l'expression comme substitution de la mutation alors que ces mutations ne sont pas examinées par une étude génétique. Nous proposons dans le futur de compléter notre étude par une étude génétique telle que la technique de séquençage de nouvelle génération (NGS) qui permet de détecter les mutations au niveau de gène TP53 pour :

4. Pour développer une thérapie ciblée spécialisée.
5. Pour confirmer la sensibilité de la technique immunohistochimique pour les mutations.

Références

Référence:

- Adefuye, Peter, et Alex Olawaiye. 2021.** « Cancer of the Uterine Corpus ». In *Contemporary Obstetrics and Gynecology for Developing Countries*, édité par Friday Okonofua, Joseph A. Balogun, Kunle Odunsi, et Victor N. Chilaka, 615-31. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-75385-6_57.
- Agrawal, Sungeeta. 2021.** « Polycystic Ovary Syndrome ». In *Endocrine Conditions in Pediatrics*, édité par Takara Stanley et Madhusmita Misra, 267-70. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-52215-5_45.
- Aikawa, E. 2011.** « Immunohistochemistry ». In *Comprehensive Biomaterials*, 277-90. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-055294-1.00100-8>.
- Alexa, Matthias, Annette Hasenburg, et Marco Johannes Battista. 2021.** « The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions ». *Cancers* 13 (6): 1478. <https://doi.org/10.3390/cancers13061478>.
- Alexandre, Jérôme, Marie Aude Le Frere-Belda, Karine Prulhiere, Isabelle Treilleux, Alexandra Leary, Christophe Pomel, Cyrus Chargari, Anne Ducassou, et Florence Joly. 2020.** « Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Recommandations 2020 pour la pratique clinique (Colloque de Nice-Saint Paul de Vence) ». *Bulletin du Cancer* 107 (10): 1006-18. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.06.006>.
- Almadani, Noorah, Emily Frances Thompson, Basile Tessier-Cloutier, Jennifer Pors, et Lynn Hoang. 2020.** « An Update of Molecular Pathology and Shifting Systems of Classification in Tumours of the Female Genital Tract ». *Diagnostic Histopathology* 26 (6): 278-88. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2020.03.007>.
- Amant, Frédéric, Mansoor Raza Mirza, Martin Koskas, et Carien L. Creutzberg. 2018.** « Cancer of the Corpus Uteri ». *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 143 (octobre): 37-50. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12612>.
- Appel, Márcia L. M., Maria I. Edelweiss, James Fleck, Luis F. Rivero, Waldemar A. Rivoire, Heleusa I. Mônego, et Ricardo dos Reis. 2008.** « P53 and BCL-2 as Prognostic Markers in Endometrial Carcinoma ». *Pathology & Oncology Research* 14 (1): 23-30. <https://doi.org/10.1007/s12253-008-9000-9>.

Références

- Algérie Presse Service. (2021).** « cancer en Algérie: 65.000 nouveaux cas depuis début 2021».
- Baggish, Michael S., Rafael F. Valle, et Hubert Guedj, éd. 2007.** *Hysteroscopy: visual perspectives of uterine anatomy, physiology and pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Bazot, M., et Y. Robert. 2008.** « Bonne pratique et valeur diagnostique de l'imagerie ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37 (8): S334-42. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(08\)74773-2](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(08)74773-2).
- Bode, Ann M., et Zigang Dong. 2004.** « Post-Translational Modification of P53 in Tumorigenesis ». *Nature Reviews Cancer* 4 (10): 793-805. <https://doi.org/10.1038/nrc1455>.
- Bogani, Giorgio, Isabelle Ray-Coquard, Nicole Concin, Natalie Y.L. Ngoi, Philippe Morice, Takayuki Enomoto, Kazuhiro Takehara, et al. 2022.** « Clear Cell Carcinoma of the Endometrium ». *Gynecologic Oncology* 164 (3): 658-66. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.01.012>.
- Carlson, Joseph W., et Denis Nastic. 2019.** « High-Grade Endometrial Carcinomas ». *Surgical Pathology Clinics* 12 (2): 343-62. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.02.003>.
- Chandoul, Amina, Slim Mahboul, Yasser Messaoudi, Houcine Zauene, Mohamed Basly, Fethi Messaoudi, Lotfi Messaoudi, Mounir Chibani, Abdel Khalek Ben Rejeb, et Radhouane Rachdi. 2002.** « Interet du curetage biopsique dans l'exploration de l'endometre. A propos de 200 cas. » 80 (8): 445-49.
- Chargari, Cyrus, Pierre Maroun, Ioana Lazarescu, et Christine Haie-Meder. 2017.** « Essais et nouvelles perspectives dans la radiothérapie des cancers de l'endomètre ». *Bulletin du Cancer* 104 (12): 1039-45. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.07.009>.
- Choi, Jae-Sung, Yun-Ee Rhee, Kwang-Sun Suh, Sun-Young Na, Heung-Tae Noh, et Hye-Kyung Lee. 2005.** « PTEN and P53 Mutations in Endometrial Carcinomas. » *Korean Society of Pathologists* 39 (1): 1-8.
- Cox, James D., et K. K. Ang, éd. 2010.** *Radiation oncology: rationale, technique, results*. 9th ed. Philadelphia: Mosby.
- Critchley, Hilary O. D., Jacqueline A. Maybin, Gregory M. Armstrong, et Alistair R. W. Williams. 2020.** « Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation ». *Physiological Reviews* 100 (3): 1149-79. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>.

Références

- Darné, P, S Alvarez, A. Meiller, et E. May. 2002.** « L'activation de la protéine p53, un événement déterminant de la réponse cellulaire aux radiations ionisantes. » 26 (3): 139-47.
- Davydov, Alexey, et V. Craig Jordan. 2011.** « Endometrial Cancer ». In *Encyclopedia of Cancer*, édité par Manfred Schwab, 1232-34. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-16483-5_1881.
- Di Cristofano, Antonio, et Lora Hedrick Ellenson. 2007.** « Endometrial Carcinoma ». *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2 (1): 57-85. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.2.010506.091905>.
- Euscher, Elizabeth D., Roland Bassett, Dzifa Y. Duose, Chieh Lan, Ignacio Wistuba, Lois Ramondetta, Preetha Ramalingam, et Anais Malpica. 2020.** « Mesonephric-like Carcinoma of the Endometrium: A Subset of Endometrial Carcinoma With an Aggressive Behavior ». *American Journal of Surgical Pathology* 44 (4): 429-43. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001401>.
- Fadare, Oluwole, et Vinita Parkash. 2017.** « P53 Aberrations in Low Grade Endometrioid Carcinoma of the Endometrium with Nodal Metastases: Possible Insights on Pathogenesis Discerned from Immunohistochemistry ». *Diagnostic Pathology* 12 (1): 81. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0668-6>.
- Fadare, Oluwole, et Andres A. Roma. 2019.** « Precancerous and Putative Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma ». In *Atlas of Uterine Pathology*, par Oluwole Fadare et Andres A. Roma, 55-77. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-17931-1_3.
- Fader, Amanda Nickles, Lucybeth Nieves Arriba, Heidi E. Frasure, et Vivian E. von Gruenigen. 2009.** « Endometrial Cancer and Obesity: Epidemiology, Biomarkers, Prevention and Survivorship ». *Gynecologic Oncology* 114 (1): 121-27. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.03.039>.
- Fizazi, Anissa, Imene Bouzouina, Assala Nesrine Bouziani, Amina Belhadj, Sonia Seddiki, et Tewfik Sahraoui. 2020.** « Histo-Epidemiological Profile of Endometrial Cancer in the Oran Region ». *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 10 (5-s): 143-48. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i5-s.4354>.
- Gibson, Douglas, Ioannis Simitsidellis, Frances Collins, et Philippa Saunders. 2018.** « Endometrial Intracrinology: Oestrogens, Androgens and Endometrial Disorders ».

Références

- International Journal of Molecular Sciences* 19 (10): 3276.
<https://doi.org/10.3390/ijms19103276>.
- Hainaut, P. 2000.** « Le gène supresseur de tumeurs TP53: vingt ans (et dix mille mutations) après. » *87* (1): 11-18.
- Hamard, C., X. Mignard, N. Pecuchet, N. Mathiot, H. Blons, P. Laurent-Puig, K. Leroy, et al. 2018.** « IHC, FISH, CISH, NGS dans les cancers bronchiques non à petites cellules : quelles évolutions dans l'ère des biomarqueurs ? » *Revue de Pneumologie Clinique* 74 (5): 327-38. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.09.013>.
- Harris, C. C. 1996.** « Structure and Function of the P53 Tumor Suppressor Gene: Clues for Rational Cancer Therapeutic Strategies ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 88 (20): 1442-55. <https://doi.org/10.1093/jnci/88.20.1442>.
- Hernández Borrero, Liz J., et Wafik S. El-Deiry. 2021.** « Tumor Suppressor P53: Biology, Signaling Pathways, and Therapeutic Targeting ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1876 (1): 188556. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188556>.
- Holland, Cathrine. 2022.** « Endometrial Cancer ». *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 32 (3): 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2022.01.002>.
- Hu, Rong, Leena Hilakivi-Clarke, et Robert Clarke. 2015.** « Molecular Mechanisms of Tamoxifen-Associated Endometrial Cancer (Review) ». *Oncology Letters* 9 (4): 1495-1501. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2962>.
- Huvila, Jutta, Jennifer Pors, Emily F Thompson, et C Blake Gilks. 2021.** « Endometrial Carcinoma: Molecular Subtypes, Precursors and the Role of Pathology in Early Diagnosis ». *The Journal of Pathology* 253 (4): 355-65. <https://doi.org/10.1002/path.5608>.
- Institut nationale de santé publique. (2019).** Registre des tumeurs d'Alger année 2019. p34 : 16-22. <https://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre-2019.pdf>;
- Joerger, A. C., et A. R. Fersht. 2010.** « The Tumor Suppressor P53: From Structures to Drug Discovery ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2 (6): a000919-a000919. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000919>.

