



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Scientifique

جامعة البليدة 1

Université Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de  
Biotechnologies et Agro-Ecologie

## *Mémoire*

*En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique*

## *Option*

*Biotechnologie et Pathologie Moléculaire*

## *Thème*

*Étude anatomo-histologique et immunohistochimique de  
l'expression de p53, des protéines MMR et des récepteurs  
hormonaux dans le carcinome endométrial chez la femme*

*Présenté par Mlles :*

*Belkaid Naziha*

*Benmostefa Badra*

*Devant le Jury :*

|                           |            |                    |                      |
|---------------------------|------------|--------------------|----------------------|
| <i>Mme. Benazouz F.</i>   | <i>MAA</i> | <i>SNV, Blida1</i> | <i>Présidente</i>    |
| <i>Mme. Boukenaoui N.</i> | <i>Pr</i>  | <i>SNV, Blida1</i> | <i>Examinatrice</i>  |
| <i>Mme. Benrezki L.</i>   | <i>Dr</i>  | <i>CHU, Douera</i> | <i>Promotrice</i>    |
| <i>Mme. Kanane A.</i>     | <i>MCA</i> | <i>SNV, Blida1</i> | <i>Co-Promotrice</i> |

*SESSION 2024 / 2025*

## **Dédicace**

*À ma précieuse maman Samia, tu es mon trésor le plus précieux, la source de mon amour, de ma joie, de mes rêves et de ma tendresse. Ta présence est une lumière qui éclaire mes jours et apaise mes nuits.*

*Par ton dévouement, ta force et ton amour sans limites, tu as bâti les fondations de celle que je suis devenue aujourd'hui. Tu as donné sans compter, sacrifié ton repos et ta santé pour m'offrir un meilleur avenir. Tes prières, tes paroles rassurantes et ton soutien indéfectible ont été pour moi un appui précieux à chaque étape de ma vie.*

*Que Dieu, dans Sa miséricorde infinie, te comble de santé, de paix et d'une longue vie.*

*Je t'aime d'un amour profond, immense, bien au-delà des mots*

*À mon chère papa Nassim, tu es ma force, mon modèle, mon refuge silencieux. Par ton travail, ton amour discret et tes sacrifices, tu as guidé mes pas avec sagesse et courage. Tu as veillé sur moi, souvent dans l'ombre, en m'offrant les moyens de grandir, d'apprendre et de rêver.*

*Ta confiance, ta sagesse et ton soutien ont été des piliers solides à chaque étape de ma vie.*

*Que Dieu te bénisse, te garde en bonne santé et t'accorde une longue vie. Je t'aime profondément.*

*À ma petite sœur Ritedje, ta présence est une source de joie et de lumière dans ma vie. Ton sourire, ta tendresse et ta vivacité rendent chaque moment plus beau et magique, chaque rire devient un trésor. Je suis tellement fière de toi, et je te souhaite une vie aussi belle et lumineuse que toi. Que Dieu nous garde toujours ensemble, dans l'amour et la complicité.*

*A toute ma famille, paternelle et maternelle spécialement mes grand parents Merci pour chaque sourire, chaque encouragement et chaque mot réconfortant*

*Au Docteur Ramaoun .M et Madame Hourri. N, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée durant mes stages. Votre soutien, vos conseils et vos encouragements ont été des éléments clés dans mon apprentissage et ma réussite.*

*À ma chère binôme Badra, merci pour ta patience et ton soutien tout au long de ce parcours. Ta présence a été une source de force et de réconfort. Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de réussite et de beaux accomplissements*

*À mes collègues, Feriel, Kawther, Akram et Ikram merci infiniment pour votre aide, vos précieux conseils et pour avoir toujours répondu à mes questions. Votre soutien a été essentiel et m'a beaucoup*

*aidée à avance*

*Naziha*

## **Dédicace**

*À toi ma très chère **maman**.*

*La première lumière de ma vie, celle dont les sacrifices silencieux, l'amour sans limites et les prières murmurées dans l'ombre ont été les fondations de mon parcours. Tu as été ma force dans les moments d'épuisement, mon inspiration dans l'effort. Chaque pas que j'ai fait vers ce diplôme porte l'empreinte de ta patience, de ton courage.*

