

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

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

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

Option :

Biologie Moléculaire et cellulaire

Thème

Profil immunohistochimique des protéines MSI dans les carcinomes de l'endomètre d'une série du CPMC

Présenté par :

*Bouzerd Moussa

*Maddi Nesrine

Date de soutenance :

12/07/2022

Devant le jury

Mr BENYAHIA N

MCA/USDB1

Président

Mme CHALAL N

MCB/USDB1

Examinatrice

Mme BENAHMED M

MCA/CPMC

Promotrice

Promotion : 2021-2022



Remerciements



Je suis agréable aujourd'hui de rendre hommage et d'exprimer mon remerciement au Dieu tout puissant de m'avoir donné la force et la volonté d'achever cet ouvrage.

J'adresse toute ma gratitude et je vise mes remerciements à mon promotrice MARYAM BENHMAD pour tout ce que vous avez légué ces années merci pour le savoir pour la rigueur, et surtout pour m'avoir transmis votre expérience et d'avoir accepté de diriger ce travail, pour ses encouragements, son assistance sa disponibilité et ses avis éclairés tout au long de mon projet.

Je dois également exprimer ma gratitude aux membres de jury :

-Monsieur BEN YAHIA. Docteur a la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'univers à l'université SAAD DAHLEB BLIDA, pour nous avoir fait l'honneur de presider le jury de cette mémoire.

-Madame CHALAL. Docteur a la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'univers à l'université SAAD DAHLEB BLIDA, pour nous avoir fait l'honneur d'acceptée d'examiner ce travail.



Dédicaces



Je remercie également tous nos enseignants pour tout le savoir qu'ils ont pu nous transmettre durant ces années.

*Du plus profonde de mon cœur je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers:
À ma chère AMIRATE HASSINA, Tes conseils m'ont suivi et m'ont permis
d'atteindre le but du chemin. Sois fier de moi aujourd'hui et vois à travers cet
ouvrage mon amour
sincère et ma profonde gratitude.*

*À mon père, je ne pourrais te rendre ce que tu as fait pour moi. Si je suis arrivée
là, c'est bien grâce à toi. Que dieu te donne longue vie et te protège.*

*À ma tendre sœur Amira La généreuse, au cœur d'or, je souhaite simplement
que Dieu nous accorde une longue vie et une bonne santé pour que nous
puissions cheminer ensemble sur la route du destin avec amour, sincérité,
respect mutuel, solidarité, comme nous l'ont enseigné nos parents.*



*À toute ma famille, mes cousins ILYES, ABEDRAHIME, MOCHAREF Vous
étiez toujours à mes côtés que dieu vous garde pour moi. Au PR. Abdelkader
Que je remercie énormément pour son soutien moral, et ses précieux conseils,
d'être à mes côtés que dieu lui donne une loine vie.*

Je dédie cette thèse ... 

DEDICASE

Aux etres plus chères du monde

<<Papa et Maman>>

Ce travail est dédié en témoignage de leur amour

Mes chers parents qui sont toujours dans mon cœur, qui ont consacré leur vie pour mon éducation et ma réussite, qui m'ont encouragé dans les moments les plus difficiles.

<< que dieu vous donne la santé et langue vie>>

A mes sœurs :

<Fadila> <Hassina>

A mes frères :

<Soufien> <Djamel> <Moured>

A mes amis

<Zedkeria> <Mohamed. ch> <Hmida. bo> <Sohaib. ab> <Hamza. ze> <Sifeddine Barika>

<AYMEN BAROUCHI> <My tween>

A tous mes collegues de l'université saad dahleb blida

Sinceres reconnaissances.

MOUSSA



Résumés



Resumé :

Chaque année, le cancer de l'endomètre se développe chez environ 142 000 femmes dans le monde. La courbe d'incidence par âge typique pour le cancer de l'endomètre montre que la plupart des cas sont diagnostiqués après la ménopause, avec la plus forte incidence vers la septième décennie de vie.

La base la plus commune pour identifier le risque de récurrence consiste à classer les cancers de l'endomètre en deux types, le cancer endométrioïde est associé à une histologie endométriale à faible stade et de faible grade il est associé à un bon pronostic. Le cancer non endométrioïde à un mauvais pronostic, il est caractérisé par une histologie à un haut grade.

Les facteurs de risque associés au développement de l'adénocarcinome incluent l'obésité, les anomalies menstruelles, le diabète, l'hypertension, l'irradiation pelvienne antérieure.

Le carcinome de l'endomètre survient au spectre étroit dans le cadre des tumeurs MSI (l'instabilité microsatellitaire se traduit par une modification de la longueur des séquences répétées codante dites *Microsatellites*).

dans notre travail, nous avons approuvé l'identification du statut MSS et MSI dans toutes les malades atteintes de carcinome de l'endomètre.

les mutations des protéines de systèmes MMR sont beaucoup plus fréquentes dans les Carcinomes endométrioïdes que Carcinomes non endométrioïdes et constituent la marque de ce type histologique.

Mots clés: cancer de l'endomètre, instabilité microsatellitaire le système MMR, MSH6,MSH2, MLH1,PMS2

Abstract :

Each year, endometrial cancer develops in approximately 142,000 women worldwide. The typical age-specific incidence curve for endometrial cancer shows that most cases are diagnosed after menopause, with the highest incidence around the seventh decade of life.

The most common basis for identifying the risk of recurrence is to classify endometrial cancers into two subclasses, The endometrioid type is responsible for the majority of cases and is associated with low-stage and low-grade endometrial histology it is associated with a good prognosis. The non-endometrioid type has a poor prognosis and is characterized by high-grade histology.

Risk factors associated with the development of adenocarcinoma include obesity, menstrual abnormalities, diabetes, hypertension, previous pelvic irradiation.

ملخص :

يتطور سرطان بطانة الرحم في حوالي 142000 امرأة في جميع أنحاء العالم كل عام. يُظهر منحني الإصابة النموذجي لسرطان بطانة الرحم حسب العمر أن معظم الحالات يتم تشخيصها بعد انقطاع الطمث، مع أعلى معدل حدوث في العقد السابع من العمر. تقسر ظهور الأعراض في بداية الدورة سبب وجود معظم النساء المصابات بسرطان بطانة الرحم في المراحل الأولى من المرض.

الأساس الأكثر شيوعًا لتحديد خطر التكرار هو تصنيف سرطانات بطانة الرحم إلى فئتين فرعيتين، نوع بطانة الرحم مسؤول عن غالبية الحالات ويرتبط بأنسجة بطانة الرحم منخفضة المرحلة ومنخفضة الدرجة مرتبطة بتنبؤ جيد. النوع غير البطاني الرحمي لديه تشخيص ضعيف، ويتميز بأنسجة عالية الدرجة

تشمل عوامل الخطر المرتبطة بتطور سرطان الغدة السمّنة، وتشوهات الدورة الشهرية، والسكري، وارتفاع ضغط الدم، وتشجيع الحوض الأمامي.

Liste des figures :

Figure 1 : Anatomie de l'endomètre.....	4
Figure 2 : Histologie de l'endomètre.....	5
Figure 3 : Endomètre normal et adénocarcinome de type 1.....	9
Figure 4 : L'hyperplasie avec atypies.....	10
Figure 5 : Histologie de carcinome de l'endomètre.....	10
Figure 6 : Aspects macroscopique et microscopique Carcinome séreux.....	12
Figure 7 : Aspects macroscopique et microscopique Carcinome à cellules claire.....	12
Figure 8 : Associations des classifications histologiques et la classification moléculaire selon le projet TCGA dans le cancer de l'endomètre.....	14
Figure 9 : Algorithm ProMise.....	15
Figure 10 : Fonctions et effets potentiels des microsatellites.....	16
Figure 11 : Fonctionnement du système de réparation MMR.....	18
Figure 12 : Protéine MLH1 (MutL Homolog 1).....	19
Figure 13 : MSH2 (MutS Homolog 2).....	19
Figure 14 : MSH6 (MutS Homolog 6).....	19
Figure 15 : PMS2 (Post Meiotic ségrégation increased 2).....	20
Figure 16 : Les microsatellites dans le génome.....	21
Figure 17 : Pathway mutateur de l'instabilité des microsatellite MSI.....	24
Figure 18 : Modèle proposé de progression tumorale MSI.....	25
Figure 19 : Technique de l'immunohistochimie IHC.....	30
Figure 20 : Les différentes étapes de la technique immunohistochemique.....	32
Figure 21 : Répartition de nos patientes en fonction de l'âge.....	34
Figure 22 : Répartition de nos patientes en fonction de type de prélèvement.....	35
Figure 23 : Pièce l'hystérectomie et annexectomie bilatérale.....	35

Figure 24 : Répartition de nos patients atteints selon les types histologiques.....	36
Figure 25 : Répartition de nos patientes selon le grade tumoral.....	37
Figure 26 : Répartition de nos patients selon Les déférents stades tumorale.....	38
Figure 27 : Répartition de nos patientes en fonction de l'infiltration myométriale.....	38
Figure 28 : Répartition en fonction de type Histologique en fonction de l'Age.....	39
Figure 29 : Répartition de nos patientes en fonction de Type Histologique.....	39
Figure 30 : Répartition de nos patientes en fonction du grade.....	40
Figure 31 : Répartition de nos patientes en fonction de l'expression des protéines MSI.....	40
Figure 32 : Répartition en fonction de perte de l'expression des protéines MSI.....	41
Figure 33 : Répartition en fonction d'une perte associée des protéines MSI.....	41
Figure 34 : Répartition de nos patientes en fonction de perte d'une seule protéine.....	42
Figure 35 : Aspect d'un endomètre normal de femme ménopausée HE (Gx10).....	42
Figure 36 : Carcinome de l'endomètre infiltrant le myomètre. La tumeur s'organise en structures glandulaires (flèche) HE (Gx10).....	43
Figure 37 : Carcinome endométrioïde de grade G2. A : HE (Gx10).....	43
Figure 38 : Carcinome endométrioïde avec perte d'expression des protéines MMR A: HE (Gx10).....	44
Figure 39 : Carcinome papillaire séreux de l'endomètre avec conservation de l'expression des protéines MMR. A: HE (Gx10).....	45
Figure 40 : Carcinome endométrioïde de grade G1 avec perte d'expression de MLH1 HE (Gx10) A.....	46
Figure 41 : Carcinome à cellules claires de l'endomètre avec perte d'expression de MSH 2, MSH6 et PMS2 A: HE(Gx40).....	47
Figure 42 : Carcinome endométrioïde de grade G3. A (HE, Gx10).....	48

Liste des tableaux :

Tableau I : Répartition de nos patientes en fonction de type prélèvement.....34

Tableau II : Répartition de nos patientes atteintes selon les types histologiques.....36

Tableau III : Les différents stades tumorale dans notre série.....37



Liste des Abréviations



Liste des abréviations :

AC : anticorps

CE : Carcinome de l'endomètre

CIMP : CPG Island Methylator Phenotype

CPG : Cytosine Phosphate Guanine

CS : CarcinoSarcome

DAB : Diaminobenzidine

EXO 1 : Exonuclease 1

HNPCC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal .

IHC : Immunohistochimie

LS : Lynch Syndrome, syndrome de Lynch

MLH 1 : Mut L Homologue 1

MMR : ADN Mismatch Repair

MSH 2 : Mut S Homologue 2

MSH 6 : Mut S Homologue 6

MSI : Instabilité Micro Satellitaire

MSS : MicroSatellite Stable

MUTS : Mismatch ADN Repair proteine

NSMP : Non Spécifique Moléculaire Profile

OMS : Organisation Mondiale De La Santé

PBS : Tampon Phosphate Salin

PMS 2 : Post Meiotic Segregation Increased 2

ProMise:Proactive Molecular risk classification tool for Endometrial cancers)

RTH : Rapport Taille/Hanch

TBS : Tris Buffer Saline

TCGA : Cancer Genome Atlas

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TRS : Target Restineval Solution (tampon de citrate dilué dans l'eau distillée)

PLAN :

Sommaire.....	
Résumé.....	
Abstract.....	
Liste des figures.....	
Liste des abbreviations.....	
Introduction.....	1
Revue Bibliographie.....	3
Chapitre 1 : Cancer de l'endomètre.....	4
I. Rappel Anatomique et Histologique.....	4
II. Epidémiologie.....	5
2.1. Incidence et mortalité.....	5
2.2. Age.....	6
III. Facteur de risque.....	6
3.1 Facteurs liés à l'état general de patients.....	6
3.2. Facteurs hormonaux.....	7
IV. Pathogenèse du cancer de l'endomètre.....	8
4.1. La Voie Classique hormonodépendante.....	8
4.2. La Voie non hormonodépendante.....	9
4.3. L'hyperplasie avec atypie.....	10
V. Anatomie pathologique.....	10
5.1. Classification histologique des carcinomes de l'endomètre (OMS).....	10
5.1.3. Autres formes rares.....	13
5.2. Classifications moléculaire des carcinomes endométriaux.....	13

5.3. Algorithm Pro Mise.....	15
Chapitre 2 : MSI et Cancer de l'endomètre.....	17
I. Historique et définition du phénotype MSI.....	17
II. Les microsatellites des génomes: leur effet et leur potentiel.....	17
III. Les Rôles du système MMR.....	17
IV. Les protéines dMMR.....	20
V. Oncogénèse endométriale et MSI.....	21
5.1. Les anomalies génétiques.....	21
5.2. Caractérisation des événements génétiques conduisant à la transformation des cellules déficientes en MMR dans le carcinome endométrioïde de l'endomètre.....	23
5.3. Voie de signalisation.....	24
5.4. Autres voies de signalisation.....	25
Chapitre 3 : Matériels et méthodes.....	28
Objectif.....	28
I. Type et période d'étude.....	28
1. Critères d'inclusion.....	28
2. Gestion des données.....	28
II. Matérielles.....	29
1. Matériel biologique.....	29
2. Matériel non biologique.....	29
III. Les étapes de l'étude histologique ou Phase préanalytique.....	30
IV. Étude immunohistochemique.....	31
Mode opératoire.....	31
Chapitre 4 : Résultats.....	35
1. Étude épidémiologique.....	35

2. Compte rendu anatomopathologique.....	35
2.1. Type de prélèvement.....	35
2.2. Le résultat de la piece opératoire a mis enévidence.....	36
2.3. Distribution de Phenotype MSI.....	40
3. Iconographie.....	43
Discussions	51
Conclusion	
Références	
Annexes	



Introduction



Introduction :

Le cancer de l'endomètre est la tumeur gynécologique la plus fréquente dans les pays développés. C'est le 4^e plus fréquent des cancers de la femme après le cancer du sein, du col utérin et de l'ovaire. En 2012, environ 100.000 nouveaux cas ont été diagnostiqués avec une incidence de 13,6 pour 1.000.000 femmes (**Lucas., 2018**).

Plus de 90% des cancers de l'endomètre surviennent chez des femmes de plus de 50 ans avec un âge médian au diagnostic de 63 ans. Cependant, dans 4% des cas, il survient chez des femmes de moins de 40 ans qui souhaitent conserver leur fertilité (**Belhaddad., 2019**).

Parmi les facteurs de risque de cancer de l'endomètre, on retrouve l'hyperoestrogénie, le diabète, la nulliparité, l'obésité, le traitement hormonal aux œstrogènes ou par tamoxifène, l'HTA, l'âge avancée, le syndrome (HNPCC/LYNCH) (**Giovannucci et al., 2010**).

Il existe deux catégories de cancers de l'endomètre : les tumeurs liées aux œstrogènes dites de type 1 (environ 80% des cas), et celles qui ne sont pas liées aux œstrogènes ou de type 2. Le type 1 inclue les adénocarcinomes qui se développent lentement, dont les mutations les plus courantes incluent PTEN, KRAS. Le type 2 regroupe les carcinomes séreux, mucineux et à cellules claires, dont les mutations les plus courantes incluent TP53, HER2, P16. (**Raphaël et Romain., 2018**).

Le dysfonctionnement de système MMR constituent les éléments clés conduisant à l'expertise oncogénétique du cancer de l'endomètre le plus souvent dans les stades précoces de la progression tumorale, mais quel est la cause majeure de cette déficience?

Ces cancers MSI sont majoritairement de type endométrioïde ; ils sont associés à un âge jeune et à un indice de masse corporelle très élevé (**Zighelboim et al., 2007**).

Les carcinomes de l'endomètre MSI issus d'une mutation germinale sont associés à un âge plus jeune par rapport aux tumeurs sporadiques, et s'accompagnent de stades plus avancés et de tumeurs de haut grade. La valeur pronostique de MSI dans les cancers de l'endomètre reste controversée (**Coulibaly., 2020**).

Revue bibliographique

Chapitre 1 : Cancer de l'endomètre

I. Rappels Anatomique et Histologique

L'utérus, aussi appelé matrice, est un organe musculaire creux médian (7 cm de long, 4 cm de large, légèrement aplati d'avant en arrière), composé d'une portion dilatée : le corps, dont la partie supérieure forme le fond et d'une partie cylindrique (l'isthme) en continuité avec le col qui s'ouvre dans le vagin. Le col est centré par le canal cervical. (Sureau., 1986).

La paroi utérine, relativement épaisse, est constituée de trois tuniques : une muqueuse appelée endomètre, une musculuse portant le nom de myomètre et une séreuse au niveau du corps et une adventice au niveau du col. (Amant et al., 2005; Gérard et al., 2016). **Figure 1**

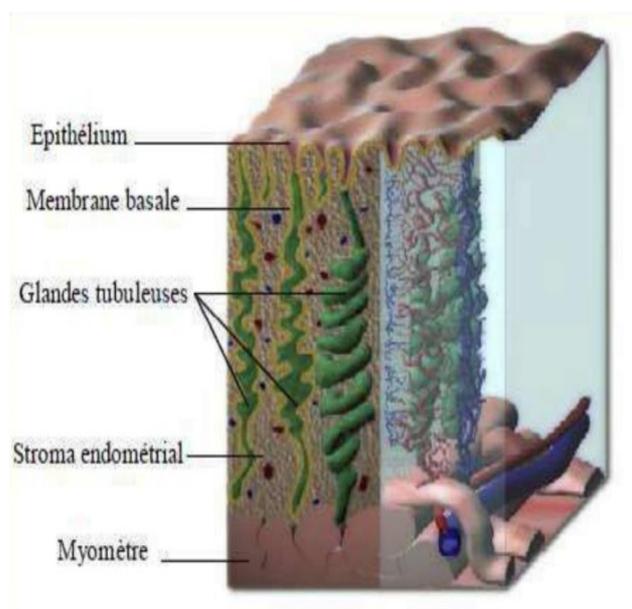


Figure 1 : Anatomie de l'endomètre (Coulibaly., 2020)

L'endomètre est la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus. Elle se compose d'un épithélium prismatique unistratifié avec ou sans cils (selon la période du cycle menstruel), de sa lame basale, des glandes utérines et d'un tissu conjonctif ou stroma spécialisé, dit chorion cytogène, car cellulaire et contenant un riche réserve de vaisseaux sanguins (Coulibaly., 2020).

L'endomètre peut être divisé en deux zones : La zone fonctionnelle qui desquame à chaque menstruation s'il n'y a pas eu fécondation, et se renouvelle à chaque cycle et la zone basale ou

résiduelle ou profonde dont la structure ne change pas au cours du cycle et qui prolifère pour redonner un nouvel épithélium et un nouveau chorion cytogène (Sureau., 1986). **Figure 2.**

Le myomètre est la tunique la plus épaisse de la paroi. Pendant la gestation, le myomètre présente une croissance importante due, à la fois à une hyperplasie et une hypertrophie des cellules musculaires lisses qui le composent. L'adventice est un tissu conjonctif dense et revêtue sur une grande partie de son étendue par la séreuse péritonéale. (Sureau., 1986; Gérard et al., 1986).

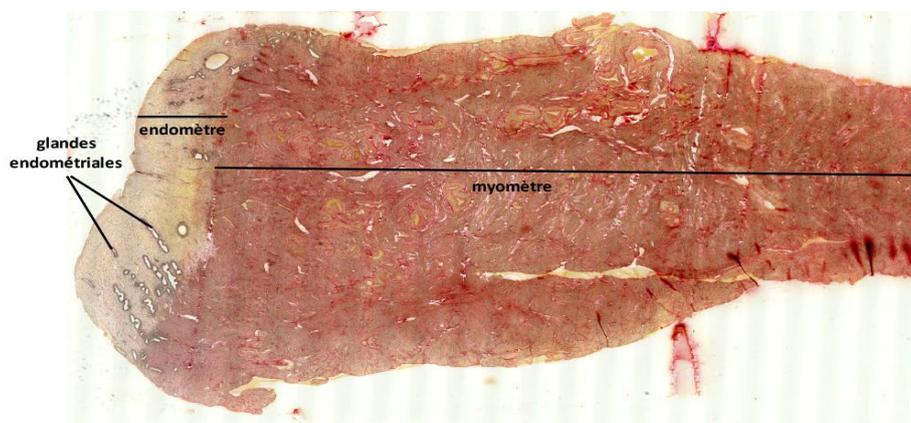


Figure 2: Histologie de l'endomètre (HES, x5)

(D'après Atlas d'Histologie Humaine et Animale, FUNDP, 1 : endomètre ; 2 : musculuse ; 3 : zone profonde résiduelle ; 4 : zone fonctionnelle (Bergeron., 2006)

II. Epidémiologie

2.1. Incidence et mortalité

Les cancers de l'endomètre sont les cancers de l'utérus les plus fréquents. C'est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes et représente 4,8% des cancers dans le monde. Les données des études épidémiologiques descriptives des cancers de l'endomètre suggèrent qu'actuellement, il existe par année 319 500 nouveaux cas diagnostiqués ainsi que 76 000 décès dans le monde. (Rahib et al., 2014).

Plus de 90% des cas de cancers de l'endomètre surviennent chez les femmes de plus de 50 ans, l'âge médian au moment du diagnostic étant de 63 ans. Cependant, 4% des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont moins de 40 ans et beaucoup d'entre elles souhaitent toujours pouvoir enfanter. (Weiss et al., 1976).