Références

- Just, Pierre-Alexandre, et Catherine Genestie. 2021.** « Les carcinomes de l'endomètre en 2021 : que dire et que faire ? » *Annales de Pathologie*, juillet. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2021.07.013>.
- Kaliyappan, Karunakaran, Murugesan Palanisamy, Jeyapradha Duraiyan, et Rajeshwar Govindarajan. 2012.** « Applications of Immunohistochemistry ». *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 4 (6): 307. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.100281>.
- Khatuja, Ritu, et Swati Rai. 2019.** « Endometrial Carcinoma: Epidemiology and Risk Factors ». In *Preventive Oncology for the Gynecologist*, édité par Sumita Mehta et Anshuja Singla, 3-12. Singapore: Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3438-2_1.
- Khunnarong, Jakkapan, Sunamchok Srijaipracharoen, Siriwan Tangjitgamol, Sujitra Tanvanich, et Sumonma Manusirivithaya. 2010.** « Expression of ER, PR and Her-2/neu in Endometrial Cancer: A Clinicopathological Study ». *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis* 01 (01). <https://doi.org/10.4172/2155-9929.1000056>.
- Köbel, Martin, Brigitte M. Ronnett, Naveena Singh, Robert A. Soslow, C. Blake Gilks, et W. Glenn McCluggage. 2019.** « Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility ». *International Journal of Gynecological Pathology* 38 (janvier): S123-31. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000488>.
- Kurnit, Katherine C, Grace N Kim, Bryan M Fellman, Diana L Urbauer, Gordon B Mills, Wei Zhang, et Russell R Broaddus. 2017.** « CTNNB1 (Beta-Catenin) Mutation Identifies Low Grade, Early Stage Endometrial Cancer Patients at Increased Risk of Recurrence ». *Modern Pathology* 30 (7): 1032-41. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.15>.
- Labuschagne, Christiaan F., Fabio Zani, et Karen H. Vousden. 2018.** « Control of Metabolism by P53 – Cancer and Beyond ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1870 (1): 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.06.001>.
- Lax, S. 2011.** « Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms: Diagnostik und Molekularpathologie ». *Der Pathologe* 32 (S2): 255-64. <https://doi.org/10.1007/s00292-011-1514-3>.

Références

- Lax, Sigurd F. 2017.** « Pathology of Endometrial Carcinoma ». In *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma*, édité par Lora Hedrick Ellenson, 943:75-96. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_3.
- Leblanc, Virginie, et Pierre May. 2002.** « Activation et modifications post-traductionnelles de p53 après dommage de l'ADN ». *médecine/sciences* 18 (5): 577-84. <https://doi.org/10.1051/medsci/2002185577>.
- Liu, Fu-Shing. 2007.** « Molecular Carcinogenesis of Endometrial Cancer ». *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 46 (1): 26-32. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(08\)60102-3](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60102-3).
- Ma, Xianyong, Charles X. Ma, et Jianghui Wang. 2014.** « Endometrial Carcinogenesis and Molecular Signaling Pathways ». *American Journal of Molecular Biology* 04 (03): 134-49. <https://doi.org/10.4236/ajmb.2014.43015>.
- MacKintosh, Michelle L., et Emma J. Crosbie. 2018a.** « Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma ». *Current Oncology Reports* 20 (12): 101. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0747-1>.
- . 2018b. « Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma ». *Current Oncology Reports* 20 (12). <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0747-1>.
- Maeda, Yoshinobu, Akihiko Kawahara, et Yoshiaki Norimatsu. 2022a.** « Endometrial Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia ». In *The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology*, édité par Yasuo Hirai et Franco Fulciniti, 111-22. Singapore: Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_10.
- . 2022b. « Endometrial Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia ». In *The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology*, édité par Yasuo Hirai et Franco Fulciniti, 111-22. Singapore: Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_10.
- Makker, Vicky, Helen MacKay, Isabelle Ray-Coquard, Douglas A. Levine, Shannon N. Westin, Daisuke Aoki, et Ana Oaknin. 2021.** « Endometrial Cancer ». *Nature Reviews Disease Primers* 7 (1): 88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>.
- Markowska, Anna, Monika Pawalowska, Jolanta Lubin, et Janina Markowska. 2014.** « Reviews Signalling pathways in endometrial cancer ». *Współczesna Onkologia* 3: 143-48. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.43154>.

Références

- Masood, Mariam, et Naveena Singh. 2021a.** « Endometrial Carcinoma: Changes to Classification (WHO 2020) ». *Diagnostic Histopathology* 27 (12): 493-99. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2021.09.003>.
- . 2021b. « Endometrial Carcinoma: Changes to Classification (WHO 2020) ». *Diagnostic Histopathology* 27 (12): 493-99. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2021.09.003>.
- Mayr, Doris, Elisa Schmoeckel, Anne Kathrin Höhn, Grit Gesine Ruth Hiller, et Lars-Christian Horn. 2021.** « Aktuelle WHO-Klassifikation des weiblichen Genitale: Viel Neues, aber auch manch Altes ». *Der Pathologe* 42 (3): 259-69. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00933-w>.
- Mhaweck-Fauceglia, Paulette, Dan Wang, Grace Kim, Maryam Sharifian, Xiwie Chen, Qian Liu, Yvonne G. Lin, Song Liu, et Tanja Pejovic. 2014.** « Expression of DNA Repair Proteins in Endometrial Cancer Predicts Disease Outcome ». *Gynecologic Oncology* 132 (3): 593-98. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.002>.
- Mijit, Mahmut, Valentina Caracciolo, Antonio Melillo, Fernanda Amicarelli, et Antonio Giordano. 2020.** « Role of P53 in the Regulation of Cellular Senescence ». *Biomolecules* 10 (3): 420. <https://doi.org/10.3390/biom10030420>.
- Mirza, Mansoor R. 2020.** « Classification of Endometrial Cancer ». In *Management of Endometrial Cancer*, 3-6. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64513-1_1.
- Murali, Rajmohan, Ben Davidson, Oluwole Fadare, Josef A, Carlson, Christopher P, Crum C, Blake Gilkex, Julie A, Irving, et al. 2019.** « high-grade endometrial carcinoma : morphologique and immunohistochemical feature , diagnostic challenges and recommendations »>> international journal of gynaecological pathology 30 (janvier) S40-36 . [Http:// doi.org/10 . 1097 / pgp 0000000000000491](http://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000491)
- Nakamura, Mitsuhiro, Takeshi Obata, Takiko Daikoku, et Hiroshi Fujiwara. 2019.** « The Association and Significance of P53 in Gynecologic Cancers: The Potential of Targeted Therapy ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (21): 5482. <https://doi.org/10.3390/ijms20215482>.
- Nguyen, Thuy Thi, Toru Hachisuga, Rie Urabe, Tomoko Kurita, Seiji Kagami, Toshinori Kawagoe, Shohei Shimajiri, et Kazuki Nabeshima. 2015.** « Significance of P53 Expression in Background Endometrium in Endometrial Carcinoma ». *Virchows Archiv* 466 (6): 695-702. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1752-5>.