*Aucune ligne n'est assez grande pour te rendre hommage,*

*Que Dieu le tout puissant, t'accorde longévité et bonne santé. Je t'aime plus que tu ne puisses l'imaginer.*

*À mon **père**.*

*Merci pour ton soutien, ton inquiétude, ton amour discret et ta force constante. Tu as tout sacrifié, y compris financièrement, pour m'offrir un avenir meilleur. Que Dieu te garde, te donne longue vie et te récompense pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*À ma chère **grand-mère maternelle**.*

*Ma deuxième mère, source de tendresse et de sagesse. Merci pour ton amour, tes prières et ta présence réconfortante à chaque étape de ma vie. Je t'aime, et je pense toujours à toi.*

*À mon **frère Yasser***

*Merci pour ton amour, ton soutien constant, ta présence discrète et ta force tranquille. Qu'Allah t'accorde réussite et bénédiction dans tes études et dans tous les aspects de ta vie.*

*À ma **grande sœur Halima***

*Tu n'es pas seulement ma tante, tu es ma sœur de cœur. Présente dans mes peines comme dans mes joies, ton soutien et ton amour m'ont porté dans les moments les plus durs. Merci pour tout ce que tu es pour moi. Qu'Allah te bénisse, te protège et t'accorde santé. Je t'aime*

*À ma petite **sœur Douaa***

*Merci d'avoir été à mes côtés avec tant d'amour et de tendresse. Je t'aime infiniment. Qu'Allah te protège, t'accorde la paix du cœur et la réussite dans tout ce que tu entreprends.*

*À toute ma **famille maternelle***

*En particulier mon oncle **Benzeraga** et ma tante, **Kalthoum** Merci pour votre présence et votre amour et soutien.*

*À ma chère **binôme Naziha***

*Ta présence à mes côtés durant chaque étape de ce parcours a été d'un soutien inestimable. Merci pour ta patience et ton amitié sincère. Je n'oublierai jamais tous les efforts que nous avons partagés, ni la force que tu m'as apportée tout au long de ce chemin.*

*À mes **collègues Ikram, Ferial, Kawther** merci infiniment pour votre aide, vos précieux conseils et pour avoir toujours répondu à mes questions*

***Badra***

## Remerciements

*Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans le bon Dieu qui nous a donné la santé, la volonté et le courage d'entamer et de terminer ce travail durant notre parcours*

*Nous sommes honorées que Dr. **BENAZOUZ F** et Pr. **BOUKENAOUI N** aient accepté d'évaluer ce mémoire. Nous vous remercions pour votre enseignement et nous sommes très reconnaissantes de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Nous espérons que vous trouverez ici l'expression de notre plus haute appréciation et de notre sincère gratitude pour votre participation à ce jury.*

*Nos vifs remerciements à notre promotrice, **Dr Benrezki. L**, d'avoir accepté notre encadrement et de s'avoir si bien orienter durant la réalisation de ce projet de fin d'étude. Merci pour le temps qu'elle nous a consacré tout au long de cette période, pour sa patience et sa disponibilité et aussi l'expérience enrichissante qu'elle nous a fait vivre.*

*Nous adressons notre reconnaissance au **Dr Kanane .A**, qui nous a accepté et codirigés ce travail. Un grand merci pour sa confiance, son soutien et son intérêt constants*

*Nos sincères remerciements au **Professeur Mokhedem.Kh**, chef du service d'anatomie pathologique **CHU –Douera-** d'Alger, de nous avoir accueilli dans son unité.*

*Nos sincères remerciements à Monsieur **Larbi**, pour sa gentillesse, d'avoir pris le temps de répondre à toutes nos questions et pour ces précieux conseils, notamment ceux liés au volet technique d'histologie.*

*Merci à Madame **Sebie Halima** et à toute l'équipe de la salle d'immunohistochimie pour leur assistance inestimable lors de la réalisation de la technique d'immunohistochimie.*

*À toute l'équipe du service d'anatomie pathologique **CHU Douera D'Alger**, veuillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués et nos vifs remerciements pour votre aide si précieuse.*

*Nous remercions tous les enseignants de la faculté **SNV** de l'Université de Blida 1 et tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation durant les cinq longues années d'études.*