La majorité des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués précocement (80% au stade I), avec des taux de survie à cinq ans supérieurs à 95%. Cependant, les taux de survie à cinq ans sont beaucoup plus bas s'il y a une invasion locorégionale (68%). (Sheikh et al., 2014).

En Algérie, 4440 nouveaux cas de cancers ont été enregistrés chez les femmes en 2019, soit une incidence brute de 237,1 nouveaux cas pour 100 000 femmes et une incidence standardisée de 207,6 nouveaux cas pour 100 000 femmes. Les cancers gynécologiques (ovaire, col utérin, corps utérin) représentent 9,4% et 47,2% si on y ajoute le cancer du sein. (Insp., 2019).

2.2. Age

Il a été établi que le risque de cancer de l'endomètre est corrélé positivement à l'âge croissant. Le cancer de l'endomètre étant plus fréquent chez les femmes ménopausées que chez les femmes non ménopausées. En effet, plus de 90% des cas sont diagnostiqués après l'âge de 50 ans. (Ali., 2013).

III. Facteurs de risque

3.1. Facteurs liés à l'état général de patientes

3.1.1. Obésité

Le risque de cancer de l'endomètre augmente selon la taille de la patiente. Il en résulte que les personnes en surpoids ou obèses courent un risque plus élevé que celles dont le poids est normal. (Bendifallah et al., 2017).

3.1.2. Diabète et L'hypertension

Le diabète augmente le risque de développer un cancer de l'endomètre. Cette maladie se caractérise par une glycémie excessive. Elle est causée par un dysfonctionnement du mécanisme insulinaire, l'hormone qui régule la quantité de glucose dans le sang. Avec le temps, le diabète peut avoir des conséquences graves sur l'organisme et notamment sur le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs. L'hypertension est un terrain classique. Il est dû à l'âge et aussi à l'obésité. (Lukanova et al., 2004), (Giovannucci et al., 2010).

3.1.3. Histoire familiale « LE SYNDROME DE LYNCH »

Le syndrome de Lynch est une maladie héréditaire rare qui augmente le risque de développer certains cancers, en particulier le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre. Par ailleurs, l'âge d'apparition du cancer est alors plus précoce que dans la population générale ; il survient

généralement avant 50 ans. En raison du risque élevé de développer un cancer de l'endomètre, une surveillance de l'endomètre est recommandée dès l'âge de 30 ans pour les femmes atteintes du syndrome. (**Larissa et al., 2008**)

Environ 2 à 5 % des cancers de l'endomètre seraient dus à une prédisposition génétique, la plus fréquente étant le syndrome de Lynch. (**Renaud et al., 2013**).

3.2. Facteurs hormonaux

3.2.1. Hyperoestrogénie

On estime que l'exposition à une quantité excessive d'oestrogènes non compensés favorise la carcinogenèse et non que ces oestrogènes constituent des agents cancérogènes en eux-mêmes. Des taux très élevés d'oestrogènes dans la circulation sanguine chez la femme provoquent l'augmentation du risque de l'adénocarcinome de l'endomètre. (**Maryse., 2016**).

L'exposition à une quantité excessive d'oestrogènes endogènes est courante chez les femmes qui :

- ✓ Connaissent une ménarchie précoce
- ✓ Connaissent une ménopause tardive
- ✓ Sont nullipares
- ✓ Présentent un syndrome des ovaires polykystiques
- ✓ Présentent des antécédents d'infertilité associés à l'anovulation

3.2.2. Traitement au tamoxifène

Le tamoxifène constitue aussi un facteur causal dans la pathogenèse du cancer de l'endomètre et peut entraîner la multiplication du risque par six ou huit. (**Renaud., 2016**)

3.2.3. La thérapie par stimulation ovarienne

La thérapie de stimulation ovarienne augmente le risque de cancer de l'endomètre par rapport la population générale, mais pas par rapport aux femmes stériles. (**Manson et al., 2013**).

3.2.4. Traitement hormonal substitutif aux œstrogènes seuls (THS)

L'œstrogénothérapie consiste à utiliser de l'œstrogène seul pour compenser les symptômes de la ménopause. L'utilisation d'œstrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre jusqu'à 20 fois car elle prolonge l'exposition aux œstrogènes en retardant l'âge de la ménopause. Ceci est dû au fait que l'œstrogénothérapie est associée au risque de développement d'une hyperplasie de l'endomètre, qui est souvent un précurseur du cancer de l'endomètre.

L'excès d'œstrogène mène à la stimulation illimitée et continue de l'endomètre avec augmentation de la production locale de facteur l'IGF1 (Insulin-like growth factor) qui peut conduire à l'hyperplasie endométriale. (Chkarnat., 2014).

3.2.5 Traitement hormonal aux œstrogènes combinés à la progestérone

Les estrogènes entraînent la prolifération de tissu épithélial endométrial alors que la progestérone mène à la transformation et à la prolifération de ce tissu en tissu sécrétoire, propice à l'implantation. Si on a un déséquilibre entre eux, cela peut mener à l'hyperplasie endométriale (Areege., 2016) et conduire au développement du cancer de l'endomètre. (Chkarnat., 2014).

Par ailleurs de nombreuses études ont démontré que la progestérone pouvait inverser divers degrés d'hyperplasies du tissu endométrial en phénotype normal et même entraîner une régression de la lésion précancéreuse.

La littérature indique que de la thérapie combinée séquentielle augmente le risque de cancer, même lorsque le traitement dure moins de 5 ans. (Sjögren et al., 2016).

IV. Pathogénèse du cancer de l'endomètre

Deux voies sont envisagées dans la carcinogénèse endométriale

4.1. La voie classique hormonodépendante

Elle concerne 80 à 85% des carcinomes de l'endomètre. Il s'agit de carcinomes de type endométrioïde de bas grade, bien ou moyennement différenciés, observés chez des femmes jeunes de près de 50 ans avec un terrain d'hyper-œstrogénie et d'autres facteurs de risqué de cancer de l'endomètre (obésité, diabète, HTA, ménopause tardive et puberté précoce). **Figure 3**

Ces tumeurs sont associées dans 25% des cas, à une hyperplasie complexe atypique. Elles expriment les récepteurs hormonaux (œstrogènes et progesterone).

Dans 40% des cas, on observe une inactivation de PTEN (gène suppresseur de tumeur, chromosome 10q23.3). Une mutation de l'oncogène K-ras est présente dans 20% des cas et dès le stade d'hyperplasie complexe atypique; rarement une mutation du gène TP53. (**Pedro et Ramirez., 2020**).

4.2 La voie non hormonodépendante

Elle concerne 10 à 15% des carcinomes de l'endomètre, souvent de haut grade et de type non endométrioïde (séreux ou à cellules claires). Ces tumeurs touchent les femmes d'âge moyen de 66 ans et sans terrain de stimulation hormonale.

Une mutation du gène TP53 est observée dans 75 à 100% des cas et le stade de carcinome intra-épithélial. (**Pedro et Ramirez., 2020**).

Les adénocarcinomes endométriaux du type endométrioïde sont majoritairement observés en association avec un endomètre hyperplasique, par contre le type non endométrioïde survient sur le fond d'atrophie. (**Fiche., 2016**). **Figure 3**.

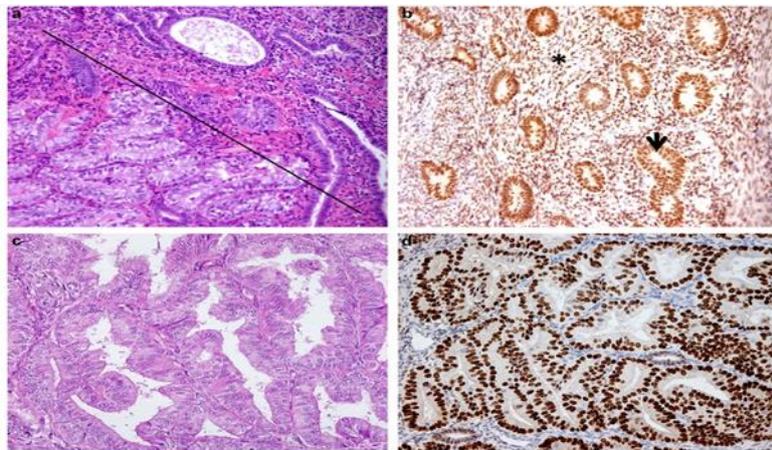


Figure 3 : Endomètre normal et adénocarcinome de type 1 : a : endomètre normal– à droite, tumoral– à gauche, en bas coloration [HE×20] hémateïne éosine ** b situation normale de l'endomètre : expression du récepteur des œstrogènes dans les noyaux des cellules des glandes de l'endomètre et du stroma endométriale (astérisque) [IHC×20]**c : adénocarcinome endométrioïde de grade 1 [HE×20]** d : adénocarcinome endométrioïde de type 1 : expression des récepteurs de progestérone dans les noyaux tumoraux (**Fiche., 2016**)

4.3. L'hyperplasie avec atypie : constitue la première étape vers le néoplasie, et présente les critères suivants : perte de polarité, chromatine irrégulière, noyau arrondi, pluri stratification, une anisocytose, une activité mitotique variable, cytoplasme plus éosinophile. (**Clement., 2002**). **Figure 4**.

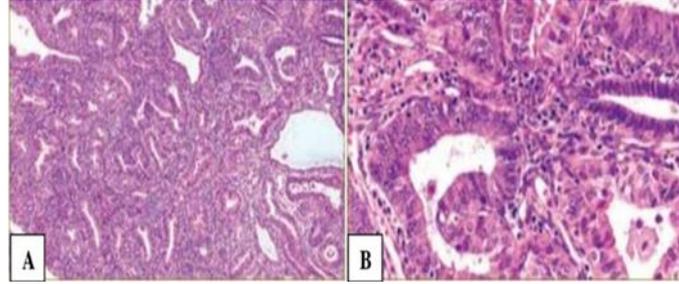


Figure 4 : L'hyperplasie avec atypies. Les cellules sont cylindriques, stratifiées et présentent des atypies cytonucléaires variées (Clement., 2002).

V. Anatomie pathologie

5.1. Classification Histologique des carcinomes de l'endomètre (OMS)

La première classification des cancers de l'endomètre a été classée en deux types clinicopathologique et moléculaire principaux, en effet, en 1983 Bokhman a classé les cancers de l'endomètre en deux catégories :

Les carcinomes de l'endomètre sont classés histologiquement selon le système OMS « classification de l'organisation mondiale de la santé » (Belhaddad., 2019).

Ils sont divisés en sous-classes suivantes: adénocarcinome endométrioïde, à cellules claires, séreux, à cellules mixtes et autres formes rares, tels que les carcinomes mesonephric-like, les tumeurs neuroendocrines à petites cellules, l'adénocarcinome mucineux, carcinome à grandes cellules ou tumeur carcinoïde), carcinome indifférencié, carcinome différencié. (Ting-Tai., 2020).

5.1.1 Carcinome de type endométrioïde

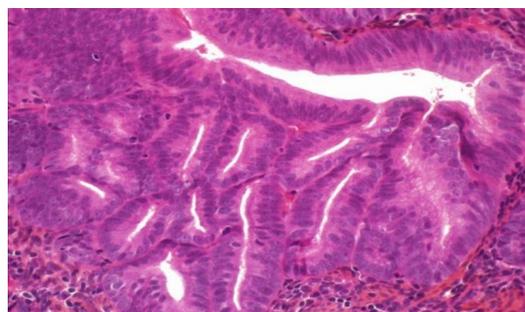


Figure 5 : Histologie de carcinome de l'endomètre glandulaire et cribriforme avec des cellules cylindriques au noyau allongé (Clement., 2002).

Il représente la forme majoritaire des cancers de l'endomètre (80%). (Raoudha et al., 2018)
Les adénocarcinomes du type endométrioïde sont dépendants des œstrogènes. Ils se développent au sein d'une hyperplasie glandulaire. (Alberteni et al., 2012).

Tous cancers de l'endomètre sont généralement associés à des altérations génétiques, aussi d'un phénotype mutateur des régions promotrices des CTNNB1, PTEN, MLH1 (Lucas., 2018).
Figure 5.

5.1.2. Carcinomes non endométrioïdes

Ils représentent environ 20% des cancers endométriaux, (Collent et al., 2008). Ils correspondent soit à un adénocarcinome à cellules claires (1-6%), soit des Carcinome séreux (1-10%) des cancers de l'endomètre localisé mais 25% des stades avancés et les carcinosarcomes (<5%) /Tumeur Mixe maligne de Muller.

Les adénocarcinomes séreux et à cellules claires dérivent d'une modification maligne du revêtement épithélial (Beinse et al., 2020). Cette classe de tumeurs suit une voie histogénétique hormonoindépendante, sur un endomètre atrophique et dérivant d'un carcinome intraépithélial, (Belhaddad., 2019). Les carcinomes non endométrioïdes sont principalement moins bien différenciés et ont une évolution clinique agressive. (Joanne., 2015).

A. Carcinome séreux

Le carcinome séreux est le prototype le plus fréquent des cancers non endométrioïde de l'endomètre. (Lax., 2002).

Ils constituent la forme la plus fréquent après les carcinomes de type endométrioïde. Histologiquement ils sont caractérisés par une prolifération tumorale d'architecture micro papillaire avec des calcospherites. Les atypies nucléaires ayant des activités mitotiques très importantes. (Belhaddad., 2019). Le carcinome séreux de haut grade est de loin le plus fréquent (95 % des carcinomes séreux, 70 % des cas de stade avancé) (Kurman., 2013). **Figure 6.**

La mutation du gène suppresseur de tumeur TP53 représente une mutation majeure des carcinomes séreux de l'endomètre. (Pierre., 2016).

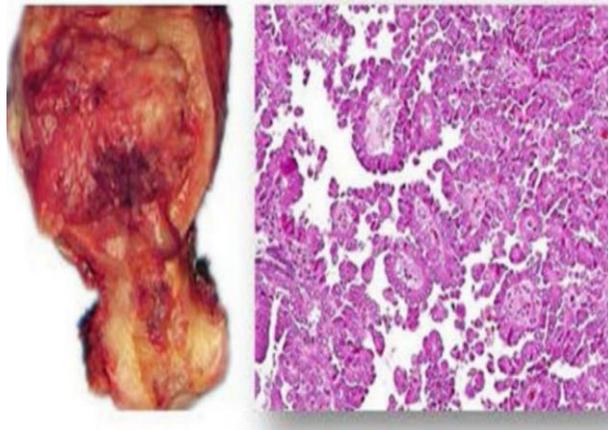


Figure 6 : Aspects macroscopique et microscopique (coloration HE) du Carcinome séreux (Yen., 2020)

B. Carcinome à cellules claires : Il représente d'environ 2% des carcinome endométriale et touchent principalement les femmes âgées (Belhaddad., 2019).

C'est un carcinome de haut grade, les cellules cancéreuses se déposent généralement en monocouche, à une cytoplasme abondant clarifié riche en glycogène qui peuvent être clair et ou clarifié, ce type de tumeur ne s'exprime pas les récepteurs hormonaux, a une phénotype mutateur de gène TP53. Il constituée de cellules à limites cytoplasmiques nettes, à cytoplasme clair ou parfois éosinophile, d'aspect en clou de tapissier ou polygonale, Les atypies nucléaires sont de haut grade et le noyau est pléomorphe, volumineux (Fadare et al., 2013). **Figure 7.**

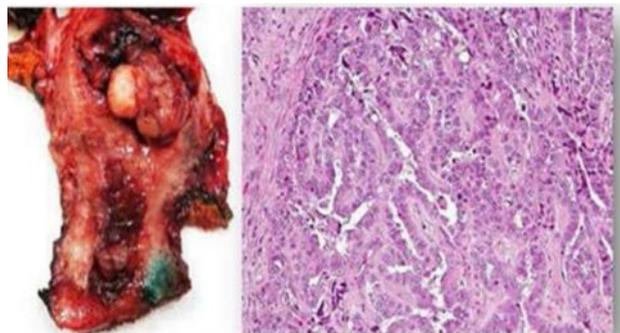


Figure 7 : Aspects macroscopique et microscopique (coloration H&E) du Carcinome à cellules claire (Yen., 2020).

C. Le carcinosarcome : est rare, appelé aussi tumeur müllérienne mixte maligne (Matias-Guiu., 2019). Il s'agit d'une tumeur biphasique à la fois carcinomateuse et sarcomateuse.

(Matsuo et al., 2016). Les carcinosarcomes utérines sont des cancers agressifs et donnent des métastases selon un schéma similaire à carcinomes de l'endomètre. (Anupama et al., 2013).

5.1.3. Autres formes rares

A. Les Carcinomes indifférenciés : sont des tumeurs très agressives qui ne présentent aucune différenciation histologique. (Bell et Ellenson., 2019).

B. Les Carcinomes dédifférenciés : C'est un carcinome endométrioïde de grade 3, qui contient généralement au moins des zones focales de différenciation glandulaire. (Wu et al., 2013).

C. Le carcinome mesonephric-like: entité difficile à diagnostiquer, leur aspect morphologique est spécifique avec un mélange d'architecture différents (tubes à sécrétion éosinophile, territoire papillaire) (Deolet et al., 2021).

5.2. Classifications moléculaire des carcinomes endométriaux

Les analyses génomiques récentes du TCGA (The Cancer Genome Atlas), combinant des analyses génomiques, transcriptomiques et protéomiques effectuées sur 373 carcinomes de l'endomètre de type endométrioïde et séreux, ont permis d'établir une nouvelle classification purement moléculaire, en identifiant 4 classes de tumeurs, du meilleur au plus mauvais pronostic : (Ngo et al., 2018). **Figure 8.**

5.2.1 Le groupe « nombre de copies élevée » (Serous-like) (26% des cas)

Il se caractérise par une faible charge mutationnelle. Il regroupe des carcinomes ayant un grand profil génomique complexe, instabilité chromosomique (perte gain). Ces altérations liées à des mutations délétères du gène TP53, peuvent être identifiées facilement par un signal immunohistochimique dirigé contre la protéine p53. Le marquage du type sauvage c'est-à-dire « non associé à la présence d'une mutation TP53 » se caractérise par un marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales. Il comprend essentiellement trois quarts de carcinomes mixte ou séreux, mais aussi un quart de Carcinomes endométrioïdes, ce groupe de tumeurs ayant un pronostic sombre « survie sans récurrence à 5 ans de 50% environ. (Just et Genestie., 2021).

5.2.2. Le groupe hypermuté/instabilité des microsatellites (28%)

Également caractérisé par un nombre très élevé de mutations somatiques, avec une instabilité microsatellitaire MSI. Ils peuvent être identifiés de manière très facile par une étude immunohistochimique des protéines du système d MMR à savoir MLH1, PMS2, MSH2,

MSH6, la perte d'expression dans les noyaux tumoraux de l'une ou de 2 de ces protéines définit l'immuno-phénotype microsatellitaire instable. Il s'agit de carcinome endométrioïde qui présente un profil génomique complexe dû à une hyperméthylation de promoteur du gène MLH1 qui code pour une protéine du système de réparation des mésappariements de l'ADN. (Beinse et al., 2020).

5.2.3. Le groupe Ultra-muté POLE (7% des cas)

Les tumeurs présentent un grand nombre d'événements mutationnels, dus à une mutation délétère qui touche le domaine exonucléase du gène POLE qui code la polymérase epsilon. Ces événements mutationnels du gène POLE inhibent la réparation des erreurs qui surviennent au cours de la réplication de l'ADN, leur identification nécessite une extraction d'ADN à partir d'un bloc paraffine tumoral pour séquençage du domaine exonucléase du gène POLE. (Lucas., 2018).

5.2.4. Le groupe faible nombre de copies/microsatellites stables (39% des cas)

Ce groupe est constitué essentiellement de la plupart des endométrioïdes microsatellites - stables, avec des événements mutationnels très rares du gène TP53, aussi des altérations fréquentes des voies de signalisation PI3K/ATK, B caténine, PTEN. Ce groupe a un pronostic intermédiaire (à 5 ans de l'ordre 80%), par la suite a été appelé dans la littérature NSMP pour « Profil moléculaire non spécifique »

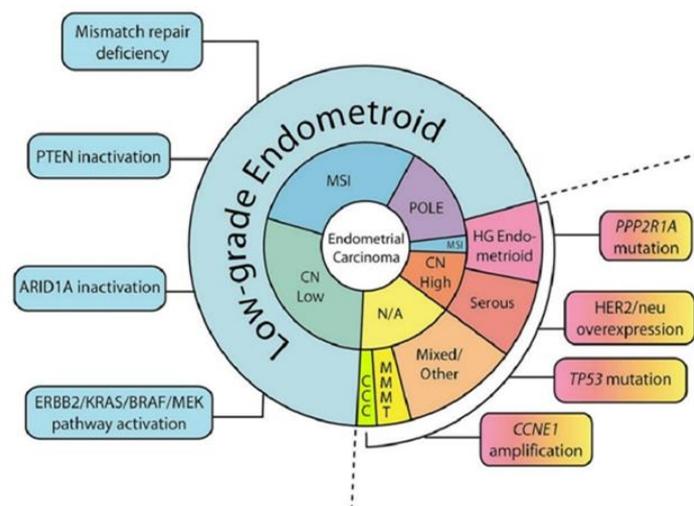


Figure 8 : Associations des classifications histologiques et la classification moléculaire selon le projet TCGA dans le cancer de l'endomètre (Yen., 2020)

Il est possible que d'autres marqueurs immuno-histochimiques pourraient être utilisés dans l'avenir pour identifier des tumeurs de moins bon pronostic, par exemple la présence d'une signal immunohistochimique positif pour L1CAM, ou la présence d'une mutation de gène BCTNNB1 qui code la B caténine (Just et Genestie., 2021).