Références

- Olson, DC, V Marechal, J Momand, J Chen, C Romocki, et AJ Levine. 1993.** « Identification and characterization of multiple mdm-2 proteins and mdm-2-p53 protein complexes ». *Oncogene* 8 (9): 2353—2360.
- OncoLogiK. (2020).** Utérus - corps (endomètre) p14 : 2-4.
<http://oncologik.fr/referentiels/rrc/uterus-corps-endometre>
- Opric, Dejan, Amer Suskic, Sanela Halilovic Suskic, Gorana Nikolic, et Isidora Filipovic. 2019.** « Value of p53 and estrogen receptors immunohistochemical staining in endometrial carcinoma ». *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 8 (12): 4885. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20195339>.
- Ozturk, M, et T Soussi. 1994.** « La p53 dans tous ses états : compte-rendu du 8e symposium p53 ». *médecine/sciences* 10 (10): 1021. <https://doi.org/10.4267/10608/2511>.
- Palacios, Jose, et Paola Dal Cin. 2015. « Molecular Pathology and Cytogenetics of Endometrial Carcinoma, Carcinosarcoma, and Uterine Sarcomas ». In *Uterine Cancer*, édité par Franco Muggia, Alessandro D. Santin, et Esther Oliva, 85-103. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7631_2015_6.
- Pawge, Girija, et Gopal L. Khatik. 2021.** « P53 Regulated Senescence Mechanism and Role of Its Modulators in Age-Related Disorders ». *Biochemical Pharmacology* 190 (août): 114651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114651>.
- Pitoli, Consuelo, Ying Wang, Eleonora Candi, Yufang Shi, Gerry Melino, et Ivano Amelio. 2019.** « P53-Mediated Tumor Suppression: DNA-Damage Response and Alternative Mechanisms ». *Cancers* 11 (12): 1983. <https://doi.org/10.3390/cancers11121983>.
- Ragni, Nicola, Simone Ferrero, Federico Prefumo, Barbara Muschiato, Franco Gorlero, Marina Gualco, et Ezio Fulcheri. 2005.** « The Association between P53 Expression, Stage and Histological Features in Endometrial Cancer ». *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 123 (1): 111-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.03.018>.
- Ramos-Vara, José A. 2017.** « Principles and Methods of Immunohistochemistry ». In *Drug Safety Evaluation*, édité par Jean-Charles Gautier, 1641:115-28. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7172-5_5.

Références

- Renaud, Marie-Claude, et Tien Le. 2016.** « Épidémiologie et Explorations Visant La Présence Soupçonnée d'un Cancer de l'endomètre ». *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 38 (12): S220-30. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.09.033>.
- Sando, Zacharie, Jovanny Tsuala Fouogue, Florent Ymele Fouelifack, Jeanne Hortence Fouedjio, Emile Telesphore Mboudou, et Jean Louis Oyono. 2014.** « Profil Des Cancers Gynécologiques et Mammaires à Yaoundé - Cameroun ». *Pan African Medical Journal* 17. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.28.3447>.
- Shabani, Naim, Christina Kuhn, Susanne Kunze, Sandra Schulze, Doris Mayr, Darius Dian, Andrea Gingelmaier, et al. 2007.** « Prognostic Significance of Oestrogen Receptor Alpha (ER α) and Beta (ER β), Progesterone Receptor A (PR-A) and B (PR-B) in Endometrial Carcinomas ». *European Journal of Cancer* 43 (16): 2434-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.08.014>.
- Shazly, Sherif, et Shannon K. Laughlin-Tommaso. 2020.** « Uterine Corpus Cancers ». In *Gynecology*, par Sherif Shazly et Shannon K. Laughlin-Tommaso, 453-88. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41128-2_17.
- Shivkumar, V. B., Manisha A. Atram, et Nitin M. Gangane. 2020.** « Expression of ER/PR Receptor, Her-2/Neu, Ki67 and P53 in Endometrial Carcinoma: Clinicopathological Implication and Prognostic Value ». *Indian Journal of Gynecologic Oncology* 18 (3): 87. <https://doi.org/10.1007/s40944-020-00436-1>.
- Soloyan, Hasmik, Roger E. De Filippo, et Sargis Sedrakyan. 2019.** « Tissue Engineering of the Reproductive System ». In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65850-6>.
- Soslow, Robert A., Carmen Tornos, Kay J. Park, Anais Malpica, Xavier Matias-Guiu, Esther Oliva, Vinita Parkash, Joseph Carlson, W. Glenn McCluggage, et C. Blake Gilks. 2019.** « Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice ». *International Journal of Gynecological Pathology* 38 (janvier): S64-74. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000518>.
- Soussi, T. 2000.** « cycle cellulaire et apoptose : le gène supresseur de tumeur p53 » 16 (4): 469-72.
- Stavropoulos, Aggelis, Michail Varras, Anastassios Philippou, Thivi Vasilakaki, Viktoria-Konstantina Varra, Fani-Niki Varra, Aikaterini Tsavari, Andreas Lazaris, et Michael Koutsilieris. 2020.** « Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor-1Ec in primary endometrial carcinoma: Association with

Références

- PTEN, p53 and survivin expression ». *Oncology Letters* 20 (6): 1-1. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12258>.
- Stavropoulos, Aggelis, Michail Varras, Thivi Vasilakaki, Viktoria-Konstantina Varra, Aikaterini Tsavari, Fani-Niki Varra, Aphrodite Nonni, Nikolaos Kavantzias, et Andreas Lazaris. 2019.** « Expression of p53 and PTEN in human primary endometrial carcinomas: Clinicopathological and immunohistochemical analysis and study of their concomitant expression ». *Oncology Letters*, mars. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10093>.
- Sullivan, Kelly D, Matthew D Galbraith, Zdenek Andrysik, et Joaquin M Espinosa. 2018.** « Mechanisms of Transcriptional Regulation by P53 ». *Cell Death & Differentiation* 25 (1): 133-43. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.174>.
- Taïeb, Sophie, Nathalie Rocourt, Fabrice Narducci, et Luc Ceugnart. 2012.** « Imagerie des cancers de l'endomètre ». *Bulletin du Cancer* 99 (1): 13-20. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1500>.
- Taylor, Clive R., et Richard J. Cote. 2015.** « Immunohistochemistry ». In *Encyclopedia of Cancer*, édité par Manfred Schwab, 1-6. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27841-9_2995-2.
- The Cancer Genome Atlas Research Network, et Douglas A. Levine. 2013.** « Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma ». *Nature* 497 (7447): 67-73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
- Uharček, Peter. 2008.** « Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma ». *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 34 (5): 776-83. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00796.x>.
- Urlick, Mary Ellen, et Daphne W. Bell. 2019.** « Clinical Actionability of Molecular Targets in Endometrial Cancer ». *Nature Reviews Cancer* 19 (9): 510-21. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0177-x>.
- Vandenput, Ingrid, Jone Trovik, Karin Leunen, Elisabeth Wik, Ingunn Stefansson, Lars Akslen, Philippe Moerman, Ignace Vergote, Helga Salvesen, et Frédéric Amant. 2011.** « Evolution in Endometrial Cancer: Evidence From an Immunohistochemical Study ». *International Journal of Gynecologic Cancer* 21 (2): 316-22. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31820575f5>.
- Vermij, Lisa, Vincent Smit, Remi Nout, et Tjalling Bosse. 2020.** « Incorporation of Molecular Characteristics into Endometrial Cancer Management ». *Histopathology* 76 (1): 52-63. <https://doi.org/10.1111/his.14015>.

Références

- Wang, Yiyang, Yue Wang, Jie Li, Janiel Cragun, Kenneth Hatch, Setsuko K Chambers, et Wenxin Zheng. 2013.** « Lynch Syndrome Related Endometrial Cancer: Clinical Significance beyond the Endometrium ». *Journal of Hematology & Oncology* 6 (1): 22. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-22>.
- Woods, Douglas B., et Karen H. Vousden. 2001.** « Regulation of P53 Function ». *Experimental Cell Research* 264 (1): 56-66. <https://doi.org/10.1006/excr.2000.5141>.
- Wortman, Bastiaan G., Remi A. Nout, Tjalling Bosse, et Carien L. Creutzberg. 2019.** « Selecting Adjuvant Treatment for Endometrial Carcinoma Using Molecular Risk Factors ». *Current Oncology Reports* 21 (9): 83. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0825-z>.
- Yamaguchi, Manako, Kosuke Yoshihara, Nozomi Yachida, Kazuaki Suda, Ryo Tamura, Tatsuya Ishiguro, et Takayuki Enomoto. 2021.** « The New Era of Three-Dimensional Histoarchitecture of the Human Endometrium ». *Journal of Personalized Medicine* 11 (8): 713. <https://doi.org/10.3390/jpm11080713>.
- Yanai, Hiroyuki. 2018.** « Heterogeneity of the Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma, According to the Histologic Subtype ». In *Pathology of Female Cancers: Precursor and Early-Stage Breast, Ovarian and Uterine Carcinomas*, édité par Takuya Moriya, 27-36. Singapore: Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8606-9_3.
- Yano, Mitsutake, Kozue Ito, Akira Yabuno, Naoki Ogane, Tomomi Katoh, Mariko Miyazawa, Masaki Miyazawa, Kosei Hasegawa, Hisashi Narahara, et Masanori Yasuda. 2019.** « Impact of TP53 Immunohistochemistry on the Histological Grading System for Endometrial Endometrioid Carcinoma ». *Modern Pathology* 32 (7): 1023-31. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0220-1>.
- Yen, Ting-Tai, Tian-Li Wang, Amanda N. Fader, Ie-Ming Shih, et Stéphanie Gaillard. 2020.** « Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer ». *International Journal of Gynecological Pathology* 39 (1): 26-35. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000585>.
- Zaccarini, François, Claire Sanson, Amandine Maulard, Stéphanie Scherier, Patricia Pautier, Alexandra Leary, Catherine Genestie, Cyrus Chargari, Philippe Morice, et Sébastien Gouy. 2021.** « Désescalade chirurgicale en oncologie gynécologique ». *Bulletin du Cancer* 108 (12): 1155-61. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.012>.
- Zheng, Wenxin, Oluwole Fadare, et Charles Matthew Quick. 2019.** « Endometrial Carcinogenesis ». In *Gynecologic and Obstetric Pathology, Volume 1*, édité par Wenxin Zheng, Oluwole Fadare, Charles Matthew Quick, Danhua Shen, et Donghui

Références

Guo, 409-24. Singapore: Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3016-2_16.