## Sommaire

|                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| <b>Remerciements .....</b>          | <b>iv</b>   |
| <b>Sommaire .....</b>               | <b>v</b>    |
| <b>Liste des figures .....</b>      | <b>vii</b>  |
| <b>Liste des tableaux .....</b>     | <b>viii</b> |
| <b>Liste des abréviations .....</b> | <b>ix</b>   |
| <b>Résumé .....</b>                 | <b>xi</b>   |
| <b>Introduction .....</b>           | <b>1</b>    |

## **Chapitre I : Données Bibliographiques**

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| I.1. Rappel bibliographique .....                      | 5  |
| I.1.1 Anatomie de l'utérus .....                       | 5  |
| I.1.2 Configuration de l'utérus .....                  | 5  |
| I.1.3 Histologie de l'utérus .....                     | 6  |
| I.1.4 Physiologie de l'endomètre .....                 | 7  |
| I.2. Généralités sur le carcinome de l'endomètre ..... | 8  |
| I.2.1 Définition .....                                 | 8  |
| I.2.2 La carcinogenèse de l'endomètre .....            | 8  |
| I.2.3 Epidémiologie .....                              | 14 |
| I.2.4 Classification du carcinome d'endomètre .....    | 16 |
| I.2.5 Diagnostics et traitements .....                 | 19 |

## **Chapitre II : Matériel et méthodes**

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| II.1. Matériel .....                      | 21 |
| II.1.1 Matériel biologiques .....         | 21 |
| II.1.2 Matériel non biologique .....      | 21 |
| II.2. Méthodes .....                      | 21 |
| II.2.1 Etude anatomopathologique .....    | 21 |
| II.2.1.1. Etude histologique.....         | 22 |
| II.2.1.1.1 Etude macroscopique.....       | 22 |
| II.2.1.1.2. Etude microscopique.....      | 22 |
| II.2.1.2. Etude immunohistochimique ..... | 24 |
| II.1.1 Analyse statistique.....           | 26 |

### **Chapitre III : Résultats**

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III.1. le paramètre épidémiologique l'âge .....                                                     | 29 |
| III.2. Les paramètres macroscopiques .....                                                          | 29 |
| III.3. Les paramètres microscopiques .....                                                          | 31 |
| III.4. Les paramètres immunohistochimiques .....                                                    | 35 |
| III.4.1 Répartition selon le biomarqueur immunohistochimique le récepteur a<br>l'œstrogènes .....   | 35 |
| III.4.2 Répartition selon le biomarqueur immunohistochimique récepteurs a la<br>progestérones ..... | 35 |
| III.4.3 Répartition selon le biomarqueur immunohistochimique p53 .....                              | 38 |
| III.4.4 Répartition des cas selon le statut MMR.....                                                | 38 |
| III.5. Résultats histopathologiques et immunohistochimiques .....                                   | 39 |

### **Chapitre IV : Discussion**

|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| <b>Conclusion</b> .....                  | <b>55</b> |
| <b>Références bibliographiques</b> ..... | <b>58</b> |
| <b>Annexes</b> .....                     | <b>76</b> |