VI. Algorithm Pro Mise

Cette approche, connue sous le nom de ProMise (Proactive moléculaire risk classification tool for Endometrial cancers) est un algorithme de classification moléculaire des carcinomes de l'endomètre, qui permettra une meilleure classification selon le sous-type moléculaire **Figure 9**

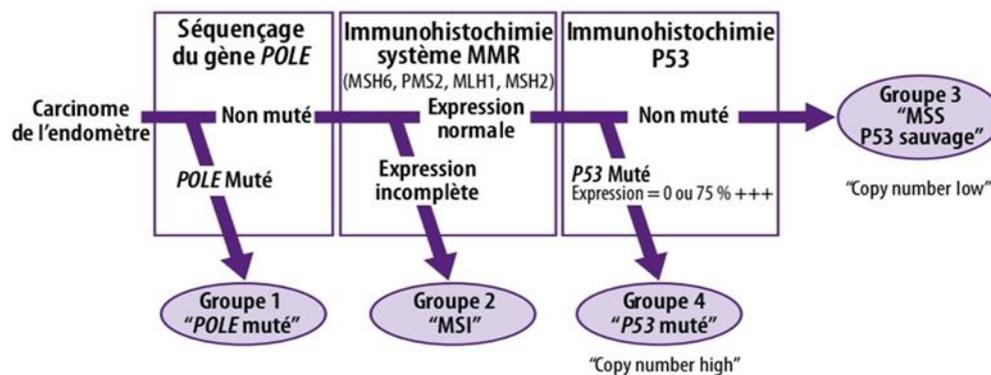


Figure 9: Algorithm ProMise qui permet la classification des Carcinomes endométriaux (Ngo et al, 2018)

Tout d'abord, une immunohistochimie avec les anticorps testant le MMR et le syndrome de Lynch est utilisée (MSH6, PMS2, MLH1, MSH2). Si les protéines ne sont pas exprimées, il s'agit du groupe "MSI". Si les Protéines sont normalement exprimées, on recherche la Mutation du gène POLE. S'il y a une mutation, il s'agit du groupe "POLE". S'il n'y en a pas, une expression immunohistochimique de la p53 est recherchée. Si le profil d'expression est celui de P53 muté (> 75% d'intensité forte ou complètement éteint), il s'agit du groupe "serous-like" (p53 muté), et si p53 a un profil d'expression sauvage, il s'agit du groupe 3 moins muté (que les auteurs nomment NSMP [Non Spécifique Moléculaire Profile]. (Ngo et al., 2018).

Chapitre 2: MSI ET Cancer de l'endomètre

I. Historique et définition du phénotype MSI

En 1993, trois équipes indépendantes mettent en évidence une instabilité nucléotidique particulièrement marquée au niveau des séquences répétées (microsatellites) dans 12 à 15% de l'ensemble des carcinomes endométriaux (héréditaires et sporadiques) ce processus de carcinogenèse a été nommé MSI. (Aaltonen et al., 1993; Ionov et al., 1993).

II. Les microsatellites des génomes : leur effet et leur potentiel

Les microsatellites sont des petites séquences nucléotidiques de l'ADN, non codantes, réparties de manière aléatoire dans le génome. (Thibodeau et al., 1998)

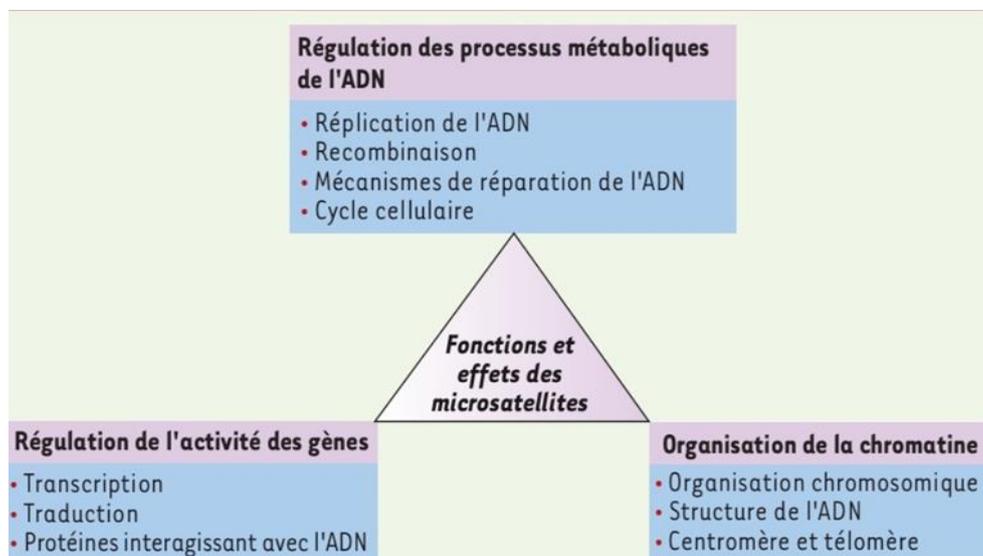


Figure 10 : fonctions et effets potentiels des microsatellites (Thibodeau et al., 1998)

Elles sont souvent caractérisées par des répétitions de binucléotides identiques, elles sont les témoins privilégiés d'un dysfonctionnement cellulaire au pendant la réplication, étape intervenant avant la division cellulaire et assurant le dédoublement de l'ADN , leur fonction est la régulation des processus métaboliques de la molécule d'ADN, régulation de l'activité des gènes et organisation de la chromatine **Figure 10**

III. Les Rôles du système MMR (mismatch repair)

Le système de réparation des bases survenant au cour de la réplication de l'ADN ou le système MMR (MISMATCH REPAIR) joue un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité génomique pendant la réplication a travers deux fonctions, il facilite d'une part la réparation des

mésappariements induit par les erreurs de polymérase, l'autre côté la signalisation apoptotique aux dommages de l'ADN. (**Jiricny., 2013**).

Pendant la réplication, l'ADN polymérase répliquative δ et ϵ dupliquent l'ADN en deux génomes filles, à partir d'un génome dit « mère », peuvent entraîner des erreurs tous les 10^4 à 10^5 nucléotides incorporés. (**Kunkel et Erie., 2015**).

Heureusement, le système de d'MMR qui comporte les protéines suivantes (MSH6 MSH2), (MLH1- PMS2) possèdent une activité de rélecture (« proof-reading ») qui leur permet d'éliminer significativement les bases d'ADN incorrectement introduits. (**Reha-Krantz., 2010**).

Les protéines MLH1, PMS2 et MSH2, MSH6 sont impliqués également dans plusieurs processus tels que la réparation des ponts inter- et intra brin, la recombinaison génétique. (**Bodo., 2014**). figure 11.

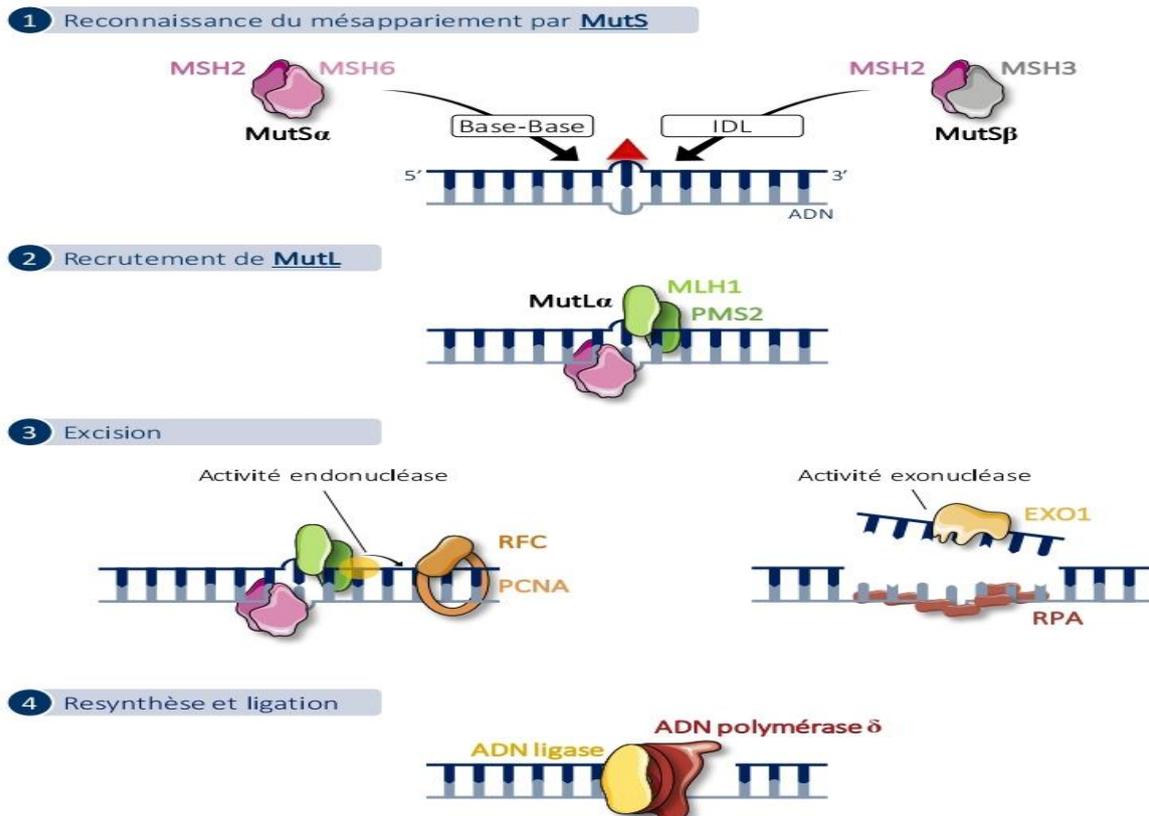


Figure 11: Représentation schématique du fonctionnement du système de réparation MMR (Jiricny., 2013)

Les complexes MutS α (MSH2-MSH6) et MutS β (MSH2-MSH3) interviennent pour la reconnaissance des dommages introduites par l'ADN polymérase (triangle rouge) à Le complexe MutL α (MLH1-PMS2) est recruté au niveau du dommage par MutS α ou MutS β . Le complexe PCNA (Pluciennik et al., 2010). (Proliferating Cell Nuclear Antigen) est recrutée par le facteur RFC (Replication Factor C) au niveau de l'ADN et interagit avec le complexe MutL α . L'interaction entre PCNA et MutL α stimule et active la fonction endonucléase de PMS2 (en jaune) qui amorce l'excision dans l'extrémité 3' du mésappariement et après l'exonucléase EXO1 termine l'excision.

Les protéines RPA (Replication Protein A) stabilisent et protègent la molécule d'ADN monocaténaire contre la dégradation et participent à la dernière étape de l'excision. Le néo-brin corrigé est synthétisé par l'ADN polymérase δ et est lié à la molécule d'ADN initiale par l'ADN ligase.

IV. Les protéines d'MMR

4.1. **MLH1** : (MutL Homolog 1) c'est un gène qui contient 19 exons codant pour une protéine de 756 acides aminés. Il forme un hétérodimère avec son partenaire PMS2 afin de coordonner l'accès des autres protéines de systèmes MMR (**Grandval., 2014**). **Figure 12**.

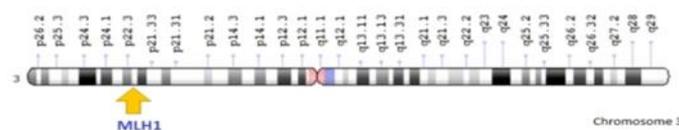


Figure 12 : protéine MLH1 (MutL Homolog 1) (**Chanet., 2017**)

4.2. **MSH2** : (MutS Homolog 2) à une localisation 2p21, le gène MSH2 contient 16 exons codant pour une protéine de 934 acide aminés (**Grandval., 2014**) **Figure 13**

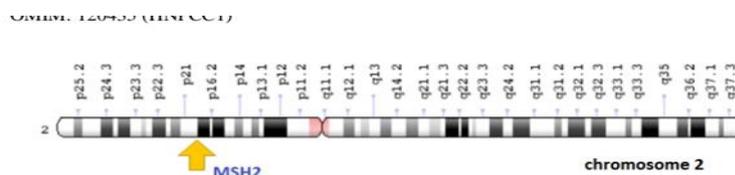


Figure 13 : MSH2 (MutS Homolog 2) (**Chanet., 2017**)

4.3. **MSH6** : (MutS Homolog 6) le gène de MSH6 comporte environ 10 exons codant pour la protéine de 1360 acides aminés. Il forme un hétérodimère avec le MSH2, leur fonction est la reconnaissance des mésappariements selon le modèle de «Pince coulissante» (**Grandval., 2014**). **Figure 14**.

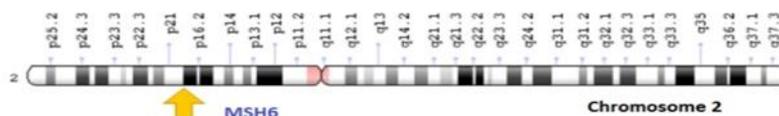


Figure 14 : MSH6 (MutS Homolog 6) (**Chanet., 2017**)

4.4. **PMS2** : (Post Meiotic ségrégation increased 2): le gène PMS2 contient 15 exons codant pour une protéine de 862 acides aminés (**Grandval., 2014**). **Figure 15**

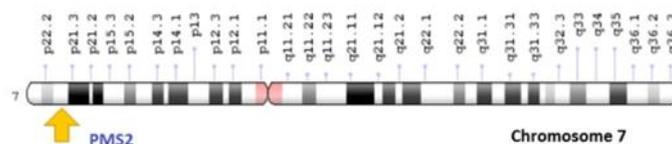


Figure 15 : PMS2 (Post Meiotic ségrégation increased 2) (Chanet., 2017)

V. Oncogénèse endométriale et MSI

5.1. Les anomalies génétiques

Les défauts dans des voies de signalisation spécifiques tels que les mécanismes de réparation des mésappariements de l'ADN, est la cause la plus majeure de cancer de l'endomètre. (Collura et al., 2019).

En plus, dans les cancers endométriaux, la fréquence des gènes cibles pour être mutés par l'instabilité microsatellitaire de répétition codantes est très élevé.

La perte d'activité des protéines MMR se traduit par une accumulation d'erreur de réplication de l'ADN caractérisée par une fréquence élevée de mutation dans des régions spécifiques dites Microsatellites (Cancer Genome Atlas, 2012)., entraînent un phénotype mutateur (Battalin et al., 2018).

Les microsatellites sont constituées par la répétition en Tandem d'un motif nucléotidique d'une ou plusieurs bases, ils sont très nombreux et dispersés dans tout le génome, l'immense majorité d'entre eux est localisé dans les séquences non codante de l'ADN.

Les microsatellites sont très polymorphe du fait de la variation d'un individu à l'autre, dans le nombre des répétitions qui les composent. (Duval et Hamelin., 2003).

la majorité des microsatellites est présente au niveau de séquences répétées non codantes incluant les régions intragéniques et intergéniques (Hamelin et al., 2008).

Les mutations qui touchent les régions intragéniques tels que les (introns, et les domaines 5' et 3' UTR), non traduites (microARN, long ARN non Codants) ou les régions intergéniques (nécessaires à l'amarrage de protéines recrutées pour la transcription et la conformation de la chromatine) sont susceptibles d'influencer les niveaux d'expression de gènes et/ou la fidélité de transcription de l'ARN (Malorie., 2017). **Figure 16.**

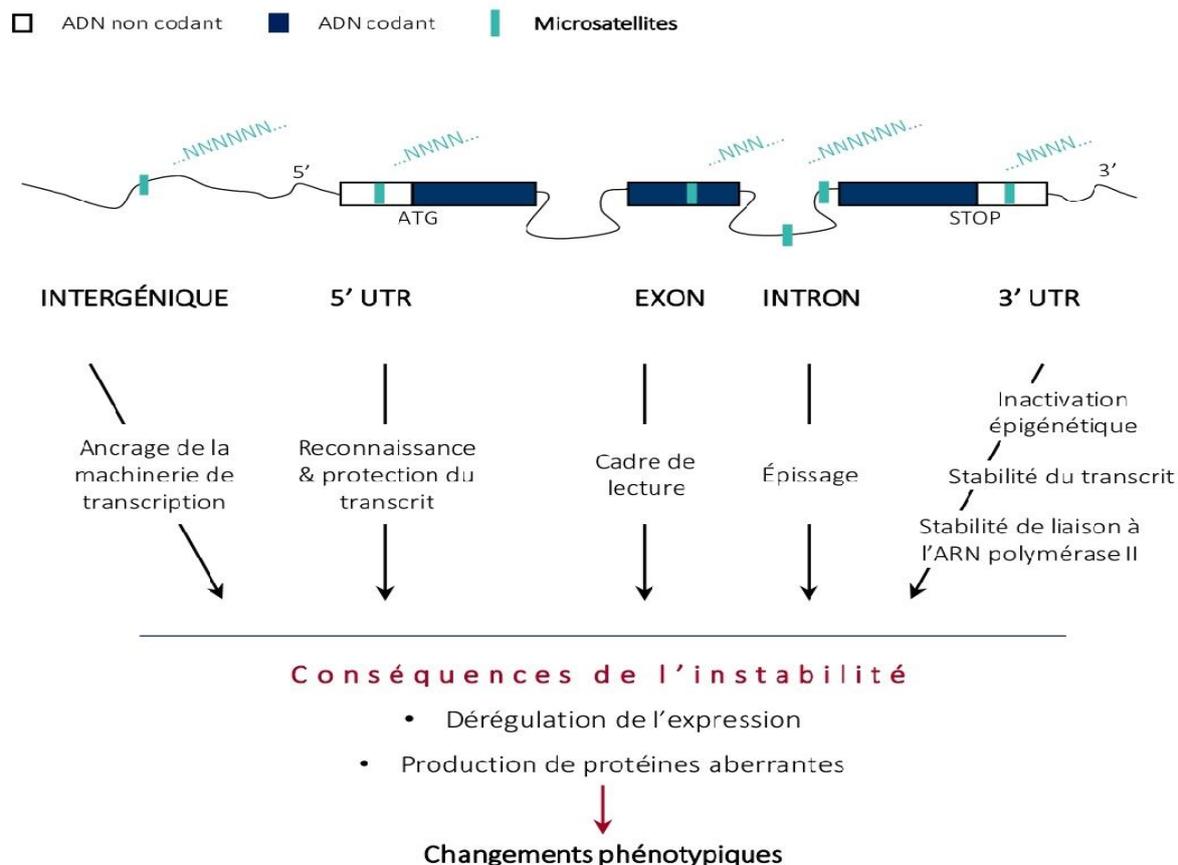


Figure 16 : les microsatellites à travers le génome, (Lim et al., 2004)

L'augmentation de statut MSI dans les séquences nucléotidique de la molécule d'ADN tumorale par rapport a l'ADN normale peut être dû à l'un des deux causes:

Cause sporadique : via les défauts dans les gènes de réparation des mésappariements de de l'ADN (MLH1 PMS2, MSH2-MSH6), entraînent des variations dans la taille de répétition dans tout le génome. (Meyer et al., 2008).

Cause héréditaire : via l'extinction transcriptionnelle subséquente du gène h MLH1 dans le cadre du syndrome de Lynch (Meyer et al., 2008).

Ces événements mutationnels sont médiés par le processus CIMP (CPG island méthylator phenotype), elle se caractérise par une hyperméthylation des régions promotrices des gènes les continents, précisément au sein des régions riches en base C, G (îlot CPG pour cytosine-phosphate Guanine), cela provoque l'inactivation du système MMR par la répression de la transcription de gène MLH. (Zhou et al., 2002).

5.2. Caractérisation des événements génétique conduisant à la transformation des cellules déficientes en MMR dans le carcinome de l'endomètre

Il est caractérisé par nombre très élevé de mutation somatique, avec un instabilité qmicrosatellitaire MSI, ce groupe appelé « Hypermuté /dMMR». La majorité des cellules comportent un système MMR déficient développent un phénotype hypermuté de l'ordre 10^2 – 10^3 du taux de mutation spontanée (Loeb., 1991).

La présence d'un niveau très élevé (haut niveau) d'instabilité microsatellitaire (MSI-H) est associé à un phénotype mutateur des gènes MLH1, MSH2 un niveau bas de cette instabilité MSI-L est majoritairement associée à une mutation du gène PMS2 (5%), MSH6 (10%) (Dietmaier., 1997).

Dans une cellule normale le système MMR reconnaît les délétions, les séquences nucléotidique qui peuvent se produire pendant la réplication de l'ADN (Krol et al., 2021).

Dans une cellule tumorale, l'accumulation des mutations dans l'ADN au niveau des séquences répétées dite microsatellites pendant la réplication de l'ADN est la conséquence directe de la déficience de système MMR et leur dysfonctionnement, la perte de fonction de ce système s'accompagne de la perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR qui sont agissent en hétérodimère fonctionnelles MSH2 -MSH6 et MLH1 PMS2. (Krol et al., 2021).

Les protéines MLH-PMS2, MSH2-MSH6 agissent comme hétérodimère (Brincat et al., 2020).

Lorsque le protéine MLH1 n'est pas exprimée donc il n'y a pas d'interaction avec leur partenaire spécifique PMS2 (Ho kim et al., 2014).

Cette dernière étant sous sa forme libre donc instable, elle soumise une dégradation protéolytique, par contre le MLH1 reste stable en absence de son partenaire parce que cette protéine possède une capacité d'interagir avec d'autres homologues tels que MSH3, (Bellizzi, Frankel., 2009). C'est pour ça en cas de perte d'expression de la protéine MLH1 on observe une perte d'expression conjointe d'expression de la PMS2. (Malorie., 2017)

5.3. Voie de Signalisation :

La fréquence des gènes humains qui contiennent une répétition microsatellitaire dont la taille est supérieure ou égale à 7 nucléotides au niveau de leur séquence codante est d'environ 20% (El-Bchiri et al., 2008) rendant le nombre de cibles potentielles de MSI très élevé (MSI higt) Ainsi, les cancers MSI accumulent de nombreuses mutations dans des gènes contenant des microsatellites mononucléotidiques au niveau de leur séquence codante. Ces gènes sont

nommés gènes cibles de l'instabilité MSI ou TGI pour Target Genes of instability (**Duval et Hamelin., 2002**).