Zhou, Qin, Soobhug Rishikesh Singh, Soobhug Shalini Devi Tina, Jing Wena, Zhou Yiyi, et Mac Sandrie Mariella. 2018. «The Pathways in Endometrial Carcinogenesis and an Overview of its Histology, Grade and Stage». *Annals of Clinical and Laboratory Research* 06 (01). <https://doi.org/10.21767/2386-5180.1000231>.

Annexe I

- Epidémiologie du cancer de l'endomètre:

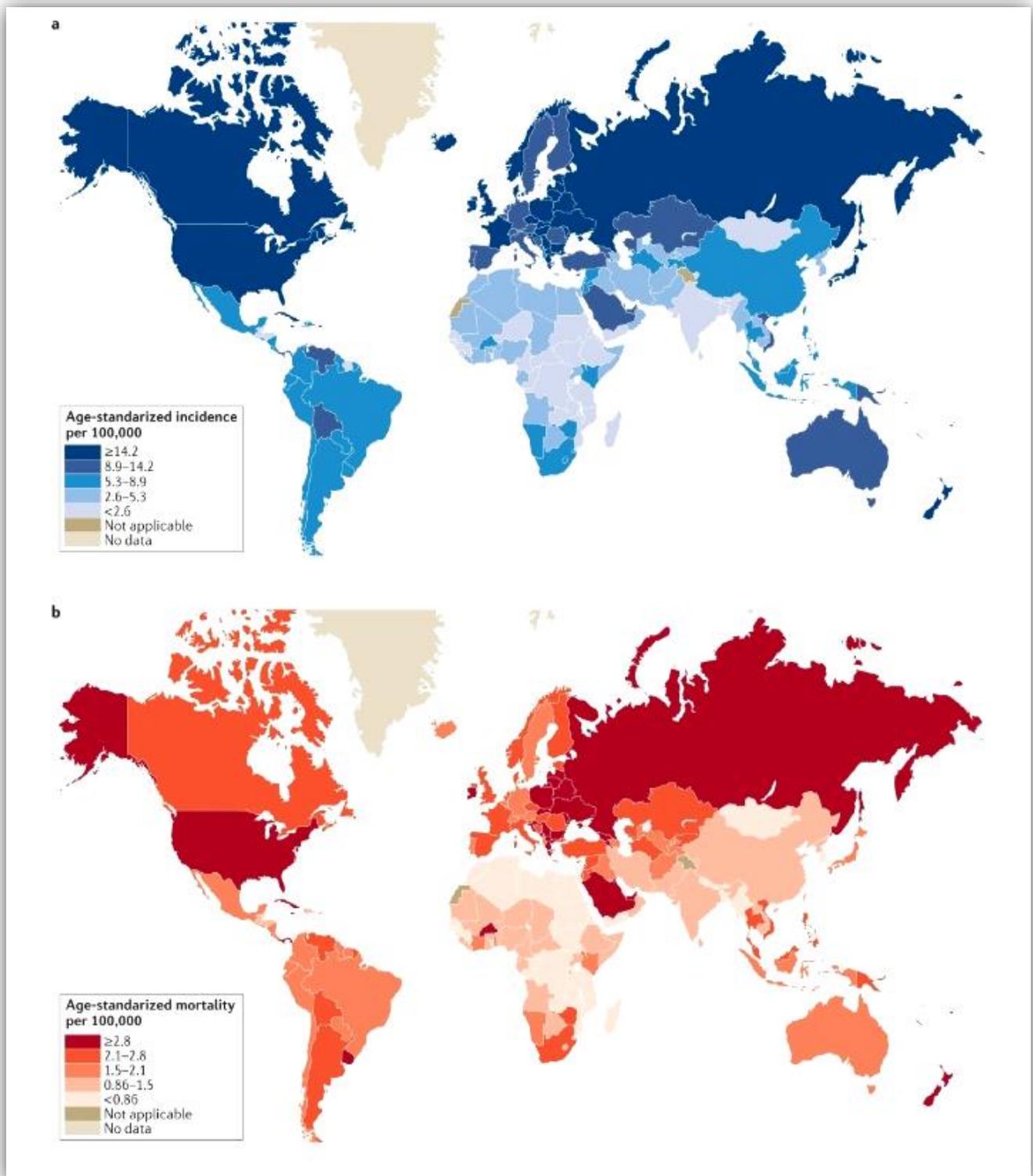


Figure 1: a) incidence mondiale des cancers du corps de l'utérus. b) Mortalité mondiale des cancers du corps de l'utérus. produit avec la permission de GlobocanRegistry, OMS.(Makker et al. 2021).

Annexe I

○ **Traitement :**

Tableau 1 : traitement selon le stade (Shazly et Laughlin-Tommaso 2020).

Étape	Cancer de l'endomètre de type 1	Cancer de l'endomètre de type 2
Stade I	Si le patient est candidat à la chirurgie	
	Stade IAG1 <i>S'il n'y a pas de désir de fertilité future</i> Hystérectomie totale – salpingo-ovariectomie bilatérale (TH-BSO) <i>Si la fertilité future est fortement souhaitée</i> Gestion de la préservation de la fertilité (voir plus tard)	Étape 1 (plutôt que IAG1) TH-BSO PLUS Radiothérapie postopératoire (curiethérapie vaginale, radiothérapie pelvienne externe ou les deux)
	Si le patient n'est pas candidat à la chirurgie	
	Radiothérapie (curiethérapie suivie d'une radiothérapie pelvienne externe)	
Stade II	Si le patient est candidat à la chirurgie	
	Hystérectomie radicale, BSO + curage/prélèvement ganglionnaire pelvien et para-aortique PLUS Radiothérapie (curiethérapie vaginale et radiothérapie	
		TH-BSO, prélèvement/dissection des ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques, omentectomie PLUS Chimiothérapie postopératoire (carboplatine et paclitaxel) et radiothérapie TH-BSO, omentectomie et biopsies péritonéales, dissections ganglionnaires pelviennes et para-aortiques et lavages pelviens

Annexe I

	pelvienne externe)	PLUS
	Si le patient n'est pas candidat à la chirurgie	Chimiothérapie
	Radiothérapie (radiation vaginale ou pelvienne externe)	postopératoire (carboplatine et paclitaxel), radiothérapie ou les deux
Stade III	Si la tumeur est résécable	TH-BSO, omentectomie et biopsies péritonéales, dissections ganglionnaires pelviennes et para-aortiques et lavages pelviens
	Hystérectomie (simple ou radicale), curage ganglionnaire pelvien et para-aortique, lavages pelviens, omentectomie	
	PLUS	PLUS
	Chimioradiothérapie postopératoire (radiothérapie pelvienne externe avec ou sans curiethérapie)	Chimiothérapie postopératoire, radiothérapie ou les deux
	Si la tumeur est inopérable	
	Chimio et/ou radiothérapie. Elle peut être suivie d'une intervention chirurgicale si la tumeur rétrécit et est réséquée	
Stade IV	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie : des doses élevées de progestatifs peuvent être utilisées chez les patients diagnostiqués avec des métastases à distance (si la tumeur est œstrogène, récepteur de la progestérone positif) • Chimiothérapie palliative : paclitaxel, doxorubicine et carboplatine ou cisplatine • Chirurgie palliative : TH-BSO peut être pratiqué pour prévenir les saignements excessifs • Radiothérapie palliative : elle peut être utilisée comme alternative à la chirurgie pour la même indication 	