## Liste des figures

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1:</b> L'appareil génital féminin montrant la disposition de l'utérus et les annexes .....                             | 5  |
| <b>Figure 2:</b> Coupe histologique d'une biopsie d'endomètre et myomètre .....                                                  | 7  |
| <b>Figure 3:</b> Catégorisation conventionnelle des CE .....                                                                     | 9  |
| <b>Figure 4:</b> Voie de signalisation P53-P16INK4a/pRB dans le cancer de l'endomètre .....                                      | 10 |
| <b>Figure 5:</b> Voie de signalisation de Wnt/ $\beta$ -caténine canonique dans le CE .....                                      | 12 |
| <b>Figure 6:</b> 06:Voies de signalisation associées à Er $\alpha$ qui comprend des approches classiques et non classiques ..... | 12 |
| <b>Figure 7:</b> Voies PI3K AKT mTOR dans le CE .....                                                                            | 13 |
| <b>Figure 8:</b> Statistique d'incidence et de mortalité pour le cancer de l'endomètre en Algérie ...                            | 14 |
| <b>Figure 9:</b> Classification moléculaires des carcinomes de l'endomètre .....                                                 | 18 |
| <b>Figure 10:</b> Principe d'une réaction d'immunohistochimie .....                                                              | 24 |
| <b>Figure 11 :</b> Répartition des cas de carcinome endométrial selon l'âge .....                                                | 29 |
| <b>Figure 12:</b> Répartition des cas selon la taille de la tumeur .....                                                         | 30 |
| <b>Figure 13 :</b> Répartition des cas selon la nécrose .....                                                                    | 30 |
| <b>Figure 14 :</b> Répartition des cas selon le type histologique de la tumeur .....                                             | 31 |
| <b>Figure 15:</b> Répartition des cas selon le grade binaire .....                                                               | 32 |
| <b>Figure 16 :</b> Répartition des cas selon le système des 3 grades .....                                                       | 33 |
| <b>Figure 17:</b> Répartition des cas selon le stade pTNM FIGO.....                                                              | 33 |
| <b>Figure 18:</b> Répartition des cas selon la présence des embolus vasculaires .....                                            | 34 |
| <b>Figure 19:</b> Répartition des cas selon le statut hormonal du récepteur à l'œstrogène .....                                  | 34 |
| <b>Figure 20:</b> Répartition des cas selon le statut hormonal du récepteur à la progestérone .....                              | 35 |
| <b>Figure 21:</b> Répartition des cas selon l'expression de p53 .....                                                            | 36 |
| <b>Figure 22:</b> Répartition des cas selon le statut MMR .....                                                                  | 36 |
| <b>Figure 23:</b> Observation microscopique de carcinome endométriale .....                                                      | 37 |
| <b>Figure 24:</b> : Observation microscopique du grade histologique de carcinome endométriale ( HE Gx40) .....                   | 38 |
| <b>Figure 25:</b> Observation microscopique de l'expression nucléaire à l'anticorps RE et RP .....                               | 39 |
| <b>Figure 26:</b> Observation microscopique d'une expression de la p53 .....                                                     | 40 |
| <b>Figure 27:</b> Observation microscopique d'une expression de profil MMRp .....                                                | 41 |
| <b>Figure 28:</b> Observation microscopique d'une expression de profil MMRd .....                                                | 42 |

## Liste des

**tableaux** **Tableau 1:** Test de Student entre le bas grade et la taille tumorale **Erreur ! Signet non défini.**

**Tableau 2:** Test de Student entre le haut grade et la taille tumorale ..... 32

**Tableau 3:** Test Khi-carré entre le grade et le stade tumorale ..... 33



## Liste des

«

## Liste des abréviations

|                               |                                                              |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>AC</b>                     | <b>Anticorps</b>                                             |
| <b>AG</b>                     | <b>Antigène</b>                                              |
| <b>ADN</b>                    | <b>Acide désoxyribonucléique</b>                             |
| <b>AKT</b>                    | <b>Protéine Kinase B</b>                                     |
| <b>AP-1</b>                   | <b>Activator Protein-1</b>                                   |
| <b>APC</b>                    | <b>Adenomatous Polyposis Coli</b>                            |
| <b>ARN</b>                    | <b>Acide ribonucléique</b>                                   |
| <b>ARID1A</b>                 | <b>AT-rich interactive domain-containing protein 1A</b>      |
| <b>CE</b>                     | <b>Carcinome de l'endomètre</b>                              |
| <b>CHU</b>                    | <b>Centre Hospitalo-Universitaire</b>                        |
| <b>CAE</b>                    | <b>Adénocarcinome endometrioïde</b>                          |
| <b>CCC</b>                    | <b>Clear Cell Carcinomas</b>                                 |
| <b>CS</b>                     | <b>Carcinosarcome</b>                                        |
| <b>CK1</b>                    | <b>Casein Kinase 1</b>                                       |
| <b>DAB</b>                    | <b>Di-Amino Benzidine</b>                                    |
| <b>DVL</b>                    | <b>Dishevelled Protein</b>                                   |
| <b>DDC</b>                    | <b>Dedifferentiated carcinoma</b>                            |
| <b>Er<math>\alpha</math></b>  | <b>Estrogen Receptor Alpha</b>                               |
| <b>ERR<math>\alpha</math></b> | <b>Estrogen Related Receptor Alpha</b>                       |
| <b>ERK</b>                    | <b>The extracellular signal-regulated kinase</b>             |
| <b>FIGO</b>                   | <b>International Federation of Gynecology and Obstetrics</b> |
| <b>FZD</b>                    | <b>Frizzled</b>                                              |
| <b>GSK3</b>                   | <b>Glycogen Synthase Kinase 3</b>                            |
| <b>HE</b>                     | <b>Hématéine-Eosine</b>                                      |
| <b>HRP</b>                    | <b>Horseradish peroxidase</b>                                |
| <b>IHC</b>                    | <b>Immunohistochimie</b>                                     |
| <b>IMC</b>                    | <b>Indice de masse corporelle</b>                            |
| <b>IRM</b>                    | <b>Imagerie par résonance magnétique</b>                     |
| <b>JNK2</b>                   | <b>c-Jun N-terminal kinase 2</b>                             |
| <b>KRAS</b>                   | <b>gène Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue</b>     |
| <b>LRP</b>                    | <b>Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein</b>      |
| <b>MAPK</b>                   | <b>Mitogene Activated Protein Kinas</b>                      |