Ces altérations peuvent impliquer les séquence non codants (mécanisme épigénétique tels que la méthylation des régions promotrices et les séquences codants (mutations) (**Grandval., 2014**), Les mutations peuvent être neutres (ce sont les variants sans conséquence fonctionnelle ou bien délétères, lorsque une des fonctions de la protéine est abolie, Les mutations délétères des gènes MMR sont des mutations ponctuelles: substitution, insertion, délétion, duplication, (**Julie et al., 2021**).

De nombreux études proposent comment le mésappariement se produise au niveau des microsatellites pendant la réplication de l'ADN. En revanche les séquences répétitives d'ADN telles que les microsatellites représente un défi pour la machinerie de réplication, parce-que ces séquences de la molécule d'ADN, lorsqu'elles sont monobrin « monocaténaire», sont capables de former des structures secondaires d'ADN : des triplex et des structures cruciformes entraver les séquences nucléotidiques de l'ADN et empêchent la progression de la fourche de réplication 20. (**Jackson et al., 2014**), (**Leffak et al., 2017**). Par conséquent l'arrêt de la synthèse de l'ADN. On a observé que la réplication de l'ADN s'arrêtait dans les microsatellites mono-, di-, tri- et Tétranucléotides donc on constate que l'interruption de l'activité de l'ADN polymérase dépendent la position des structures secondaire qui sont formées. et la gravité dépendait de la composition de la séquence des microsatellites. (**Eckert et al., 2009**). **Figure 17**.

Ces événements mutationnels perturbent le cadre de lecture de la séquence codante dans laquelle elles surviennent, si la séquence est transcrite. Il y aura l'apparition d'un codant stop prématuré sur l'ARNm. (**Bouvet., 2018**).

Les conséquences de ces évènements mutationnels sur la transcription des gènes dépendent de la localisation du microsatellite au niveau de la séquence codante du gène correspond (localisation tantôt proximale en extrémité 5' ou distale en extrémité 3' de la phase ouverte de lecture). (**Malorie., 2018**). **Figure 17**.

Ils sont le plus souvent la conséquence de former une protéine tronquée qui possède une extrémité c-terminale aberrante suffisant d'entraîner une inactivation de ce système d' MMR (Bodo., 2014).

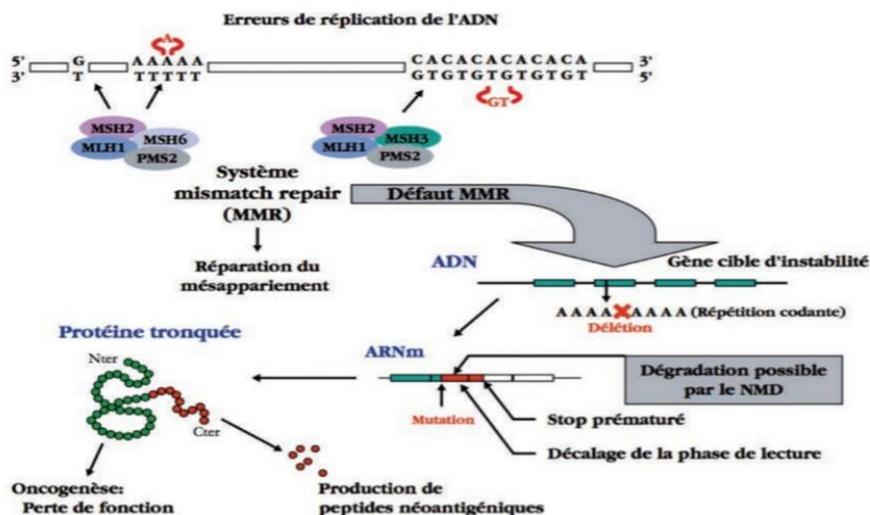


Figure 17 : Pathway mutator de l'instabilité des microsatellite MSI et la modification de la longueur des séquences d'ADN répétitive, (Bodo., 2014)

L'inactivation et le dysfonctionnement du système d' MMR n'indique pas en tant que tel un événement transformant. C'est l'accumulation de mutation somatique engendrée par le phénotype microsatellitaire instable dans l'ADN des cellules tumorales qui participe au processus de carcinogénèse (Collura et al., 2019).

et les mécanismes de transformation multi-étapes conduisant à générer une tumeur MSI. (Duval et Hamelin., 2003).

5.4. Autre Voie de signalisation:

La tumorigénèse dans les cancers dMMR/MSI positive peut être expliquée comme une cascade dans laquelle des mutations dans les gènes de système MMR et le phénotype MSI instable subséquent entraînent la mutagenèse d'autres gènes régulateurs, les gènes suppresseurs de tumeurs, d'oncogènes, et de gènes pro-apoptotiques pouvant déclencher l'oncogénèse. Il est important de noter que de nombreux gènes cibles, mais pas tous, affectés par le MSI abritent des microsatellites (Wu et al., 2003) **Figure 18.**

La perte de PTEN et le statut MSI élevé ont été identifiés dans l'hyperplasie endométriale complexe (Djordjevic et al., 2013) et sont considérés comme des lésions précancéreuses précoces dans la pathogénèse du cancer de l'endomètre de type endométrioïde. Plusieurs études ont rapporté que de plusieurs mutations PTEN associées à MSI-high ont tendance à se produire

avec une plus grande fréquence dans ces régions par rapport aux mutations PTEN trouvées dans les tumeurs avec phénotype MSS. La protéine PTEN agit comme un régulateur négatif de la voie PI3K -AKT (Mutter et Al., 2000; Wu et al., 2003).

On retrouve les mutations de K-ras soit 16% des hyperplasies endométriales suggérant qu'il s'agit d'un évènement survenant précocement dans la carcinogénèse endométriale. Les mutations de K-ras sont retrouvées plus fréquemment dans les tumeurs de phénotype MSI (Semczuk et al., 2001).

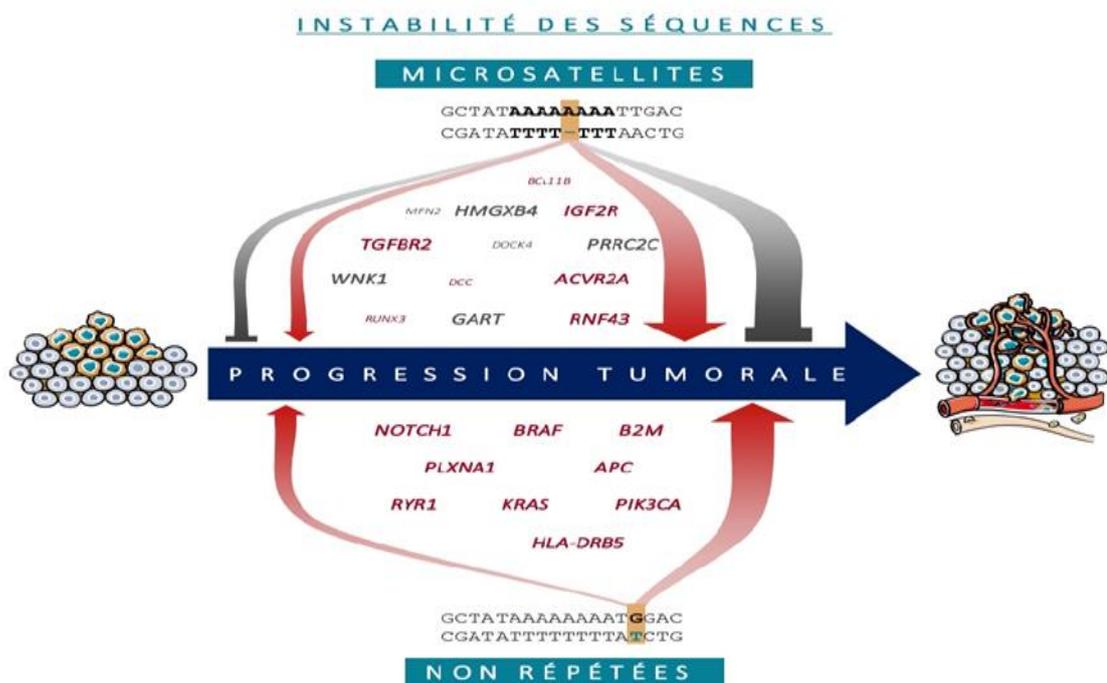


Figure 18 : Modèle proposé de progression tumorale MSI (Semczuk et al., 2001).



Materiel et Methodes



Chapitre 3 : Matériels et méthodes

Objectif de notre travail:

Dans notre étude, on va déterminer le statut MSI dans le carcinome de l'endomètre, en étudiant le profil d'expression des séquences peptidiques (antigènes) « protéines systèmes de réparation des mésappariements de ADN par la technique d'immunohistochimie grâce à des anticorps spécifiques monoclonaux.

I. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des dossiers d'adénocarcinomes de l'endomètre, colligés au service d'anatomie et cytologie pathologique du centre Pierre et Marie Curie d'Alger, durant une période de 3 ans du Janvier 2020 au mai 2022 sur les patientes atteintes de carcinome de l'endomètre.

Dans notre étude, on va déterminer le statut MSI dans le carcinome de l'endomètre, en étudiant le profil d'expression des protéines de systèmes de réparation des mésappariements de l'ADN par la technique d'immunohistochimie.

1. Critères d'inclusion : Dans notre travail nous avons retenu tous les cas d'adénocarcinomes de l'endomètre (les tumeurs malignes) confirmées par l'histologie durant la période d'étude afin de réaliser ce travail, et qui ont bénéficié d'une étude immunohistochimique du statut MSI. On s'est basé sur les données recueillies à partir du registre des demandes d'immunohistochimie

2. Gestion des données : Notre étude a pour objectif la mise en évidence des caractéristiques épidémiologiques et anatomopathologiques de l'adénocarcinome de l'endomètre avec instabilité microsatellitaire. Pour cela, nous avons classé les données en tableaux comportant les paramètres suivants:

- ✓ Age des malades.
- ✓ Type de prélèvement/chirurgie.
- ✓ Type histologique et grade de différenciation.
- ✓ Stade histopronostique pTNM/ FIGO.
- ✓ Statut MSI et protéines éteintes.

II. MATERIELS

1. Matériel biologique

Nous avons colligé 14 cas de carcinomes de l'endomètre ayant bénéficié d'une étude immunohistochimique pour évaluer le statut MSI. On compte 14 pièces opératoires prises en charge au laboratoire d'anatomie pathologique

2. Matériel non biologique

L'ensemble du matériel non biologique utilisé dans ce travail est présenté en annexe 4

III. Les étapes de l'étude histologique ou Phase préanalytique

Inclue le prélèvement et sa préparation :

3.1. Fixation : elle nécessite l'utilisation de formol 10% pour une durée de 24 h de manière immédiate très rapide, elle permet de conserver les structures et la morphologie des cellules dans état plus proche de l'état vivant.

3.2. Déshydratation : le liquide utilisé pour la déshydratation est l'alcool: six bains successifs d'alcool de concentration croissante :50%~75%~96%~100%. Pendant 2h pour chacun. But: pour éliminer l'eau contenue dans les organes.

3.3. Inclusion : elle a pour but l'obtention des coupes fines et régulières. Le milieu d'inclusion utilisé {la paraffine}. Le prélèvement baigne dans la paraffine liquide (chauffée à 56C°), cela facilite leur infiltration dans la pièce.

3.4. Mise en bloc (l'enrobage) : après l'inclusion, la paraffine sous forme liquide est coulée dans un petit moule en métal, ensuite il y aura un refroidissement toute nuit pour obtenir un bloc de paraffine dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse.

3.5. Microtomie (à rotation manuelle) : après refroidissement et démoulage, on fait des coupes de section de 2 à 5µm d'épaisseur (cellules en monocouche) en série régulière sous forme de rubans.

3.6. Étalement : on étale les coupes dans un bain marie, pour éviter les plis, puis en les récupère sur des lames.

Remarque: on utilise les lames en verre pour les colorations standards (l'hématoxyline-éosine) et les lames silanisées pour L'IHC.

3.7. Coloration HE : après séchage à l'air, on passe à la coloration qui permet de la mise en évidence la morphologie des cellules (cytoplasme, noyaux,) leur répartition structurale.

Elle correspond à l'impregnation des cellules par 2 colorants spécifiques dans un automate de Coloration:

L'hématoxyline : colorant nucléaire, il colore seulement les noyaux en bleu violet

L'éosine : est un colorant cytoplasmique il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaire en rose

les différents étape de technique histologiques sont représentées dans l'annexe 2

IV. Étude immunohistochemie

Les protéines peuvent être étudiées à l'aide des anticorps monoclonaux disponibles dans le commerce. **Figure 19.**

MSH2 (FLEX Monoclonal Mouse Anti – Human Must Protein Homolog 2) Clone FE11, Ready-to-Use.

MSH6 (FLEX Monoclonal Mouse Anti – Human Must Protein Homolog 6) Clone EP49, Ready-to-Use

PMS2 (FLEX Monoclonal Rabbit Anti Human Postmeiotic ségrégation increased 2) Clone EP51, Ready -to-Use.

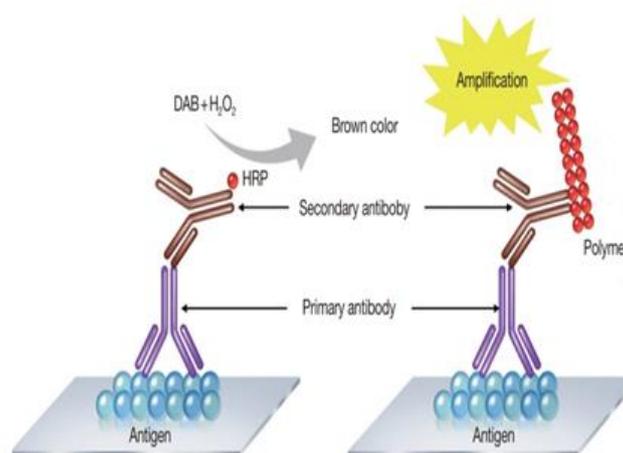


Figure 19 : Technique de l'immunohistochemie IHC (Benarfa., 2019)

Mode opératoire

2.1. Déparaffinage : par un passage du prélèvement dans six bains de xylène, le passage dans chaque bain va durer 2min

2.2. Réhydratation : lavage de la section dans des bains d'alcool benzylique à concentration décroissante 96%,80%,70% pendant 5min pour chaque bains suivi d'un rinçage à l'eau distillée

2.3. Démasquage antigénique : les lames sont placées sur un portoir qui est plongé dans un bac de solution de démasquage préchauffé TRS (Target retrieval solution, c'est un tampon de citrate de pH 9 dilué d'environ 1/50 dans l'eau distillée), ensuite les bacs sont transférés dans un bain marie 95-97C° (pendant 40 min).

Le but de cette étape est de rompre les liaisons moléculaires causée par le formol (fixateur) et démasquer les sites antigéniques.

une fois retirer de bain marie, on va laisser les lames refroidir dans la même solution pendant 20min à température ambiante suivie par un rinçage à l'eau distillée puis au TBS (Tris Buffer Saline) dilué au 1/20 de l'eau distillée pendant 5 min

Après on entoure les coupes tissulaires par DAKO Pen pour delimitier la zone de traitement des solutions utilisées. Ensuite, remettre dans l'eau distillée pour que les lames restent humides.

2.4. Blocage de la peroxydase endogène : la solution utilisé dans cette étape est l'eau oxygénée H₂O₂ elle est réalisé pendant 5 min dans un chambre humide, ensuite il y aura un rinçage dans un bac d'eau distillée pendant 5 min, après les lames sont plongés dans le tampon de lavage (wash Buffer) pendant 5 min pour éliminer la peroxydase endogène.

2.5. Incubation avec l'anticorps primaire : on met quelques gouttes d'AC primaire (MLH1 PMS2 et MSH2 MSH6), on laisse l'incubation de ces derniers pendant 30 min dans une chambre humide à température ambiante suivie par un rinçage à l'eau distillée pendant 5 min.

2.6. Incubation avec l'anticorps secondaire : verser quelques gouttes d'AC secondaire, laisser incuber pendant 30min après rinçage à tampon PBS deux fois pendant 10 min

2.7. Révélation : on utilise le **DAB** (on ajoute 6 goutte de chromogène à 6ml de substrat) on ajoute une goutte pour chaque lame et on laisse incuber pendant 5~10 min

2.8. Contre-coloration et montage : les lames sont plongées dans un bain d'Hématoxyline de Mayer pendant 3 min, puis premier rinçage à l'eau distillée ammoniaquée à 34% ensuite

deuxieme rinçage à l'eau distillée. Après, les coupes sont montées et couvertes avec un milieu aqueux, le faramount. Cette étape permet de colorer en bleu les noyaux, cytoplasme, membrane qui ne sont pas révélés par l'anticorps.

Les différentes étapes de la technique immunohistochimique sont représentées dans la (Figure 20)



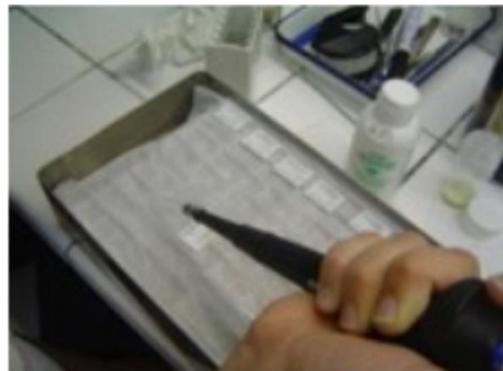
Déparaffinage



Crayon à hydrophobe



Démasquage
Substrat +DAB



AC primaire puis AC secondaireStreptavodine.



Hématoxyline.



Montage des lames

Figure 20 : les différentes étapes de la technique immunohistochimique IHC



Résultats



Chapitre 4 : Résultats

1. Étude épidémiologique

Nombre de malades inclus dans l'étude : le nombre total des patientes incluses durant la période d'étude est de 14 patientes.

L'âge : l'âge moyen est de 56,5 ans, avec des âges extrêmes allant de 37 à 76 ans. La tranche d'âge le plus fréquemment atteinte se situe entre [40-60] ans **Figure 21**

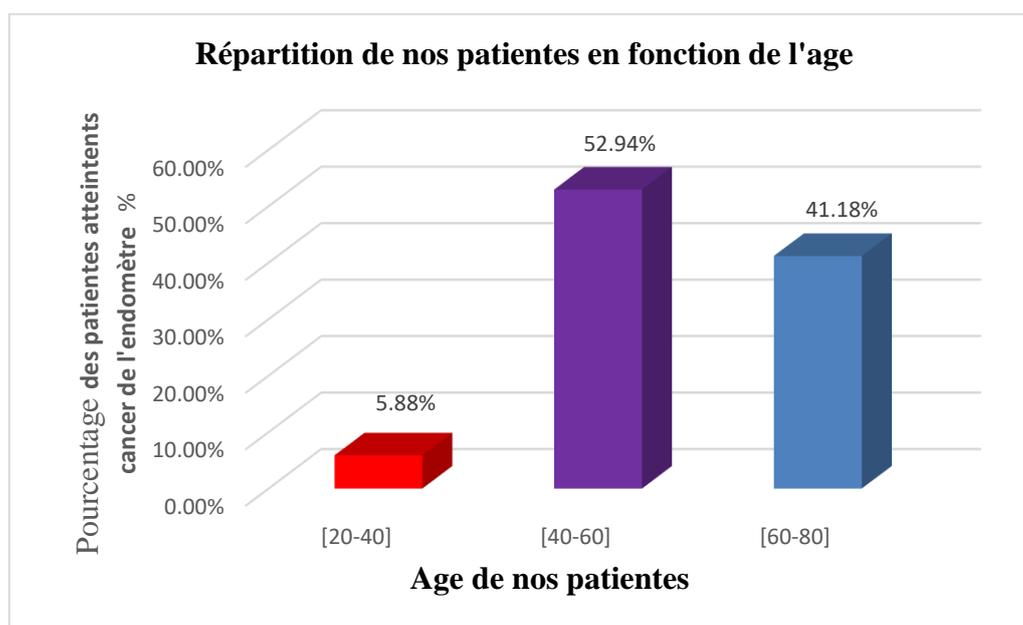


Figure 21 : Répartition de nos patientes en fonction de l'âge

Antécédents néoplasiques : dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'antécédents néoplasiques.

2. Compte rendu anatomopathologique

2.1. Type de prélèvement : Toutes les patientes ont bénéficié d'une chirurgie à type d'hystérectomie avec annexectomie bilatérale réalisée chez 14 patientes et de colpo-hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale chez 2 patientes. Toutes les patientes n'ont pas eu de curage ganglionnaire (lymphadenectomie pelvienne) lors de notre étude. **Figure 22**

Type de prélèvement	Pourcentage %
Hystérectomie avec annexectomie bilatérale	90%
Colpo hystérectomie totale avec annexectomie	10%

Tableau I : Répartition de nos patientes en fonction de type de prélèvement

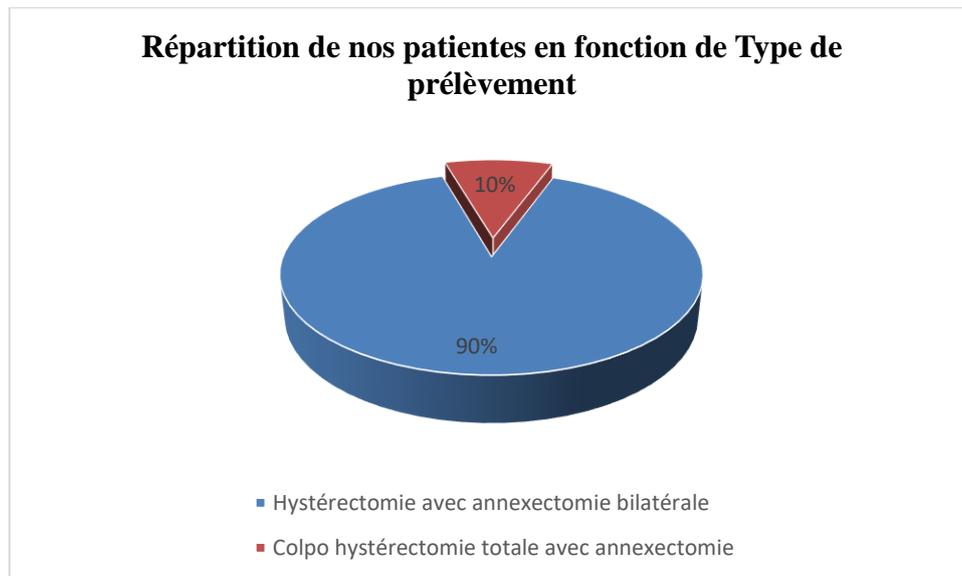


Figure 22 : Répartition de nos patientes en fonction de type de prélèvement



Figure 23 : Pièce l'hystérectomie et annexectomie bilatérale

2.2. Le résultat de la pièce opératoire a mis en évidence : le diagnostic des adénocarcinomes de l'endomètre a été obtenu grâce à l'examen anatomopathologique des pièces opératoires.