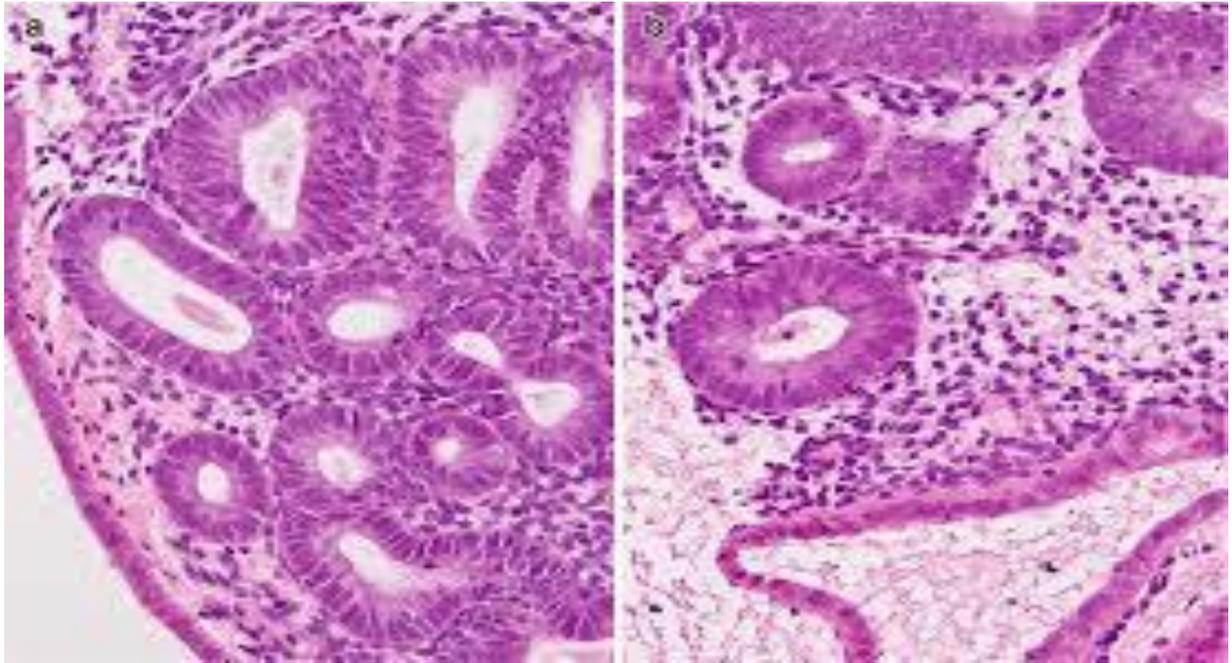


Figure 2:EAH/EIN. (a) : Les noyaux sont hypertrophiés, de forme ronde-ovale ou carrée hyperchromatique, à chromatine granuleuse. (b) : les caractéristiques cytologiques des glandes encombrées diffèrent de celles de la glande endométriale normale voisine (en bas). (Coloration HE, grossissement d'origine, a et b : 20×) (Maeda, Kawahara, et Norimatsu, 2022b).

❖ Les critères de diagnostic de Néoplasie intraépithéliale endométrioïde :

1. En termes d'architecture, le rapport entre la glande et le stroma dépasse 55% et les glandes individuelles présentent un degré sévère d'atypie cytologique.
2. La cytologie des lésions Néoplasie intraépithéliale endométrioïde est différente de celle de la muqueuse endométriale de fond (polymorphisme et perte de polarité)
3. La taille de la lésion est 1mm ou plus. (Maeda, Kawahara, et Norimatsu, 2022b).

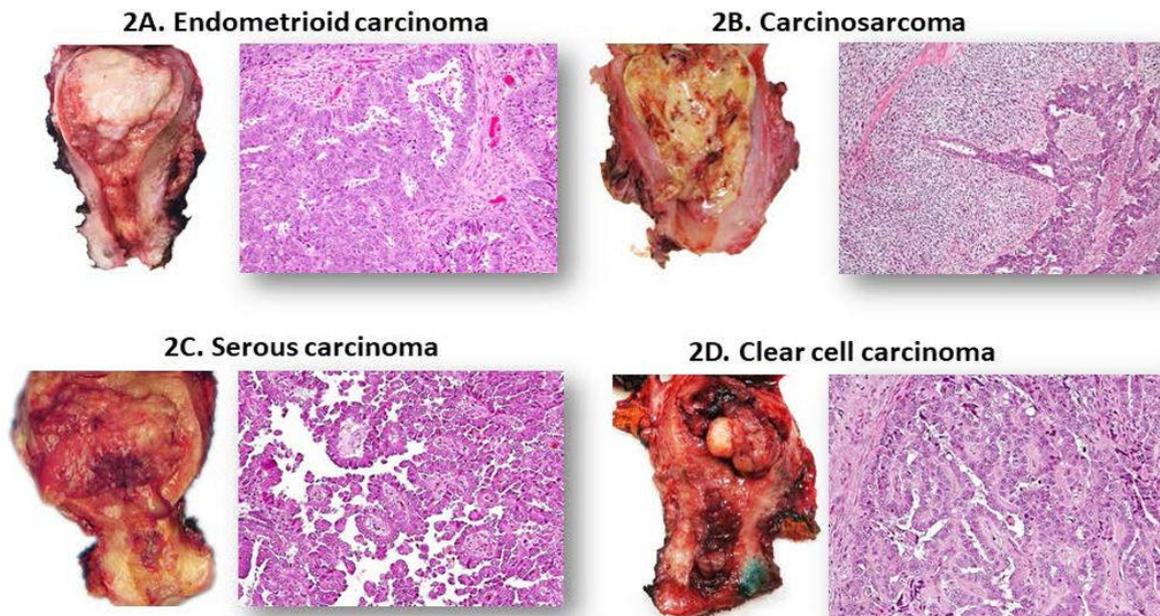


Figure 3: Aspects macroscopiques et microscopiques (coloration H&E) de différents types histologiques de carcinome de l'endomètre. 2A) Tumeur de type endométrioïde généralement présente avec des noyaux allongés et un certain degré de structures glandulaires ou villo-glandulaires. La différenciation glandulaire et le degré de composants cellulaires sont utilisés pour différencier les tumeurs endométrioïdes de bas grade et de haut grade. 2B) Le carcinosarcome a un mélange de composants épithéliaux et mésenchymateux malins. Macroscopiquement, le carcinosarcome présente des néoplasmes nécrotiques et hémorragiques qui occupent la cavité endométriale. Histologiquement, cette tumeur biphasique est composée d'éléments glandulaires épithéliaux malins et d'éléments de sarcome de haut grade indifférenciés. 2C) Le carcinome de type séreux est généralement caractérisé par une architecture papillaire à la fois histologiquement et grossièrement. 2D) Les cellules tumorales du carcinome à cellules claires sont remplies de glycogène et ont donc l'apparence d'être entourées d'un halo « clair » (Yen et al., 2020).

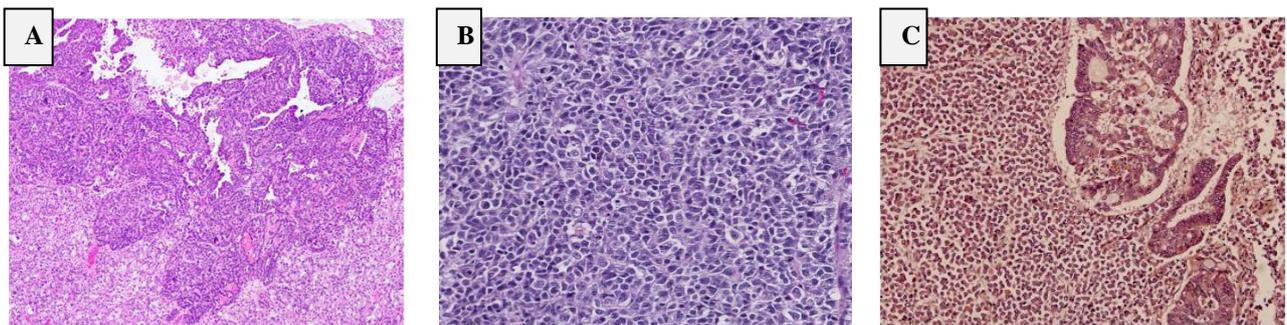


Figure 4: (A) Carcinome mixte séreux et à cellules claires (Murali et al., 2019). (B) Carcinome indifférencié (Carlson et Nastic, 2019). (C) Carcinome dédifférencié (Masood et Singh, 2021a).