Figure 23

2.2.1. Type histologique

✓ Les adénocarcinomes endométrioides de l'endomètre représentent 80% des cas.

✓ Les adénocarcinomes non endométrioides de l'endomètre sont retrouvés dans 20% des cas: les adénocarcinomes papillaires séreux, et les carcinomes à cellules claires chez 2 patientes successivement. Pas de cas de carcinosarcome. **figure 24**

✓Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome de type endométrioides moyennement différencié de grade 2 suivi par l'adénocarcinome bien différencié de grade 1 avec un pourcentage total de 70%. **.figure 24**

Nous avons noté que les malades âgées de 50~60 ans étaient les plus fréquemment touchées par le type adénocarcinome endométrioides bien différencié de l'endomètre. Tandis que les adénocarcinomes moyennement différencié et les adénocarcinomes non endométrioides survenaient chez les patientes âgées de 30~40 ans.

Type histologique	Pourcentage%
Carcinome endométrioides de l'endomètre	80%
Carcinomes non endométrioides de l'endomètre	20%

Tableau II : Répartition de nos patients atteints selon les types histologiques

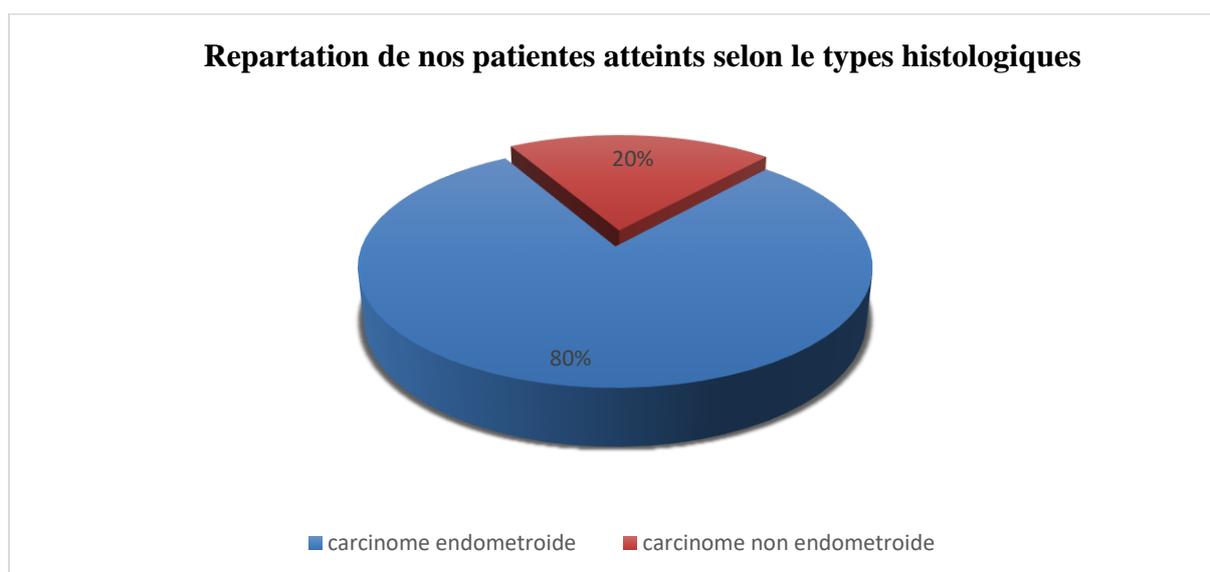


Figure 24 : Répartition de nos patients atteints selon les types histologiques

2.2.2. Pour les grades histologiques de carcinome de l'endomètre, on note

✓ 45 % grade 2.

✓40% grade 1.

✓15% grade 3.

(Figure 25).

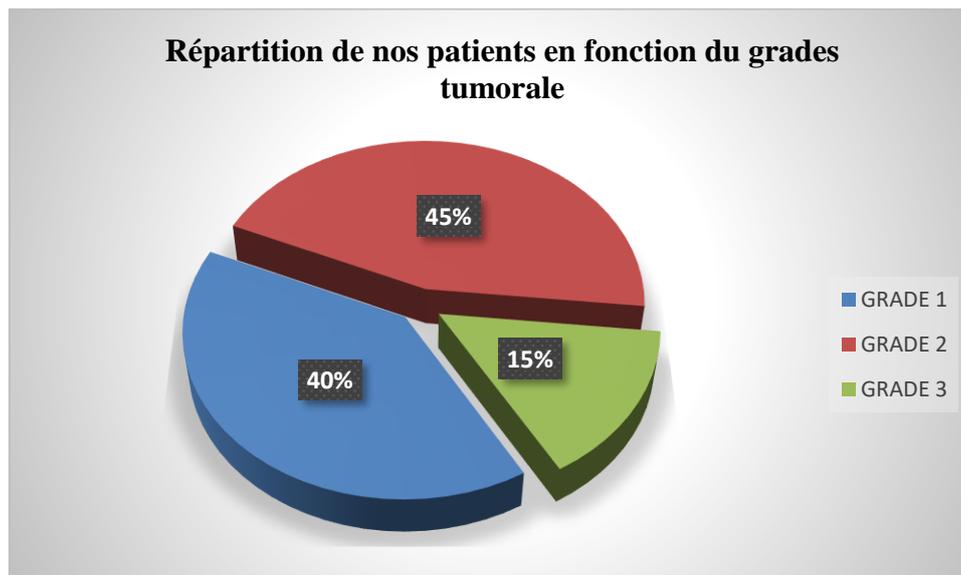


Figure 25 : Répartition de nos patientes selon le grade tumoral

2.2.3. Stadification

Les Stade FIGO retrouvé sont 38.48 % pour stade IA, et 15.38 % pour les stades IB, II, IIIA, successivement, 7.69 % pour III, IIIB, Dont le stade IA est le plus fréquent représenté. (Voir tableau si dessus) **Figure 26.**

Stade tumorale	Nombre des cas	Pourcentage%
Stade IA	5 patients	38.48 %
Stade IB	2 patients	15.38 %
Stade II	2 patients	15.38 %
Stade III	1 patient	7.69 %
Stade IIIA	2 patients	15.38 %
Stade IIIB	1 patient	7.69 %

Tableau III : Les différents stades tumorale dans notre série

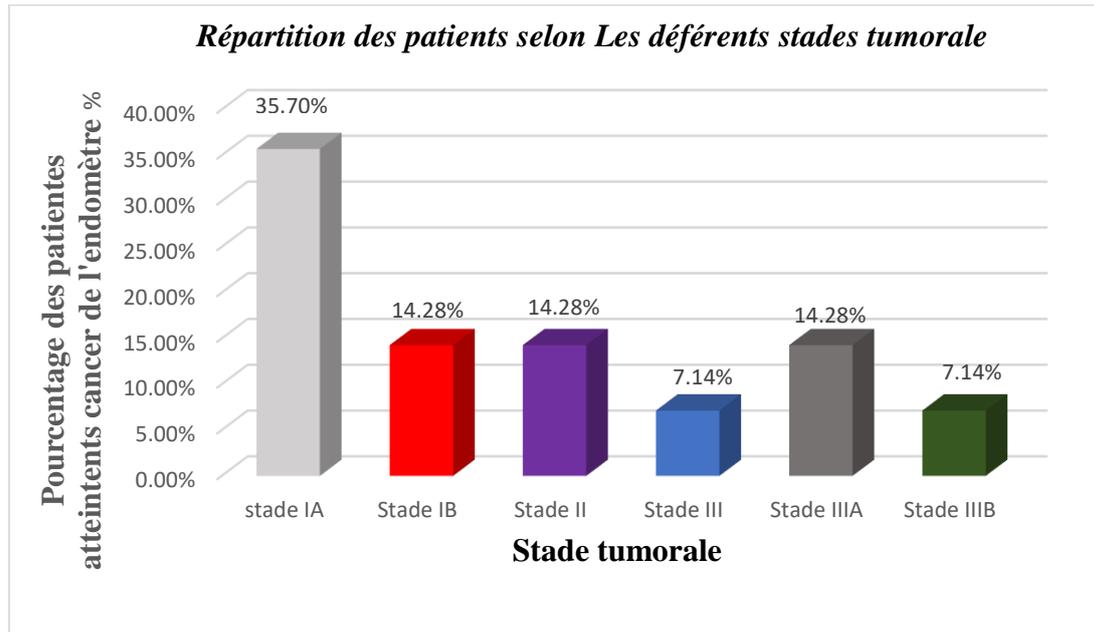


Figure 26 : Répartition de nos patients selon Les différents stades tumorale

2.2.4. L'infiltration myométriale

✓ superficielle dans 30% des cas.

✓ profonde dans 50% des cas.

✓ En dans 20%, il n'y avait pas d'envahissement de myomètre. **Figure 27**

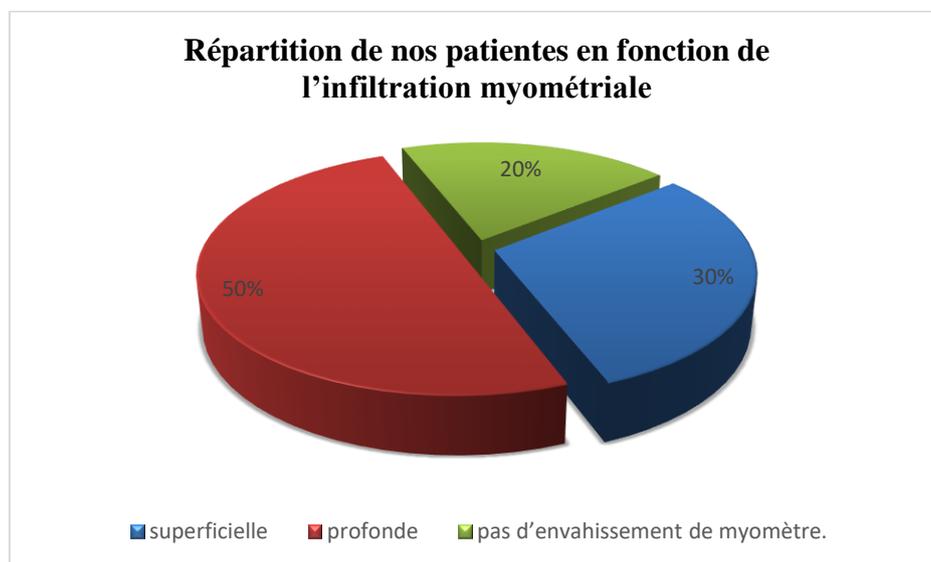


Figure 27 : Répartition de nos patientes en fonction de l'infiltration myométriale

2.2.5. Type Histologique selon les tranch d'Age

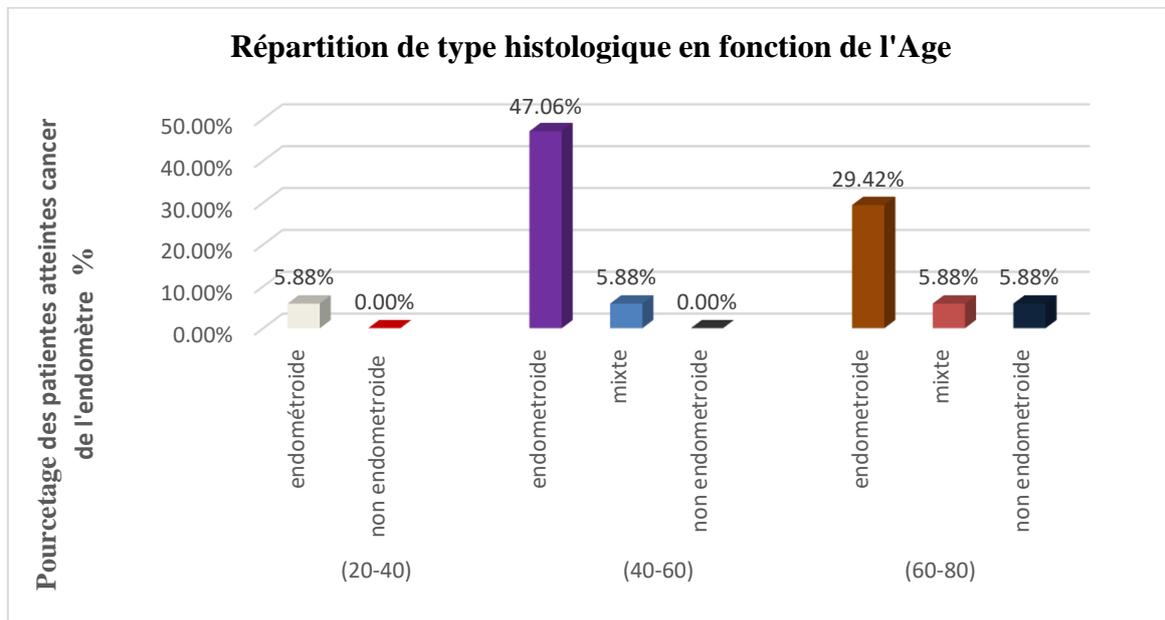


Figure 28 : Répartition en fonction de type histologique en fonction de l'Age

2.3. Distribution de Phénotype MSI

2.3.1. Statut MSI en fonction de type histologique

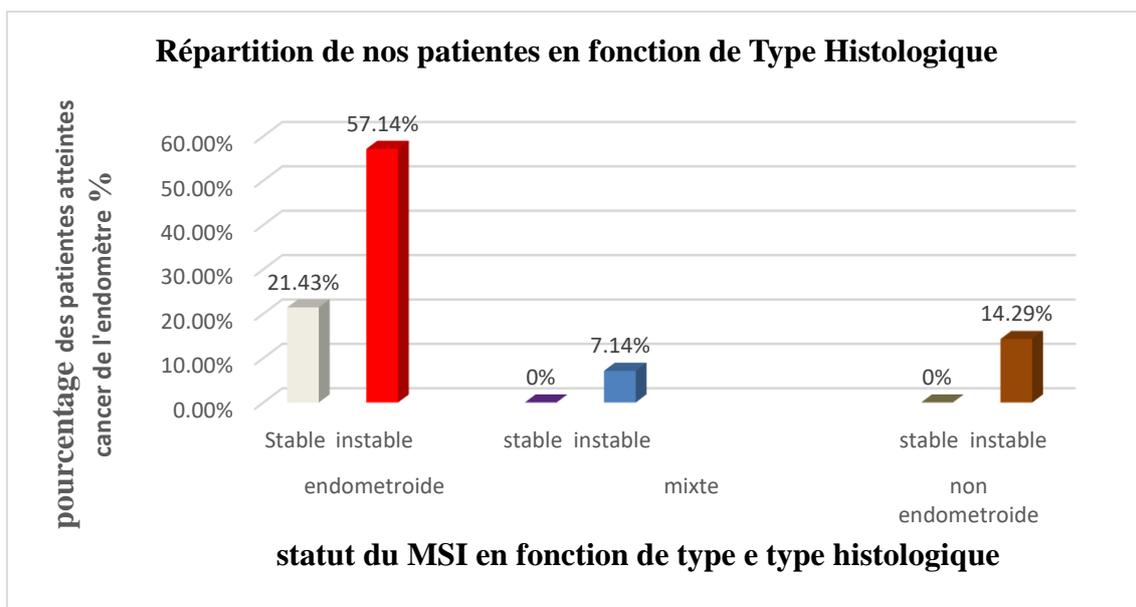


Figure 29 : Répartition de nos patientes en fonction de Type Histologique

2.3.2. Statut MSI en fonction de grade

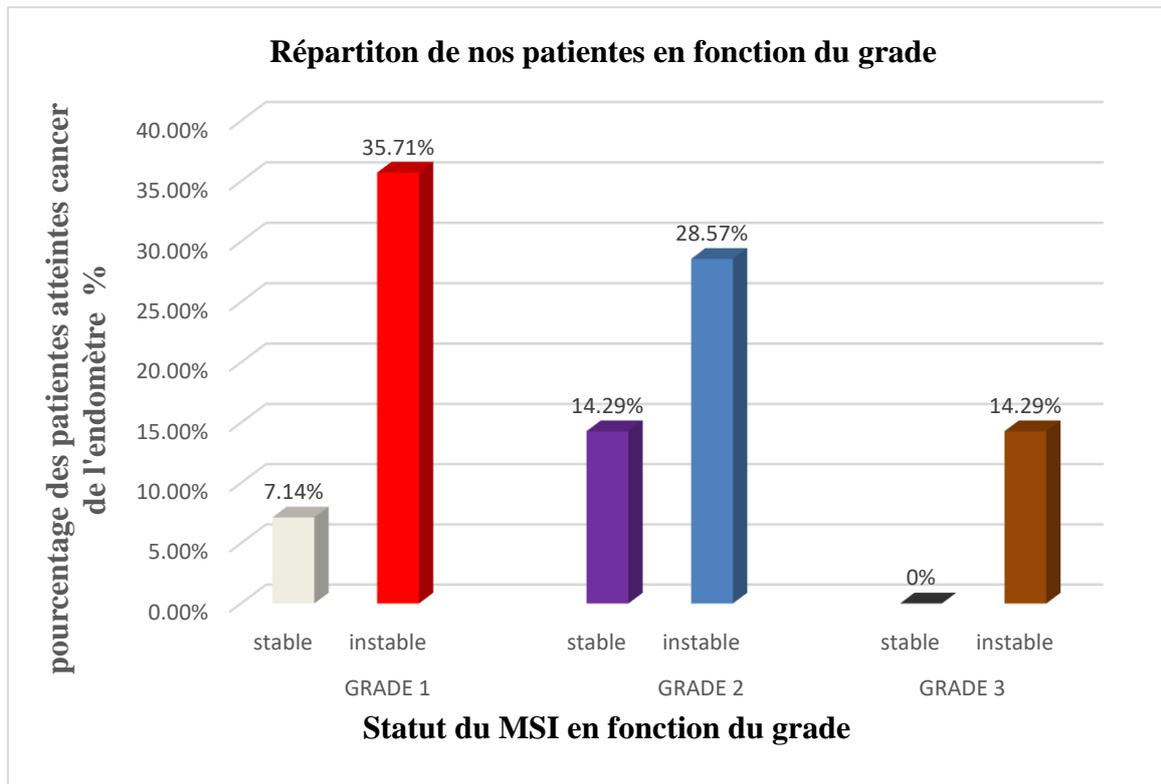


Figure 30 : Répartition de nos patientes en fonction du grade

2.3.2. Statut MSI en fonction de l'expression global des protéines MSI

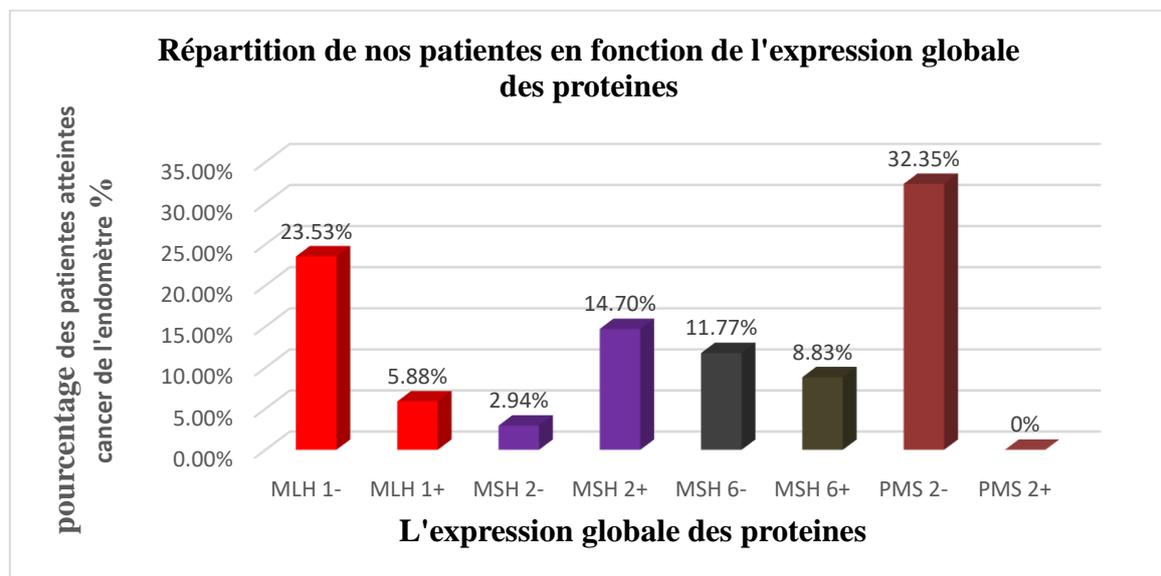


Figure 31 : Répartition de nos patientes en fonction de l'expression globale des protéines MSI



Le protéine PMS 2 est le protéine le plus souvent exprimé de notre série étudiant

2.3.3. Statut MSI en fonction de perte de l'expression des protéines MSI

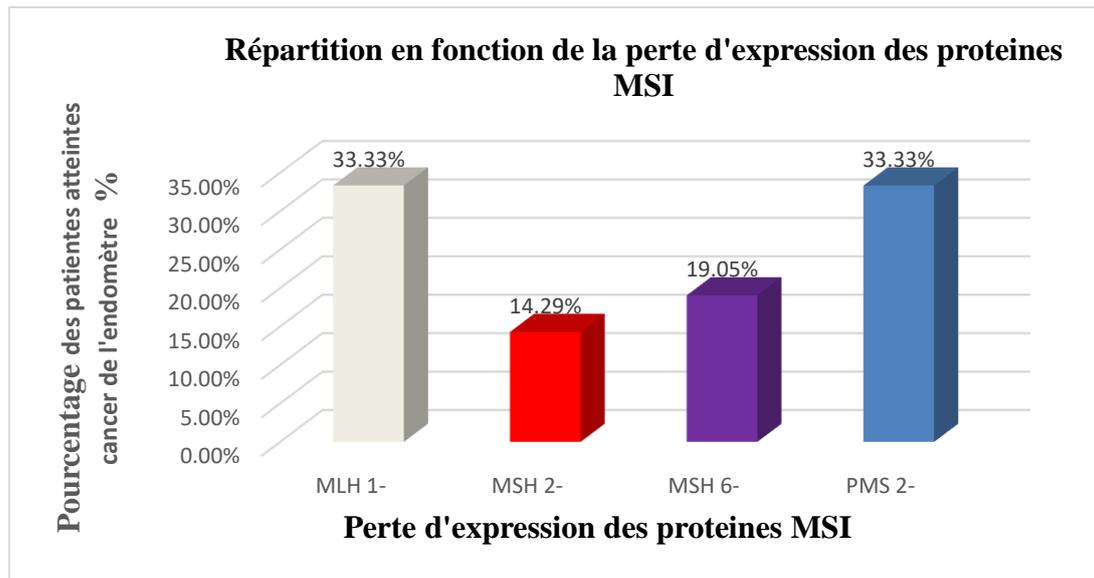


Figure 32 : Répartition en fonction de perte de l'expression des protéines MSI



Le protéine MLH 1 est le protéine qui perte le plus souvent leur expression tissulaire

2.3.4. Statut MSI en fonction de perte d'une association des protéines MSI

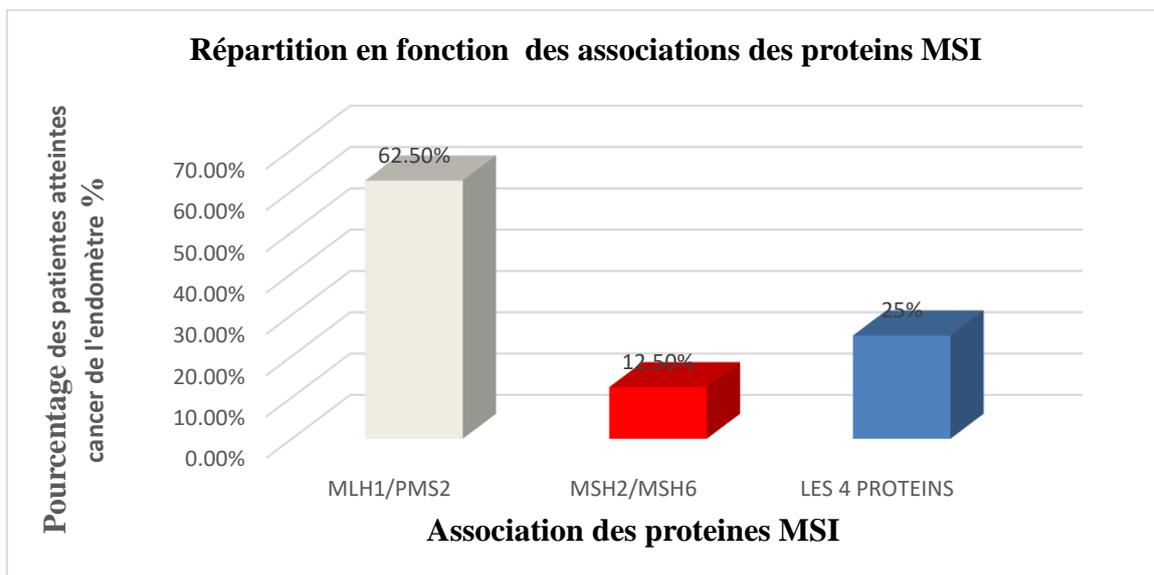


Figure 33 : Répartition en fonction d'une perte d'expression pour le couple MSH6 -MSH2
PMS 2 -MLH1



protéines MLH 1/PMS 2 sont des partenaires qui perte leur expression au cas tumorale.

2.3.5. Statut MSI en fonction de perte d'une seule protéine

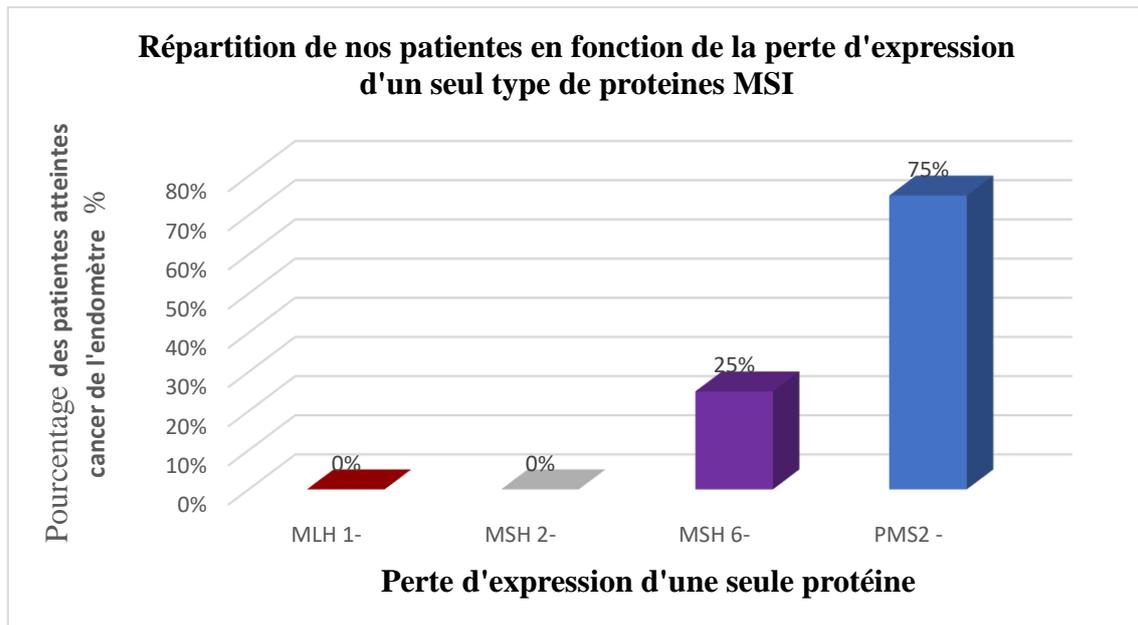


Figure 34 : Répartition de nos patientes en fonction de perte d'expression isolée d'une seule protéine

3. Iconographie

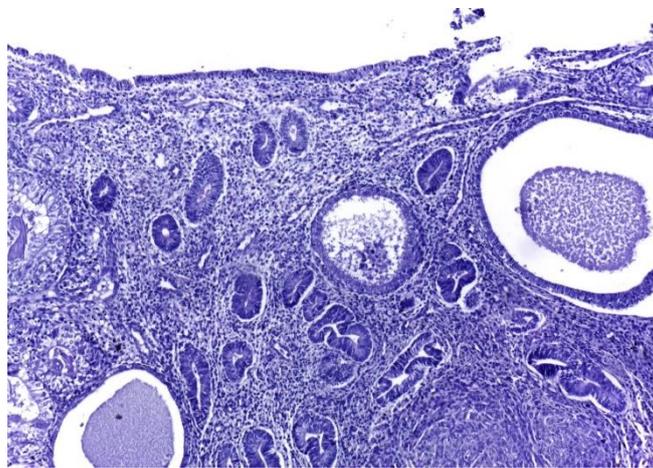


Figure 35 : Aspect d'un endomètre normal de femme ménopausée HE (Gx10)

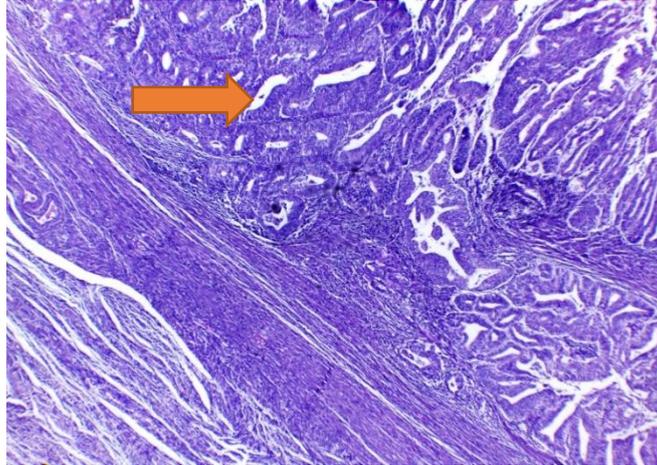


Figure 36 : Carcinome de l'endomètre infiltrant le myomètre. La tumeur s'organise en structures glandulaires (flèche) HE (Gx10).

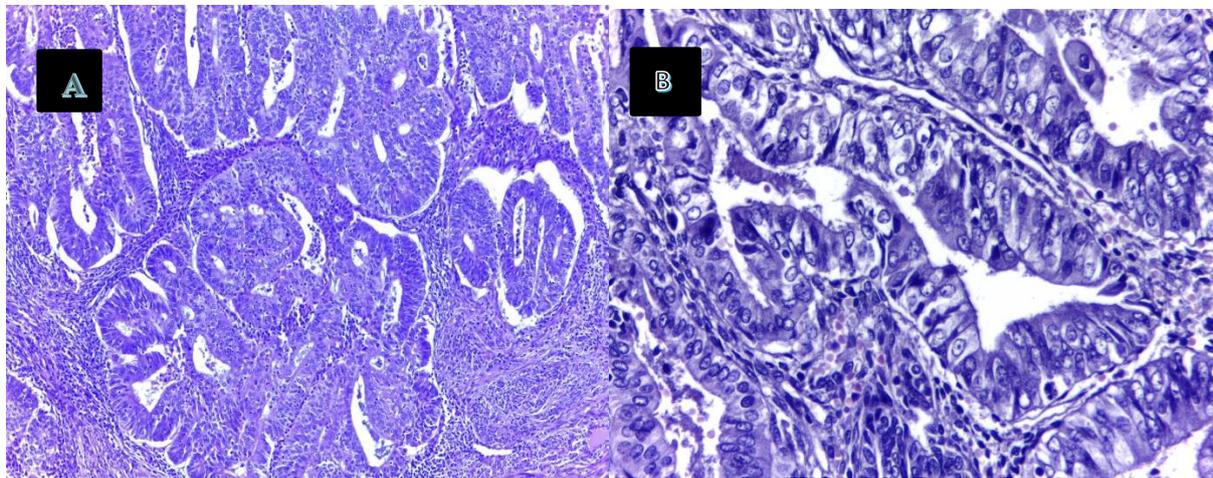


Figure 37 : Carcinome endométrioïde de grade G2. A : HE (Gx10). Les cellules tumorales sont cylindriques et s'organisent en structures glandulaires. B : HE (Gx40) les cellules présentent des atypies nucléaires modérées.

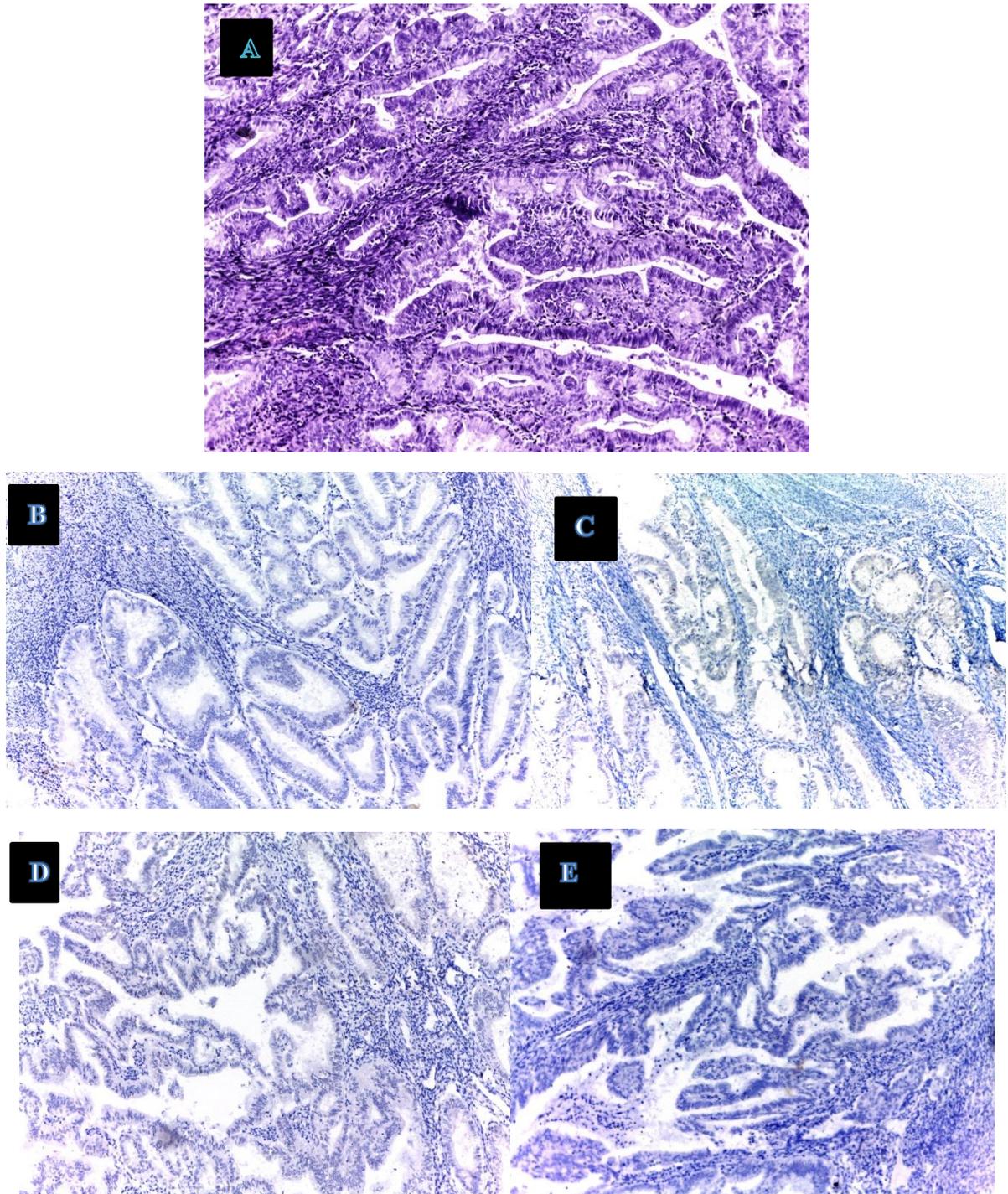


Figure 38 : Carcinome endométrioïde avec perte d'expression des protéines MMR.

AHE(Gx10) A. Toutes les protéines négatives B : MLH1. C : MSH2. D : MSH6. E : PMS2
IHC (Gx10)

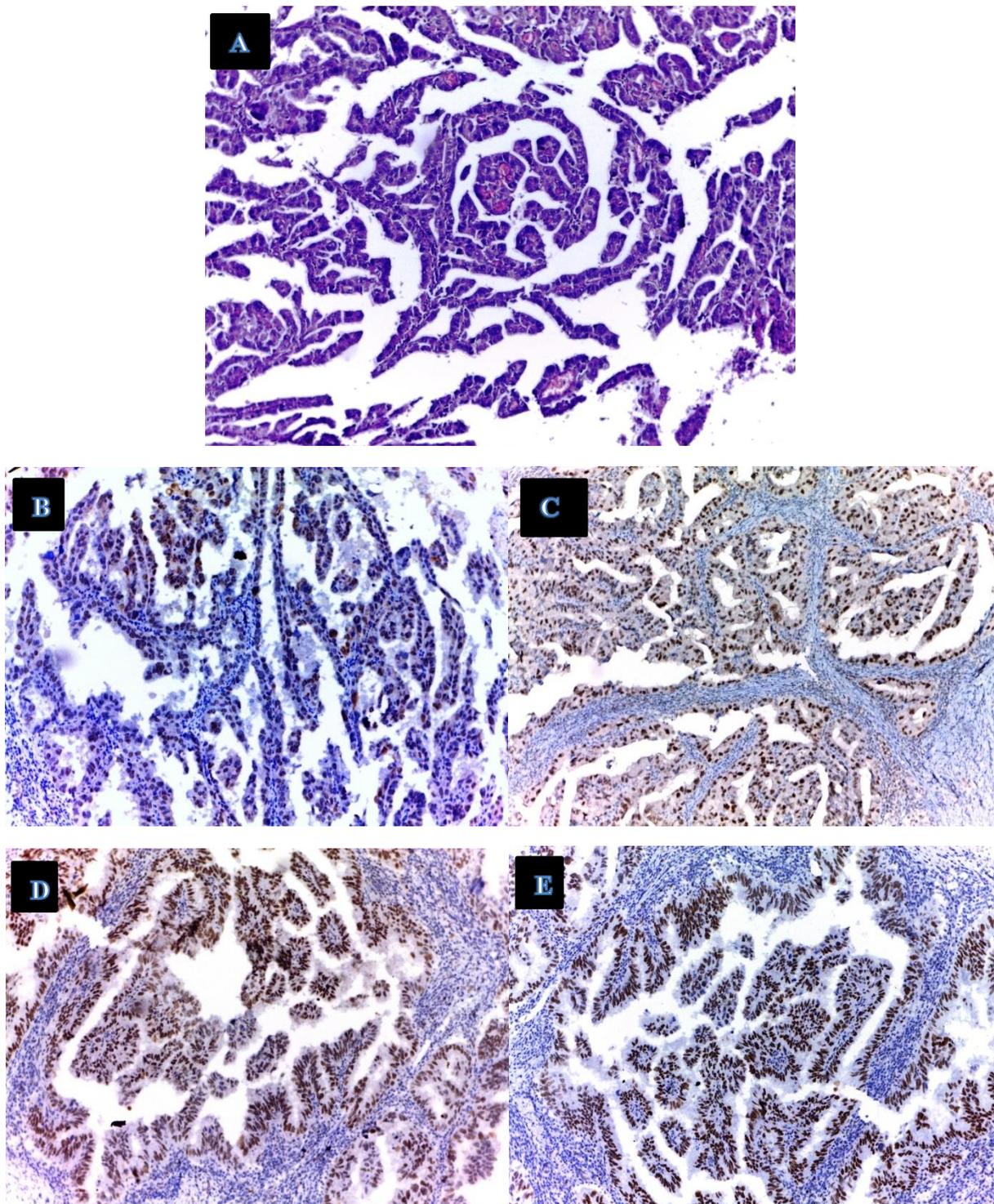


Figure 39 : Carcinome papillaire séreux de l'endomètre avec conservation de l'expression des protéines MMR. A HE (Gx10). Toutes les protéines sont positifs B : MLH1. C : MSH2. D : MSH6. E : PMS2. IHC (Gx10)

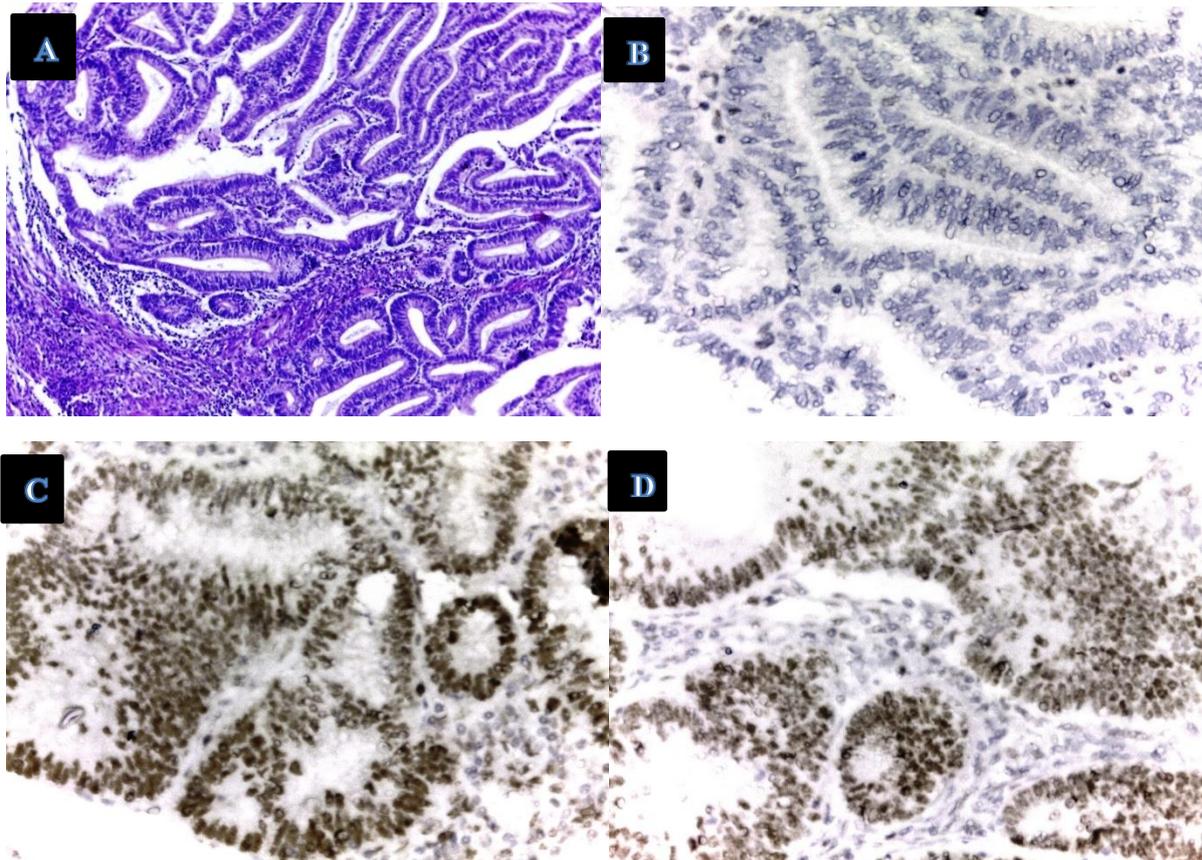


Figure 40 : Carcinome endométrioïde de grade G1 avec perte d'expression de MLH1
HE(Gx10) A. Les protéines C : MSH2. D : MSH6 sont positifs et B : MLH1 est négatif IHC
(Gx40)