Annexe I

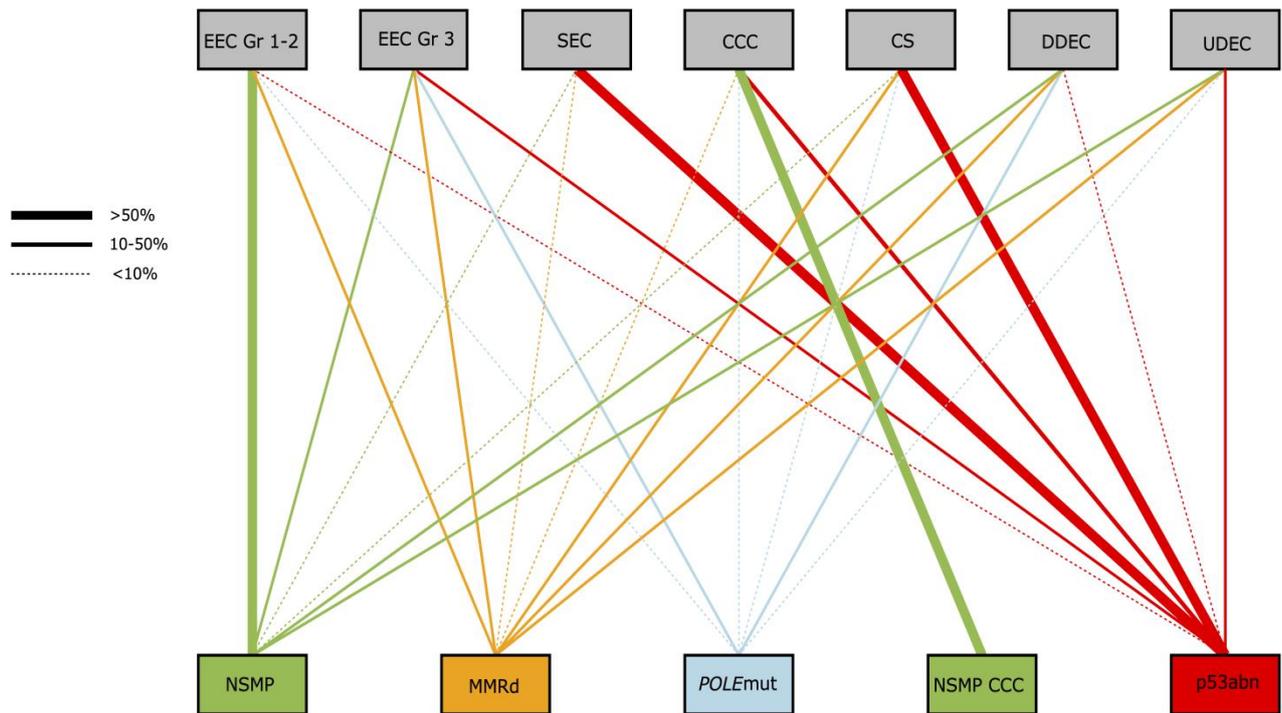


Figure 5: La relation entre l'histotype (rangée du haut) et le sous-type moléculaire (rangée du bas) dans le carcinome de l'endomètre. L'épaisseur de la ligne est en corrélation avec le pourcentage de tumeurs de chaque histotype qui sont du sous-type moléculaire correspondant. MMRd: réparation des mésappariements déficiente; NSMP: pas de profil moléculaire spécifique ; abn: anormal; mut: muté ; CEE: carcinome de l'endomètre endométrioïde ; CCC: carcinome à cellules claires; SIEC: carcinome endométrial séreux intraépithélial ; SEC: carcinome séreux de l'endomètre ; DDEC: carcinome endométrial dédifférencié ; UDEC: carcinome endométrial indifférencié ; CS: carcinosarcome ; GR: grade (Huvila et al., 2021).

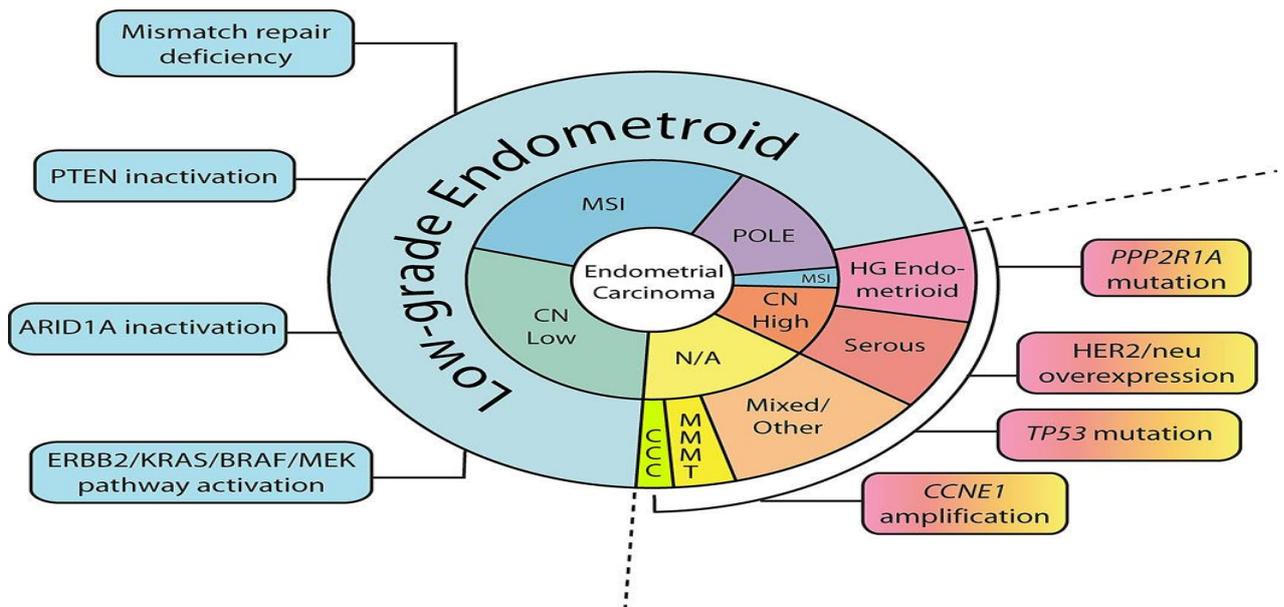


Figure 6 : Associations des classifications histologiques et TCGA dans le cancer de l'endomètre.

Le cercle extérieur montre les types histologiques de carcinome de l'endomètre. Le séromucineux est un type histologique rare et non représenté. Le cercle intérieur montre la classification moléculaire des tumeurs endométrioïdes et séreuses en fonction des sous-groupes identifiés dans le TCGA : groupe ultra-muté POLE, groupe hypermuté MSI, groupes à nombre de copies (CN) faible et élevé. Le TCGA n'a pas analysé le carcinome à cellules claires, le carcinosarcome ou les tumeurs mal différenciées. Les encadrés extérieurs énumèrent diverses voies de signalisation moléculaire altérées dans le cancer de l'endomètre. CCC, carcinome à cellules claires ; HG, de haute qualité ; LG, qualité inférieure ; MMT, tumeur mullérienne mixte maligne ; N/A, sans objet (Yen et al., 2020).