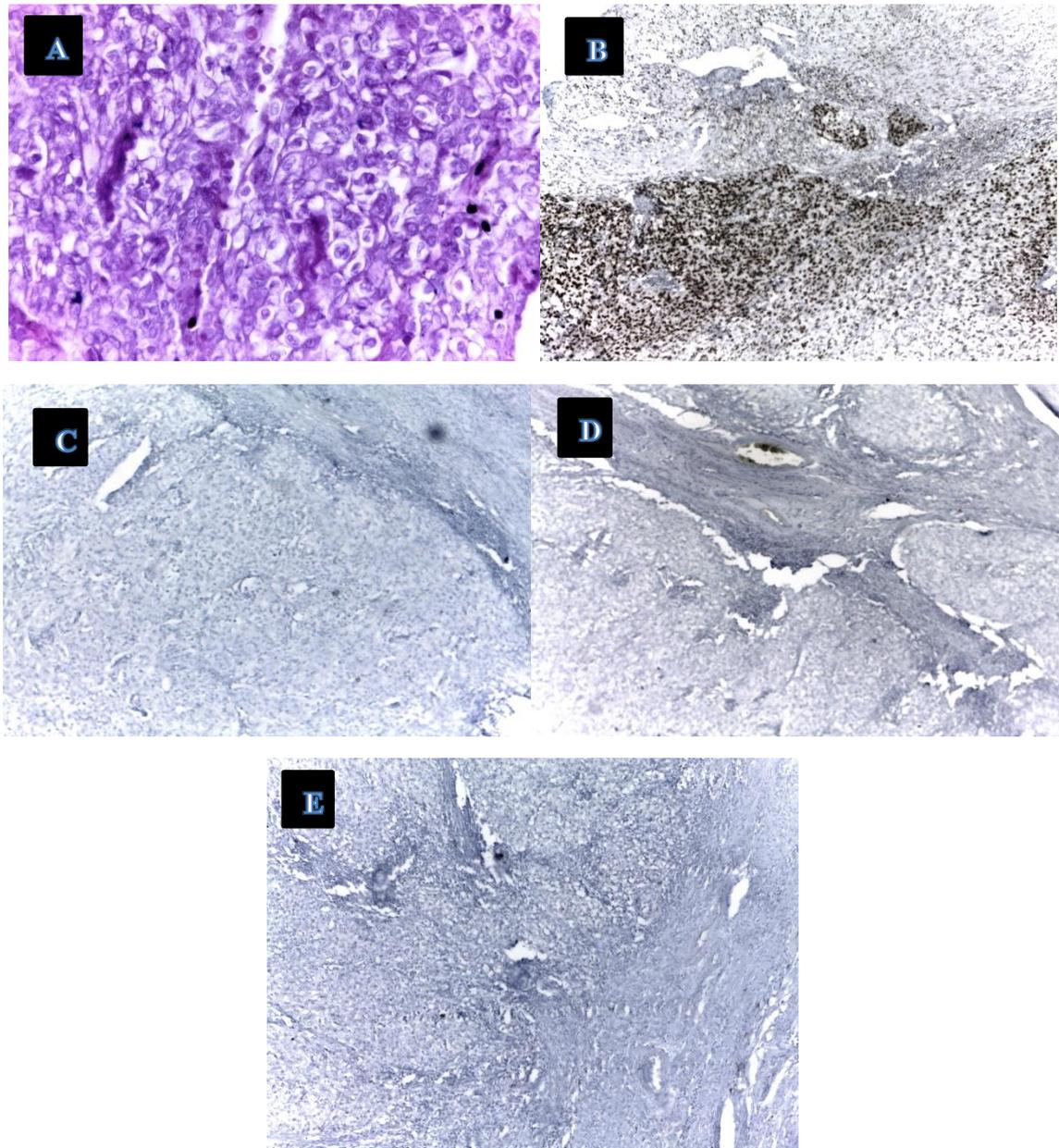


Figure 41 : Carcinome à cellules claires de l'endomètre avec perte d'expression de MSH 2, MSH6 et PMS2 HE(Gx40) A. Les protéines C : MSH2. D : MSH6. D : PMS2 sont négatifs et B : MLH1 est positif IHC (Gx10)

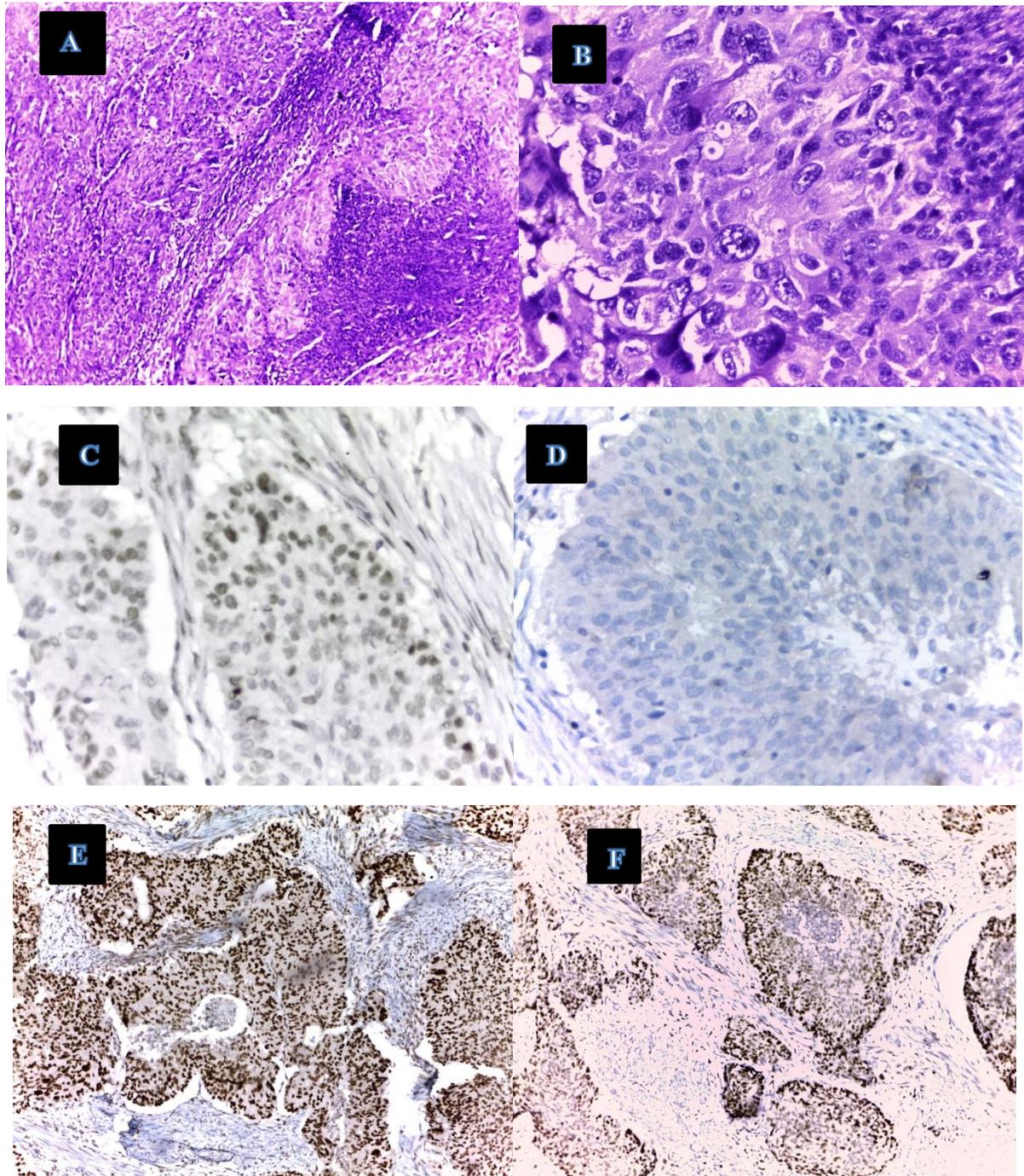


Figure 42 : Carcinome endométrioïde de grade G3. A (HE, Gx10) architecture solide faite de larges travées. B (HE, GX40) atypies cytonucléaires marquées. C : MLH1 faiblement positif, F : PMS2 négatif, D : MSH 2 et E : MSH 6 positifs. IHC (Gx40)

Discussion



Discussion



Discussion

Notre travail a porté sur les carcinomes de l'endomètre obtenus après chirurgie et adressés au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du centre Pierre et Marie Curie à Alger.

Dans notre série, on remarque que l'adénocarcinome de l'endomètre le plus souvent survient chez les femmes âgées. Concernant ce facteur, on trouve que la tranche d'âge qui se situe entre 40 et 60 ans est la plus touchée par le carcinome endométrial.

De nombreux études ont montré que l'âge est le facteur étiologique le plus important dans la progression tumorale des cancers de l'endomètre. L'adénocarcinome de l'endomètre est un cancer de la femme âgée. **(Lucas rivièrè., 2018).**

Nous avons eu un âge moyen de 56,5 ans avec des extrêmes allant 37~76 ans, ce résultat rapproche à celui retrouvé dans la série **(d'Agostini et al.,2003)** au moment du diagnostic des populations atteinte de Carcinomes de l'endomètre, l'âge moyen situe entre 59- 60 ans dans la série étudié par **(Philippe et Charpin., 1992)**, ainsi que **(Truc et al., 1987)**.

Type histologique le plus abondant dans notre série était l'adénocarcinome endométrioïdes soit 80% des cas, tandis que l'adénocarcinome non endométrioïde représentait 20%.

Cette résultats rapproche à celui de **(Belhaddad0, 2019)**, et de **(Raja et al., 2019)** soit 67,74 % des cas.

L'adénocarcinome de l'endomètre bien différencié et moyennement différencié soit 70%, 8,5 % des cas respectivement, ce pourcentage rapproche à celui de **(Chkarnat et al., 2014)** qui a été trouvé 67% des cas.

L'adénocarcinome de l'endomètre touche majoritairement les femmes ménopausées, dans notre travail nous avons trouvés 30 % des femmes ménopausée tandis que d'environ 80 % des femmes ménopausée a été trouvée dans l'étude qui a été effectués par Philippe ainsi que truc et al et d'environ 82% dans la série étudié de **(Kazbek et al., 2001)** 57, 58 Dans la série **(Agostini et al., 2003)** 52,2 % des femmes sont ménopausées.

Dans notre série, on va déterminer si les prévalences les plus élevées du statut MSI étaient rencontrées et influencées par les stades de différenciation des carcinomes de l'endomètre.

L'analyse du statut microsatellitaire par L'IHC est une méthode permet de mettre en évidence l'extinction et la perte d'expression des protéines MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, Les protéines MMR ont été révélés comme positive, négative en IHC. **(Hendriks et al., 2003).**

Discussion

IHC permet d'identifier des protéines MMR et leur expression tissulaire sur les coupes histologiques, dans l'état tumorale on note une perte d'expression d'une ou plusieurs protéines tandis que dans les tissus normaux, ils sont présentés sur la coupe histologique. **(Lindor et al., 2002)**

Au totale, 14 tumeurs issues de 14 patientes âgées en moyenne de 56,6 ans ont été incluses. Il s'agissait dans 80% des cas des carcinomes endométrioïdes de l'endomètre et 20% des carcinomes non endométrioïde de l'endomètre.

Dans notre travail on remarque que la majorité des cas de malades portant le statut MSI étaient auparavant limitées à un type tumoral et la mise en évidence du statut MSI influençait le stade le grade tumoral.

En plus, nous avons trouvés que le carcinome de l'endomètre survient au spectre étroit dans le cadre des tumeurs MSI, dans notre travail, nous avons approuvé l'identification du statut MSS et MSI dans toutes les malades atteintes de carcinome de l'endomètre et la distribution et L'utilité de ce phénotype génétique tumoral dans les différentes localisations tumorales.

Les tumeurs endométrioïdes de l'endomètre étaient microsatellites stables MMS dans 21,43% des cas, un immunophénotype instable a été identifié dans 57,14% et 14,29% des cas dans les carcinomes endométrioïdes et non endométrioïdes respectivement. Les carcinomes mixtes instable en 7,14% des cas.

Commentaires ~ les carcinomes non endométrioïdes incluent le carcinome à cellules claires et le carcinome séreux

Les carcinomes de l'endomètre avec MSI auraient un pronostic favorable que ceux ayant un phénotype MSS (stable) **(Maxwell., 2001)**, Le risque cumulé de CE à 70 ans serait de 54% en cas de mutation MLH1, 21% en cas de mutation MSH2 et 16% en cas de mutation MSH6.

(Morice., 2015; Bonadona., 2011)

Les risques de développer un carcinome de l'endomètre sont liés le plus fréquent aux types de gène atteint.

Nous avons remarqué que les patientes portant les mutations des gène MLH1 et PMS2 (perte d'expression immuno-phénotypique des protéines) sont le plus touchées par le carcinome endométrioïde de l'endomètre soit 57,14% tandis que 14,29% par les carcinomes non endométrioïdes .

Discussion

Notre étude sur le statut MSI a été réalisée et montre une perte d'expression remarquable des marqueurs MLH1; dans environ 33.33% des cas où manquait l'expression de MLH1. Cette proportion importante des carcinomes avec expression nucléaire négative de MLH1 n'est pas reliée à une mutation constitutionnelle d'un gène du système MMR mais à une déficience acquise épigénétique de ce système via l'hyperméthylation des régions promotrices de ce gène là, (la mutation la plus courante).

Cette voie représente un phénotype hypermutable, provoqué par la dysfonctionnement de l'activité des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) à cause des mutations germinales de l'un des gènes MMR: MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. **(Wang et al., 2018; Boland et Goel., 2010)**

La perte d'expression intéressant le couple des protéines MLH1 -PMS2 dans le carcinome endométriote est 62,5% tandis que la perte de l'hétérodimère de MSH6 -MSH2 est 12,5%, on constate qu'il existe une parfaite corrélation entre les partenaires MLH1-PMS2 : la perte d'expression du PMS2 est corrélée à une mutation de gène MLH1, l'inverse est faux. Cette dernière étant sous sa forme libre donc instable, elle soumise une dégradation protéolytique, par contre le MLH1 reste stable en absence de son partenaire parce que cette protéine possède une capacité d'interagir avec d'autres homologues tels que MSH3.

En cas de perte d'expression de la protéine MLH1, on observe une perte d'expression conjointe d'expression de PMS2 : on constate que la perte d'expression dans les noyaux tumoraux de l'une ou de 2 protéines définit le phénotype microsatellitaire instable. **(Greene et al., 2017)**

Il s'agit de Carcinome endométriote qui présente un profil génomique complexe dû à une Hyperméthylation de promoteur du gène MLH1 **(Esteller., 1998)** qui code pour une protéine de système de réparation des mésappariements de l'ADN.

Les tumeurs qui expriment la mutation MLH1 peuvent avoir aussi des mutations somatiques dans d'autre gène du système MMR (MSH6, MSH2, PMS2) avec un pourcentage de 25%. **(Colas., 2012).**

Les tumeurs sont avérées manquer d'expression des protéines MSH6 et MSH2 respectivement dans 19,05% et 14,28%, tandis que la perte en couple de ce partenaire a été observée dans 12,5% des cas se résultat de diffère à celle de dont la perte d'expression du couple de protéines MSH2/MSH6 est la plus fréquente. **(Boennelycke., 2015).**

Discussion

On constate que les tumeurs avec mutation germinale de gène MSH6 n'a montre l'expression nucléaire de MSH2, En conclusion, La perte d'expression de MSH6 est corrélée à une mutation de gène MSH2 avec un pourcentage du 12,5% des cas.

Pas de cas de la perte isolée (perte d'expression d'une seule) de MLH1 et MSH2, tandis que la perte isolée de PMS2 et MSH6 a été observé dans 75% ,25% respectivement.

.Cliniquement, on remarque que les carcinomes avec perte d'expression MLH1, MSH2, MSH6 sont généralement mieux différencié et possèdent un pronostic favorable tandis que les Carcinomes peu différenciés sont des tumeurs à TP53 muté.

On note que les mutations des protéines de systèmes MMR sont beaucoup plus fréquentes dans les Carcinomes endomètroïdes que Carcinomes non endomètroïdes et constituent la marque de ce type histologique.

Dans la majorité des tumeurs de l'endomètre de phénotype MSI, la prévalence du phénotype MSI diffère selon le stade de la tumeur, environ 38,48% et 15,38 % de stade IA, IB sont MSI respectivement, 15,38 % de stade II sont MSI ,7,69% au stade III sont MSI. Ce résultat se rapproche de celui de **(Goldstein et al., 2014)** qui retrouve environ 20% des Carcinomes endométriaux de Stade II sont MSI, 12% au stade III et environs 4% au stade IV.

Comme nous sommes embrassé avant, la majorité des tumeurs endométriaux de l'endomètre tous stades confondus sont de phénotype MSI, cependant, la prévalence du phénotype MSI diffère selon le stade de la tumeur, environ 15% de stade 2 sont MSI,8% au stade III sont MSI.

A partir de ces résultats, on remarque que la diminution de la fréquence du statut MSI quand le stade augmente indique la faible agressivité des carcinomes de l'endomètre métastatiques, en plus les carcinomes endométriaux MSI de stade précoce sont de meilleure survie globale et sans récurrence tandis que, les carcinomes MSI endométriaux au stade métastatique ont un pronostic défavorable.

Le grade histologique: c'est avéré comme un facteur majeur dans le pronostic de carcinomes de l'endomètre et prédictive à la survie des récurrences **(Nishiya et al., 1998)**.

Il indique le niveau de différenciation du cancer (bien différencié, moyennement différencié, pas de différenciation, et basé sur les aspects morphologiques de cancer et intervient dans la décision thérapeutique. Dans notre série, on remarque que il y a une corrélation significative

Discussion

entre le grade histologique et le statut phénotypique instable MSI, cependant on remarque que l'augmentation de la fréquence du statut MSI quand le grade tumorale diminue indique la faible agressivité des adénocarcinomes de l'endomètre de grade I, on constate que ces tumeurs de bas grade pourraient avoir un meilleur pronostic avec un taux de survie à 5 ans en raison de son évolution clinique lente et détection précoce par rapport aux autres grades II/III (haut grade) ou la plupart des études récentes ont démontré que la tumeur de grade III est défavorable et de mauvais pronostic.

Conclusion



Conclusion



Conclusion

Conclusion:

Les cancers de l'endomètre représentent l'un des cancers les plus fréquents de la femme, et leur incidence est en augmentation du fait du vieillissement de la population et des modifications de vie. Heureusement, ces cancers sont habituellement détectés à un stade précoce du fait de métrorragies post ménopausiques.

Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont bien connus et sont essentiellement en relation avec une imprégnation œstrogénique non compensée par la progestérone. C'est ainsi qu'une ménopause tardive, une puberté précoce, la prise d'œstrogènes seuls sont associées à un risque de cancer endométrial. De même, l'obésité – en particulier après la ménopause – accroît le risque de ce cancer par une hyper-œstrogénie relative, observée chez ces patientes, en relation avec la transformation au sein des adipocytes des hormones surrénaliennes en œstrogène par l'aromatase.

Le diagnostic positif repose essentiellement sur l'échographie endovaginale et éventuellement l'hystérogaphie et/ou l'hystérocopie et/ou le curetage biopsique de l'endomètre. Ce dernier examen permet la confirmation diagnostique en préopératoire.

Leur traitement repose sur une chirurgie de préférence mini-invasive dont l'extension est adaptée aux facteurs pronostiques issus du bilan préthérapeutique. L'examen histologique définitif conditionnera les traitements adjuvants.

Altérations génétiques moléculaires spécifiques on estime que le développement de cancer a été identifiés dans plusieurs études de ces deux différents types de carcinome endométrial. L'un des altérations moléculaires associées au type endométrioïde (Cancer de l'endomètre de type I) est une instabilité microsatellite (MSI) qui indique des défauts dans la réparation de la non-concordance d'ADN système (MMR).

Dans le carcinome de l'endomètre, cependant, la relation entre les paramètres clinicopathologique (qui sont connus être liée au pronostic de la maladie) et MSI état n'est pas encore clair. L'incidence de MSI dans le carcinome endométrial sporadique dans différentes études a été détectée dans la fourchette allant de 9 % à 45 %.

Le but de notre étude est de déterminer si les femmes âge au moment du diagnostic de cancer de l'endomètre et certains paramètres clinicopathologique comme la tumeur grade, profondeur de l'invasion myométrique et stade de la maladie trouvés dans les cancers de l'endomètre sont liés à MSI-phénotype élevé.

Conclusion

PERSPECTIVE :

Biologie moléculaire et tumorale de la dysfonctionnement du système MMR

- Les techniques MSI-PCR

*Il nécessite l'utilisation de panel NCI-Pentaplex (BAT25, BAT26, NR21, NR22 ou NR27/Mono-27, NR24) comme technique de référence pour identifier le phénotype MSI

Lecomte, T., et al. (2019)

Remarque : le panel NCI-Pentaplex a fait preuve d'excellentes performances (en particulier meilleures que celles du panel NCI-Bethesda).

- Le seuil de 2 marqueurs instables sur 5 pour définir une tumeur comme MSI permet d'obtenir avec le NCI-Pentaplex une sensibilité optimale.
- Avec le NCI-Pentaplex, en cas de 2 marqueurs instables sur 5, il est recommandé de réaliser une analyse comparative avec de l'ADN de tissu normale pour déterminer s'il s'agit d'un profil MSI ou d'un profil lié à un polymorphisme.
- En l'absence de tissu sain pour analyse comparative, un résultat avec seulement 2 marqueurs instables n'est pas interprétable et nécessite une confrontation aux résultats d'immunohistochimie. Il est alors recommandé d'appliquer le seuil de 3 marqueurs instables sur 5 pour définir une tumeur comme MSI (accord d'experts). **Lynch, H. T., et al. (2015).**

*Il est recommandé d'utiliser des méthodes basées sur l'amplification de fragments d'ADN de petite taille (grade A). **Argilés, G., et al. (2020).**

Remarque : cela facilite l'amplification des différents marqueurs à partir d'AND de qualité moindre et limite, ainsi, le nombre de résultats non contributifs.

* semble qu'il y ait un intérêt à utiliser des marqueurs contenant un nombre plus élevé de répétitions (Long mono-nt repeats).

Bibliographie



Bibliographie



Bibliographie

Références :

Aaltonen, Lauri A., et al. "Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer." *Science* 260.5109 (1993): 812-816.

Abbas, K., Monaghan, S. D., & Campbell, I. Uterine physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, (2011). 12(3), 108-110.

Agostini, A., et al. "Atypical hyperplasia of endometrium and hysteroscopy." *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité* 31.4 (2003): 355-358.

Ali, A. T. (2013). Risk factors for endometrial cancer. *Ceska gynekologie*, 78(5), 448-459.

Altrabulsi, Basel, et al. "Undifferentiated carcinoma of the endometrium." *The American journal of surgical pathology* 29.10 (2005): 1316-1321.

Amant, F, et al. "Endometrial cancer." *The Lancet* 366.9484 (2005): 491-505.

Anne. Flore Albertini., Catherine Genestie. (Janvier 2012). *Journal Bulletin du cancer. Anatomopathologie des cancers de l'endomètre*,99,1, <https://doi.org/10.1684/bec.2011.1526>

Anupama, Rajanbabu, et al. "Carcinosarcoma of the uterus—a single institution retrospective analysis of the management and outcome and a brief review of literature." *Indian journal of surgical oncology* 4.3 (2013): 222-228.

Argilés, G., et al. (2020). Localised colon cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and Follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 31, 1291-1305.

Aurélié Krol, PhD, Sophie Le Ricousse, PhD, (2021, novembre)

Battaglin, Francesca, et al. "Microsatellite instability in colorectal cancer : overview of its clinical significance and novel perspectives." *Clinical advances in hematology & oncology : H&O* 16.11 (2018): 735.

Beinse, Guillaume, et al. "Identification of TP53 mutated group using a molecular and immunohistochemical classification of endometrial carcinoma to improve prognostic evaluation for adjuvant treatments." *International Journal of Gynecologic Cancer* 30.5 (2020).

Belhaddad El. 2019. La prise en charge du cancer de l'endomètre au CHU Med VI de Marrakech entre 2009 et 2017. THESE de doctorat N° 027. Université cadi ayyad. Marrakech.

Bibliographie

Bell, D. W., & Ellenson, L. H. (2019). Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annual Review of Pathology : Mechanisms of Disease*, 14, 339-367.

Bellizzi, A. M., & Frankel, W. L. (2009). Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Advances in anatomic pathology*, 16(6), 405-417.

Bendifallah, S., Ballester, M., & Darai, E. (2017). Endometrial cancer : Predictive models and clinical impact. *Bulletin du cancer*, 104(12), 1022-1031.

Bergeron, C. Histologie et physiologie de l'endomètre normal. EMC - Gynécologie, (2006). 1(3), 1-8.

Bodo, Sahra. (2014). Induction d'un Processus d'Instabilité des Microsatellites du génome dans des Modèles Murin et Cellulaire : Intérêt Physiopathologique et Clinique. Thèse. L'Université Pierre et Marie Curie

Boennelycke, M., Thomsen, B. M. & Holck, S. Sebaceous neoplasms and the immunoprofile Of mismatch-repair proteins as a screening target for syndromic cases. *Pathol. – Res. Pract.* 211, 78–82 M2015).

Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al.

Bouvet, D. (2018). Syndrome de Lynch : mise au point d'un test diagnostique basé sur la caractérisation fonctionnelle de tolérance à la méthylation des variants des gènes du système de réparation des mésappariements. Thèse de doctorat. Université sorbonne, Paris VI

Brincat, Mark, et al. "597 Mismatch repair protein expression defects in endometrioid endometrial adenocarcinoma." (2020).

Bronz, L., et al. "Investigation des métrorragies de la post-ménopause (MPM)."

C. Ngoc. Genestie* Classification des carcinomes De l'endomètre promo : Classification of endometrial carcinomas Onco-Théranostic - Vol. VII - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2018

Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes In Lynch syndrome. *JAMA*. 2011 Jun 8 ;305(22) :2304–10.

Catasús, Lluís, et al. "BAX somatic frameshift mutations in endometrioid adenocarcinomas of the endometrium : evidence for a tumor progression role in endometrial carcinomas with microsatellite instability." *Laboratory investigation ; a journal of technical methods and pathology* 78.11 (1998) : 1439-1444.

Bibliographie

Chanet Marie. (2017). Déficit de consultation en oncogénétique pour le dépistage du syndrome de Lynch dans la région Poitou-Charentes : une analyse des pratiques à l'aide d'un formulaire de type Connaissances – Attitude – Pratique. Thèse du doctorat. Université de Poitiers.

Chkarnat Ilham. (2014). Adénocarcinome de l'endomètre : à Propos de 14 cas de l'ino (série chirurgicale). Thèse N° :65. Université Mohammed V –souissi. Rabat.

Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Mol. Nutr. Res.* 2014, 58, 915

Colas C, Coulet F, Svrcek M, Collura A, Fléjou J-F, Duval A, et al. Lynch or not Lynch ? Is that always a question ? *Adv Cancer Res.* 2012 ;113 :121–66.

Collinet, P., Poncelet, E., & Vinatier, D. (2008). Endometrial cancer. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 37, F57-63.

Collura, Ada, et al. "Instabilité des microsatellites et cancer-De l'instabilité du génome à la médecine personnalisée." *médecine/sciences* 35.6-7 (2019): 535-543.

Cortes-Ciriano, Isidro, et al. "A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers." *Nature communications* 8.1 (2017): 1-12.

Coulibaly, A. juillet 2020. Aspects épidémiologiques et histopathologiques des Tumeurs du corps utérin au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques au CHU du Point G. Thèse Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako. MALI.

Dietmaier, Wolfgang, et al. "Diagnostic microsatellite instability : definition and correlation with mismatch repair protein expression." *Cancer research* 57.21 (1997): 4749-4756.

Djordjevic, Bojana, et al. "Relationship between PTEN, DNA mismatch repair, and tumor histotype in endometrial carcinoma : retained positive expression of PTEN preferentially identifies sporadic non-endometrioid carcinomas." *Modern Pathology* 26.10 (2013): 1401-1412.

Duval, A., & Hamelin, R. (2003). Réparation des erreurs de réplication, microsatellites et cancer. *Médecine/sciences*, 19(1), 55-62.

Eckert, K. A., & Hile, S. E. (2009). Every microsatellite is different : Intrinsic DNA features dictate mutagenesis of common microsatellites present in the human genome. *Molecular*

Bibliographie

Carcinogenesis : Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center, 48(4), 379-388.

El-Bchiri, Jamila, et al. "Nonsense-mediated mRNA decay impacts MSI-driven carcinogenesis and anti-tumor immunity in colorectal cancers." *PLoS One* 3.7 (2008): e2583.

Fadare, Oluwole, et al. "The clinicopathologic significance of p53 and BAF-250a (ARID1A) expression in clear cell carcinoma of the endometrium." *Modern Pathology* 26.8 (2013): 1101-1110.

Fishman, David A., et al. "The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer." *American journal of obstetrics and gynecology* 192.4 (2005): 1214-1221.

Franken, N. A., Rodermond, H. M., Stap, J., Haveman, J., & Van Bree, C. (2006). Clonogenic assay of cells in vitro. *Nature protocols*, 1(5), 2315-2319.

Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*. (2000)

Gadgil, R., et al. "Replication stalling and DNA microsatellite instability." *Biophysical chemistry* 225 (2017): 38-48.

Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne-Marie Courtot, Damien Schoëvaërt, Lucie Tosca. *Embryologie et histologie humaines*, Elsevier Masson. 04/2016. 376

Giovannucci, Edward, et al. "Diabetes and cancer: a consensus report." *Diabetes care* 33.7 (2010): 1674-1685.

Gisela d. *Histopathology of the endometrium*. Berlin : Springer Verlag, 1981 ; 359 p.

Goldstein SR. Saline infusion sonohysterography. *UpToDate* 2011.

Grandval, p. (avril ,2014). *Caractérisation des variations génétiques constitutionnelles de signification inconnu le syndrome de Lynch*. Thèse du doctorat. Université de la Méditerranée.

Hamelin, Richard, et al. "Clinical and molecular consequences of microsatellite instability in human cancers." *Bulletin du cancer* 95.1 (2008): 121-132.

Bibliographie

Hendriks, Y. et al. Conventional and tissue microarray immunohistochemical expression Analysis of mismatch repair in hereditary colorectal tumors. *Am. J. Pathol.* 162, 469–477 (2003).

Insp, (2019). Registre des Tumeurs d'Alger. 34.

<https://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/Tumeursalger/Registre->

Ionov, Yuriy, et al. "Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis." *Nature* 363.6429 (1993): 558-561.

Jiricny, J. (2006). The multifaceted mismatch-repair system. *Nature reviews Molecular cell biology*, 7(5), 335-346.

Jiricny, J. (2013). Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(4), a012633.

Just, P. A., & Genestie, C. (2021, July). Endometrial carcinomas in 2021: What to say and what to do?. In *Annales de Pathologie*.

Kamal, Areege, et al. "Hormones and endometrial carcinogenesis." *Hormone molecular biology and clinical investigation* 25.2 (2016): 129-148.

Kim, J. H., & Kang, G. H. (2014). Molecular and prognostic heterogeneity of microsatellite-unstable colorectal cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*, 20(15), 4230.

Kumar, Sanjeev, et al. "Radiation-associated endometrial cancer." *Obstetrics & Gynecology* 113.2 Part 1 (2009): 319-325.

Kunkel, T. A., & Erie, D. A. (2015). Eukaryotic mismatch repair in relation to DNA replication. *Annual review of genetics*, 49, 291.

Lancet Lond Engl. 2015 Sep 4 ;

Lax SF. (Janvier 2002). Modèle dualiste de pathogènes moléculaire dans le carcinome de l'endomètre. *Central gynacol*,124(1) :10-6. Doi :10.1055/S-2002-20303.

Lecomte, T., et al. (2019). Cancer du côlon non métastatique – Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 4 INCa, Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome De Lynch, 2016

Bibliographie

León-Castillo, Alicia, et al. "Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas." *The Journal of pathology* 250.3 (2020): 312-322.

Lim, Seok-Byung, et al. "Prognostic significance of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer." *International journal of colorectal disease* 19.6 (2004): 533-537.

Lindor, N. M. et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in Phenotyping colorectal tumors. *J. Clin. Oncol.* 20, 1043–1048 (2002).

Loeb, L. A. (1991). Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer research*, 51(12), 3075-3079.

Lucas Rivière. 2018. Diagnostic préopératoire des carcinosarcomes de L'endomètre grâce à l'IRM Lucas Rivière. Thèse université paris Descartes.

Lukanova, Annekatrin, et al. "Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP-1,-2 and-3 and risk of endometrial cancer." *International Journal of Cancer* 108.2 (2004): 262-268.

Lynch, H. T., et al. (2015). Milestones of Lynch syndrome : 1895-2015. *Nat. Rev. Cancer* 15, 181-194.

Malorie, greene. (2017). Etude des Conséquences Génomiques et Fonctionnelles de l'Instabilité des Microsatellites dans le Cancer Colorectal. Thèse de doctorat. Université pierre et marie curie.

Manson, JoAnn E., et al. "Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials." *Jama* 310.13 (2013): 1353-1368.

Maryse Fiche. (Pathogenèse du cancer de l'endomètre de Type I : de l'hyperplasie au cancer (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2016.04.0011776-9817/>© 2016 Elsevier Masson SAS.

Matsuo, K., et al. "Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma." *Annals of oncology* 27.7 (2016): 1257-1266.

Bibliographie

Maxwell, G. Larry, et al. "Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers." *Obstetrics & Gynecology* 97.3 (2001): 417-422.

Meyer, Larissa A., Russell R. Broaddus, and Karen H. Lu. "Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations." *Cancer Control* 16.1 (2009): 14-22.

Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer.

Mutter, George L., et al. "Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers." *Journal of the national cancer institute* 92.11 (2000): 924-930.

Nishiya, Masashi, et al. "Cox multivariate regression models for estimating prognosis of patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus who underwent thorough surgical staging." *International journal of cancer* 79.5 (1998): 521-525.

Olaya, F. Javier Morales, et al. "Transvaginal sonography in endometrial carcinoma: preoperative assessment of the depth of myometrial invasion in 50 cases." *European journal of radiology* 26.3 (1998): 274-279.

Pedro, T, Ramirez, G, S : Cancer de l'endomètre.

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/gynecologie-et-obstetrique/tumeurs-gynecologiques/cancer-de-endometre>

Philippe DE, Charpin C. Pathologie gynécologique et obstétricale. Paris, Milan, Barcelone, Bonn : Masson 1992 ; 342 p.

Pierre Alexandre, Just Bruno, Borghese, octobre novembre décembre 2015. Classification des carcinomes De l'endomètre et de l'ovaire. *Journal Onco Théranostic* Vol IV n 4.

Pierre Collinet ; Édouard Poncelet ; Denis Vinatier (2008). *Cancer de l'endomètre*. 37(suppl-S2), 0-. Doi :10.1016/s0368-2315(08)75574-1

Pike, Malcolm C., et al. "Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 89.15 (1997) : 1110-1116.

Pluciennik, Anna, et al. "PCNA function in the activation and strand direction of MutL α endonuclease in mismatch repair." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.37 (2010): 16066-16071.

Rahib, L, et al. "Projecting cancer incidence and deaths to 2030 : the unexpected burden of th Raphaël Colle, Romain Cohen* *Epidemiology of microsatellite instability across solid*

Bibliographie

neoplasms Sorbonne Université, Paris, France <https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/> thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States." *Cancer research* 74.11 (2014).

Reha-Krantz, L. J. (2010). DNA polymerase proofreading : Multiple roles maintain genome stability. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1804(5), 1049-1063.

Renaud, M. C., & Le, T. (2018). No 291-Épidémiologie et explorations visant la présence soupçonnée d'un cancer de l'endomètre. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(9), e712-e722.

Rieck, G. C., et al. "A retrospective review of magnetic resonance imaging in assessing the extent of myometrial infiltration for patients with endometrial carcinoma." *Journal of obstetrics and gynaecology* 25. (2005).

Rossard, L., et al. "Reliability of imaging modalities for preoperative assessment of patients with endometrial carcinoma." *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité* 41.11 (2013): 641-647.

Rouzier, R ; Legoff, S. (2007). Cancer de l'endomètre. *EMC - Traité de médecine AKOS*, 2(4), 1-4. Doi :10.1016/s1634-6939(07)45149-3

Salas-Huetos, A, et al. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability : a systematic review of observational studies. *Human reproduction update*, (2017).

Sassi, Samia et al. A rare uterine tumour in a 17 year-old girl, *La tunisie Medicale* - 2012 ; Vol 90 (n°01) : 88 - 90

Semczuk, Andrzej, et al. "K-ras exon 2 point mutations in human endometrial cancer." *Cancer letters* 164.2 (2001): 207-212.

Sheikh, M. et al. USA endometrial cancer projections to 2030 : should we be concerned ? *Future oncology* (London, England), (2014).

Sjögren, L. L., Mørch, L. S., & Løkkegaard, E. (2016). Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer : a systematic review. *Maturitas*, 91, 25-35.

Spencer JA, Messiou C, Swift SE. MR staging of endometrial cancer : needed or wanted ? *Cancer Imaging* (2008).

Bibliographie

Sureau, Claude, ed. Control and Management of Parturition. Vol. 151. John Libbey Eurotext, 1986.

Thibodeau, S. N. et al. (1998) 'Microsatellite instability in colorectal cancer: Different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1', *Cancer Research*, 58

Truc JB, Descroix Y, Paniel BJ, Hugol D, Poitout P. Cancers du corps de L'utérus. *Encycl Méd Chir (Paris, France), Gynécologie*, 620-A10, 6-1987 ; 14 p

Vassileva, Vessela, et al. "Apoptotic and growth regulatory genes as mutational targets in mismatch repair deficient endometrioid adenocarcinomas of young patients." *Oncology reports* 11.4 (2004): 931-937.

Weiss, N. S., Szekely, D. R., & Austin, D. F. (1976). Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *New England Journal of Medicine*, 294(23), 1259-1262.

Wu, E. S., Shih, I. M., & Díaz-Montes, T. P. (2013). Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma : An under-recognized but aggressive tumor ? *Gynecologic Oncology Case Reports*, 5, 25.

Wu, H., Goel, V., & Haluska, F. G. (2003). PTEN signaling pathways in melanoma. *Oncogene*, 22(20), 3113-3122.

Yen, Ting-Tai, et al. "Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer." *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 39.1 (2020): 26.

Zhou, Xiao-Ping, et al. "PTEN mutational spectra, expression levels, and subcellular localization in microsatellite stable and unstable colorectal cancers." *The American journal of pathology* 161.2 (2002): 439-447.

Zigelboim, Israel, et al. "Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type." *Journal of Clinical Oncology* 25.15 (2007): 2042-2048.

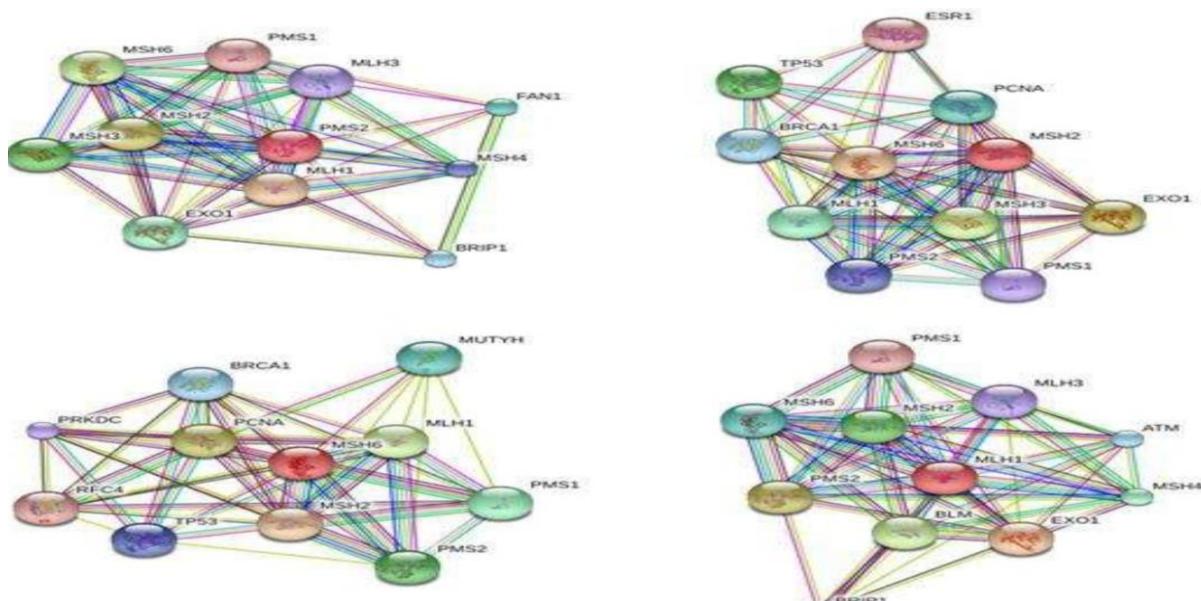


Annexes



Annexes

Annexe 1 : Interactions entre les protéines du système MMR



Annexe 2 : Les différentes étapes de technique histologiques



Démoulage des blocs de paraffine

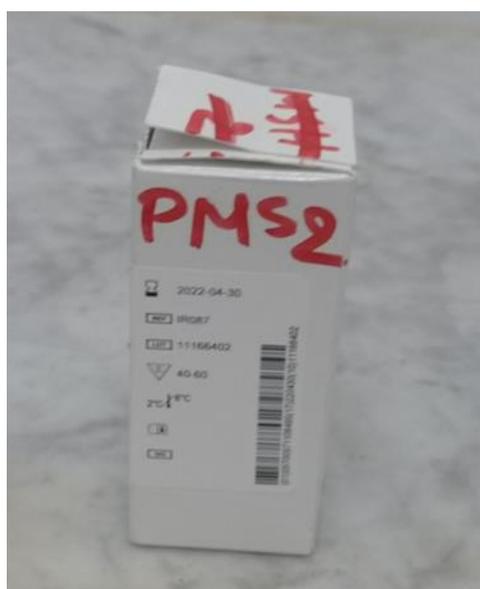


La préparation des lames



Annexes

Annexe 3 : Les anticorps monoclonaux MLH1 PMS2 MSH2 MSH6



Annexes

ANNEXE 4:

Verreries	image
Lame & Lamelle Cuve de coloration en Verre & Cuve de rinçage en verre Cristalliseur Bécher Entonnoir Erlenmeyer Compte-goutte Pipette Pasteur	

ANNEXE 5 :

Reactifs:

Formol de concentration 10%

Alcool de concentration croissante:

50%~75%~96%~100%

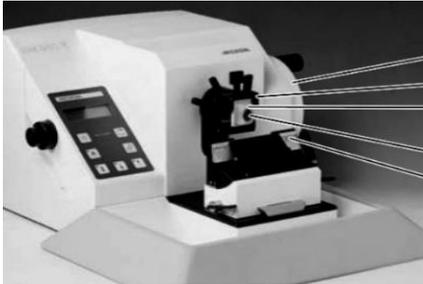
Eau distillée

Paraffine

Xylène

Colorants (Hématéine éosine –Safran -vert lumière- Bleu d'aniline)

Annexes



Microtomie a rotation manuelle



Appareil à déshydratation /préparateur des tissus



Automate de coloration.



Bain-marie