Annexe I

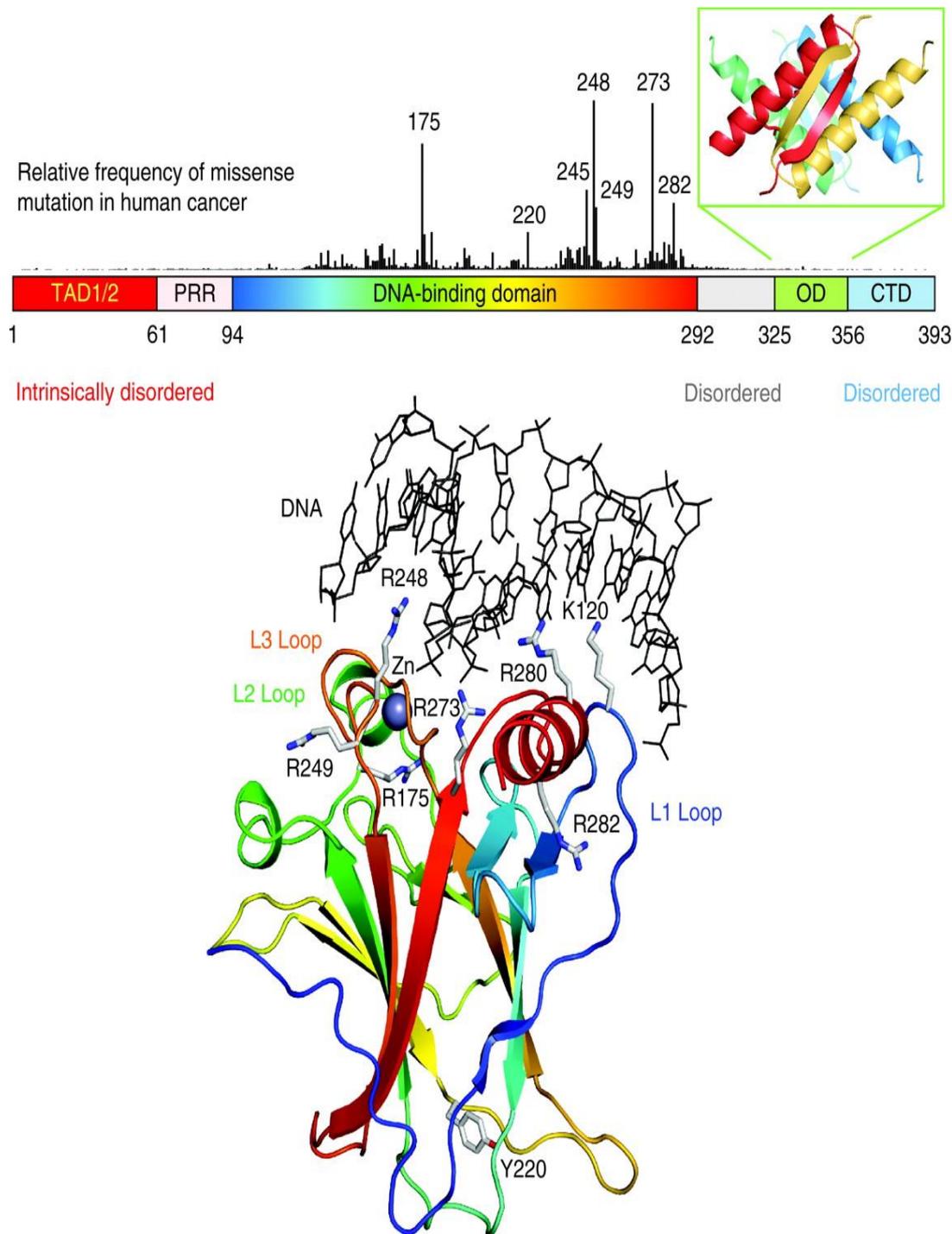


Figure 7: Structure de domaine de p53. p53 contient un domaine de transactivation amino-terminal déplié nativement (TAD), qui peut être subdivisé en sous-domaines TAD1 et TAD2, suivis d'une région riche en proline (PRR). Les domaines structurés de liaison à l'ADN et de tétramérisation (OD) sont reliés par un région de liaison flexible. De manière similaire à la région TAD, le domaine régulateur à l'extrémité carboxyle terminale (CTD) est également intrinsèquement désordonné. Les barres verticales indiquent la fréquence relative des mutations fausses dans cancer humain pour chaque résidu d'après la base de données sur les mutations TP53 de centre international de recherche sur le cancer (www-p53.iarc.fr) (Petitjean et al. 2007), montrant que la plupart des mutations cancéreuses sont situées dans le domaine de liaison à l'ADN. La structure du domaine de liaison à l'ADN (code PDB 1TSR) (Cho et coll. 1994) est représenté sous forme de ruban et coloré avec un gradient arc-en-ciel de l'extrémité amino (bleu) à l'extrémité carboxyle (rouge). Les Sites de mutations des points chauds du cancer et les contacts essentiel de l'ADN sont représentés sous forme de modèles de bâtonnets. Certaines parties de la figure ont été adaptées de Joerger et Fersht (2008), (Joerger et Fersht, 2010).

La protéine p53 :

3. La régulation de p53 par la protéine mdm2 :

Il a récemment été démontré qu'un produit protéique de l'oncogène mdm-2 (p90) s'associe à la protéine codée par le gène suppresseur de tumeur TP53. Le gène mdm-2 a été identifié à l'origine comme un gène amplifié dans une lignée cellulaire Balb/c 3T3 spontanément transformée (3T3DM). Des anticorps polyclonaux et monoclonaux ont été générés contre la protéine mdm-2 murine et humaine. Ces anticorps ont détecté la protéine mdm-2 p90 et au moins quatre polypeptides supplémentaires (p85, p76, p74, p58-p57) dans des cellules cultivées. Ces protéines supplémentaires peuvent provenir de différentes formes d'ARNm épissés du gène mdm-2 ou de modifications post-traductionnelles de la protéine mdm-2. Les anticorps monoclonaux distinguaient au moins trois ensembles de protéines mdm-2 avec des combinaisons distinctes d'épitopes (p90 et p85 ; p76 et p74 ; p58-57). Une ou deux de ces protéines forment un complexe avec la protéine p53 (p90, p58). Ces protéines mdm-2 se sont avérées surexprimées dans les cellules 3T3DM et un sous-ensemble de ces protéines a été complexé avec p53. Dans les cellules 3T3DM, p90, comme p53, avait une courte demi-vie d'environ 20 min et était localisée dans le noyau cellulaire. Dans les cellules au repos stimulées avec les taux sériques de p90 et les taux du complexe p90/p53 ont augmenté à la fin de la phase G1 du cycle cellulaire. La protéine p90 mdm-2 pourrait réguler l'activité de p53 à la fin de la phase G1 du cycle cellulaire. Ces protéines mdm-2 se sont avérées surexprimées dans les cellules 3T3DM et un sous-ensemble de ces protéines a été complexé avec p53. Dans les cellules 3T3DM, p90, comme p53, avait une courte demi-vie d'environ 20 min et était localisée dans le noyau cellulaire. Dans les cellules au repos stimulées avec les taux sériques de p90 et les taux du complexe p90/p53 ont augmenté à la fin de la phase G1 du cycle cellulaire. La protéine p90 mdm-2 pourrait réguler l'activité de p53 à la fin de la phase G1 du cycle cellulaire (Olson et al., 1993).

4. Technique histologique :

Les étapes de la technique histologique :

- 1- prélèvement
- 2- fixation
- 3- déshydratation
- 4- inclusion – enrobage

Annexe I

5- microtomie(étalement / collage / séchage)

6- coloration

7- observations

La première étape de ce processus est

Le prélèvement : consiste à obtenir un échantillon de tissu découpé à partir d'un organe lors d'une endoscopie ou d'une intervention chirurgicale. on inclut les prélèvements dans une casquette d'inclusion en plastique qui porte le numéro d'enregistrement du patient , et pour continuer la manipulation et conserver ces tissus prélevés dans un état proche de vivant, on parle de la fixation .

La fixation : on fixe le prélèvement tout de suite après son exérèse, à l'aide d'une substance chimique qui s'appelle le formol ou para formaldéhyde à des concentrations bien déterminées. La durée de la fixation varie selon la taille des fragments (vitesse de pénétration : 1mm par heure). Son intérêt est d'immobiliser les constituants tissulaires et cellulaires, les préserver de l'autolyse et les conserver dans le temps à un état proche de vivant.

La déshydratation : est très importante car l'étape d'inclusion qui suit, se fait avec de la paraffine liquide qui est hydrophobe et ne pourra pas pénétrer dans ce prélèvement vu qu'il contient le formol qui est aqueux, et n'est pas admissible à la paraffine. Lors de la déshydratation, on va remplacer le formol dans ce prélèvement par des bains successifs d'alcool de concentrations croissantes puis dans le solvant tel que le xylène / toluène (miscible), car le formol n'est pas miscible à la paraffine. A ce stade, le prélèvement devient transparent, c'est la clarification.

L'Inclusion : on va enrober les prélèvements dans la paraffine c'est qu'on l'appelle la phase d'inclusion qui est réalisé dans l'automate. A la fin de l'étape d'inclusion, les prélèvements sont plongés dans des bains de paraffine liquide, qui occuperait tous les espaces vides dans les tissus. Puis les prélèvements sont déposés dans un moule, en refroidissant la paraffine formera un bloc dans lequel l'échantillon des tissus est inclus. **C'est la phase d'enrobage.**

La microtomie : On va utiliser un microtome qui va avancer le bloc sur un rasoir, et il va nous donner des coupes mesurant environ de 5 micromètre. Les fins rubans des coupes réalisées sont ensuite déposés sur des lames en verre puis séchées afin de les adhérer. C'est le

Annexe I

collage : à une température de 45°, pendant 15min. on va les chauffer sur une plaque chauffante pour que la paraffine colle à la lame pour passer à la coloration c'est : **le séchage**.

La coloration : La coloration est délicate car les colorants ne sont pas miscibles à la paraffine. On va effectuer les étapes que l'on a faites mais de sens contraire. On fait un déparaffinage : on passe les lames dans des bains de toluène ou de xylène afin de dissoudre la paraffine, ensuite on va les réhydrater dans les bains d'alcool de 100° à 70° vers 50° décroissant cette fois. Les lames sont maintenant prêtes à la **coloration**.

Les coupes sont naturellement mal visibles, c'est pourquoi on utilise pour l'étude histologique des colorants qui permettent leurs observations au microscope, donc on utilise l'hématoxyline et l'éosine ou HES :

6. L'hématéine : colore les noyaux en violet (les acides nucléiques).
7. L'éosine : colore le cytoplasme en rose (les protéines)
8. Le safran : colore les fibres de collagènes en jaune.

La dernière étape de la préparation des lames est **le montage** : lorsque le tissu a été coloré, il faut le protéger par l'apposition d'une résine synthétique et d'une lamelle qui devrait le recouvrir pour permettre la conservation des lames et de les observer au microscope sans risque de détruire le tissu.

L'observation : les lames histologiques sont prêtes à être observées au microscope optique.

○ **Technique immunohistochimie :**

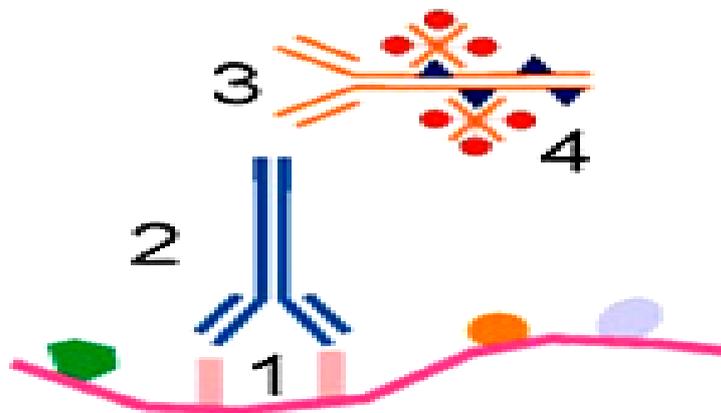
Définition de la technique immunohistochimie :

L'immunohistochimie est une technique qui permet de mettre en évidence des protéines (qu'elles soient des protéines cytoplasmique, nucléaire ou membranaire) dans un tissu grâce à des anticorps spécifiques dirigés contre ces protéines.

Principe :

Le principe de l'immunohistochimie existe depuis les années 1930, mais ce n'est qu'en 1941 que la première étude de l'immunohistochimie a été rapportée (**Kaliyappan et al., 2012**). L'immunohistochimie combine les principes de l'immunologie avec l'histochimie et implique deux étapes fondamentales : premièrement, un anticorps se lie à son antigène cible spécifique à l'emplacement cellulaire dans l'échantillon de tissu. La liaison antigène-anticorps est ensuite détectée par des techniques de marquage (**Taylor et Cote, 2015**) (figure7).L'avantage unique de l'IHC par rapport aux autres méthodes de détection de protéines est la capacité de corrélérer la présence d'un antigène avec son emplacement dans un tissu ou une cellule. Ceci est très important pour l'étude du fonctionnement cellulaire dans les tissus normaux et pathologiques (**Ramos-Vara, 2017**).

Immunohistochimie



- 1 = Antigène
- 2 = Anticorps primaire
- 3 = Anticorps secondaire couplé au complexe avidine-biotine-peroxydase
- 4 = Révélation par substrat de la peroxydase

*Figure 8: Principe général de l'immunohistochimie. L'antigène (1) est reconnu par un anticorps primaire (2), lui-même reconnu par un anticorps secondaire (3) couplé à un fluorochrome. Ce fluorochrome (complexe avidine-biotine-peroxydase) est révélé par un substrat de la peroxydase (4) (**Hamard et al., 2018**)*

Materiel non biologique :



Microtome



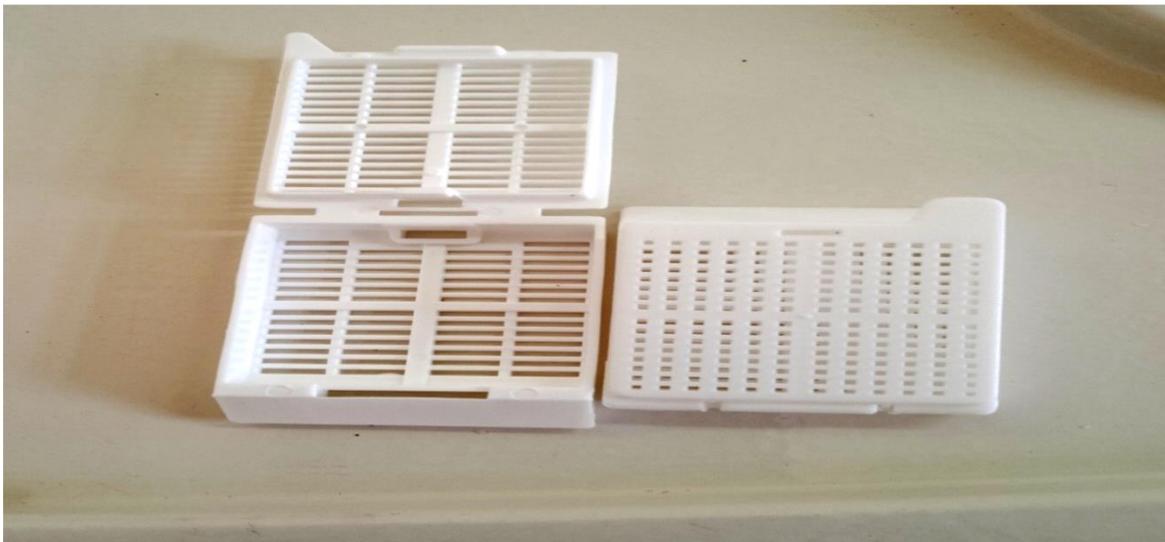
Bain-marie



Microscope multi-têtes



Etuve



Cassette en plastique

Annexe II



DAKO Pen



Chambre humide



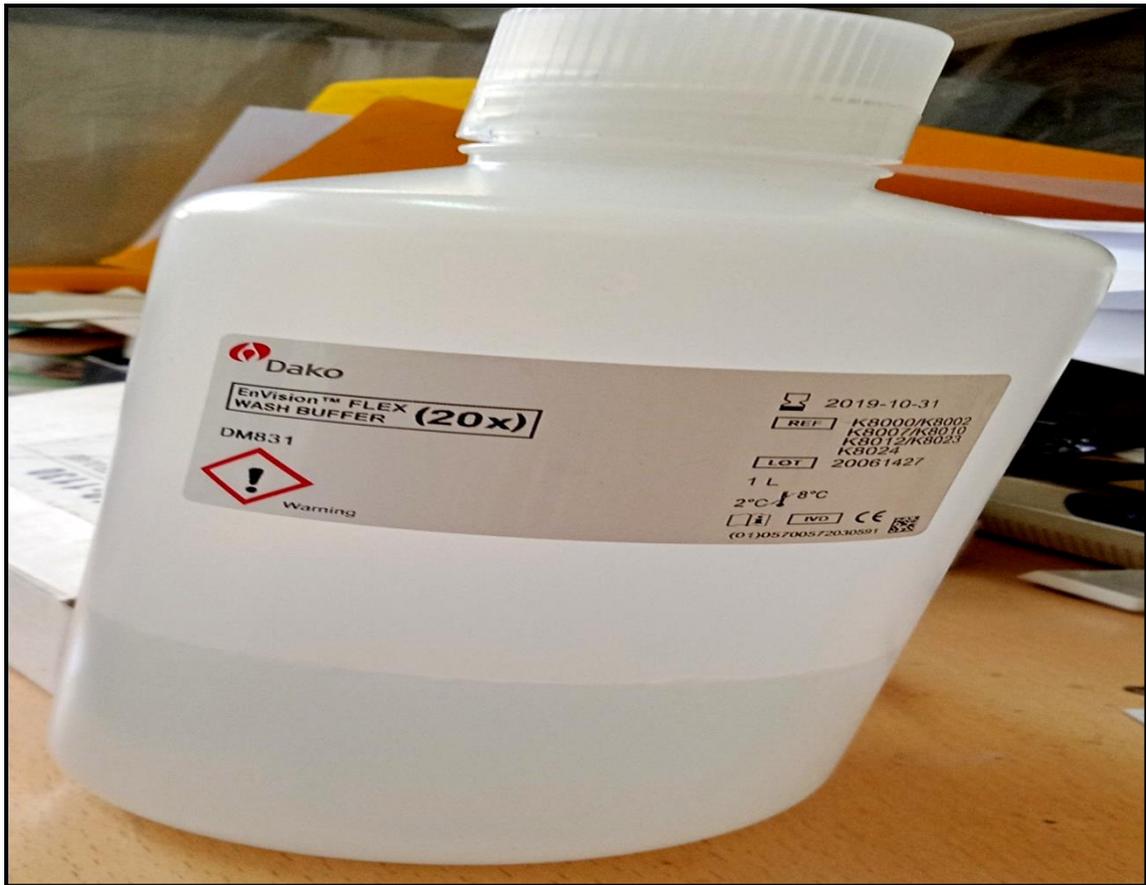
Appareil d'inclusion de paraffine



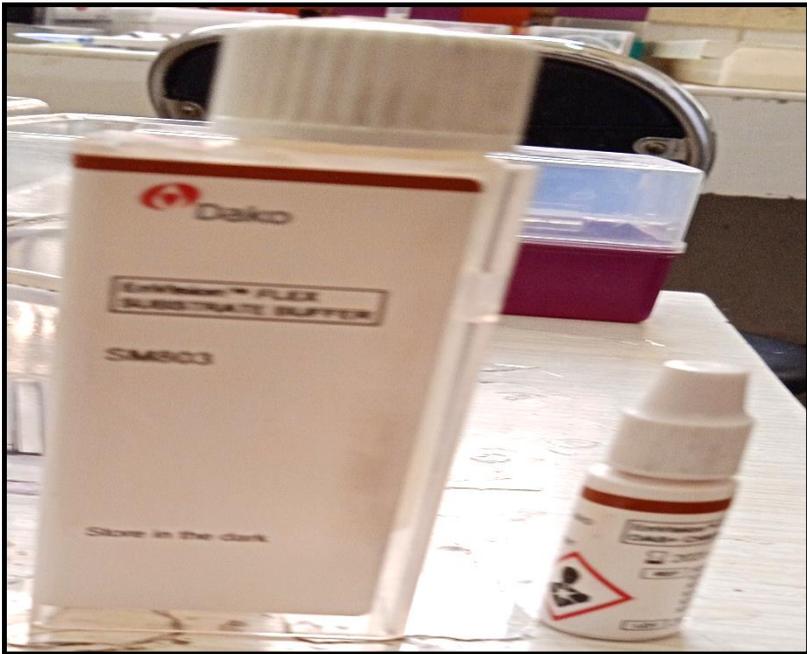
Appareil de coloration hématoxyline-éosine



Appareil de déshydratation



PBS



Daminobenzidine (DAB) (chromogène + substra)

Annexe II

Autresmatériel:

- Lames salanisées
- lames et lamelles
- Bécher
- Cuve de coloration et de rinçage
- Pipette

Matériels Biologique



Pièce d'hystérectomie de l'utérus (cancer de l'endomètre)

(Photo originale)