|             |                                                  |
|-------------|--------------------------------------------------|
| <b>mTOR</b> | <b>Mammalian Target Of Rapamycine</b>            |
| <b>MMPS</b> | <b>(Matrix Métalloprotéinases</b>                |
| <b>MC</b>   | <b>Carcinome Mixe</b>                            |
| <b>OMS</b>  | <b>Organisation Mondiale de la Santé</b>         |
| <b>PBS</b>  | <b>Phosphate Buffered Sline</b>                  |
| <b>PCP</b>  | <b>Planar Cell Polarity</b>                      |
| <b>PI3K</b> | <b>Phosphatidyl Inositol 3 Kinase</b>            |
| <b>PKB</b>  | <b>Protein Kinase B</b>                          |
| <b>PTEN</b> | <b>Phosphatase and TENsin homolog</b>            |
| <b>POLE</b> | <b>Polymerase epsilon</b>                        |
| <b>P16</b>  | <b>Protein 16</b>                                |
| <b>P53</b>  | <b>Protein53</b>                                 |
| <b>RAS</b>  | <b>Protéine de signalisation</b>                 |
| <b>RO</b>   | <b>Oestrogen receptor</b>                        |
| <b>RP</b>   | <b>Progesterone receptor</b>                     |
| <b>SEC</b>  | <b>Carcinome endometrioide sereux</b>            |
| <b>Sp1</b>  | <b>Specificity Protein 1</b>                     |
| <b>TBS</b>  | <b>Tris Bufferd Saline</b>                       |
| <b>TNM</b>  | <b>TumorNodeMetastasis</b>                       |
| <b>TP53</b> | <b>Tumor protein 53</b>                          |
| <b>UDC</b>  | <b>Undifferentiated carcinoma</b>                |
| <b>Wnt</b>  | <b>Wingless-typeMMTV integration site family</b> |

## Résumé

Notre étude a pour objectif de caractériser les aspects morphologiques et immunohistochimiques du carcinome de l'endomètre chez les femmes âgées de **36** à **79**, afin d'améliorer son diagnostic, son pronostic et préciser les stratégies thérapeutiques.

Cette étude rétrospective a porté sur une cohorte de **50** cas, analysés selon des critères histopathologiques, incluant le type tumoral, le grade, le stade d'avancement et la présence d'embolies vasculaires. Parallèlement, une investigation immunohistochimique est réalisée pour évaluer l'expression des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone), de la protéine **p53**,

ainsi que des protéines impliquées dans le système de réparation de l'ADN (**MLH1, PMS2, MSH2, MSH6**).

Nos résultats ont montré une prédominance du carcinome endométriode, majoritairement de bas grade et diagnostiqué au stade précoce. Les tumeurs bien différenciées présentaient une expression conservée des récepteurs hormonaux, tandis que leur perte était associée aux formes de haut grade. Une forte expression des récepteurs hormonaux (**ER/PR**) a été retrouvée dans la majorité des cas. Concernant la protéine **p53**, une surexpression ou une perte complète est observée dans plus de **80 %** des cas. Cependant, en l'absence d'analyse moléculaire de la mutation **POLE**, il n'est pas possible d'exclure que certains cas appartenant à la classe moléculaire **POLE mut** soient erronément classés comme **p53 muté**. En effet, environ **35 %** des tumeurs **POLE mut** présentent une mutation **P53**, mais sans impact péjoratif sur le pronostic. Cela est particulièrement important pour distinguer les formes agressives authentiques (séreuses, carcinosarcomes) des endométriodes de grade 3, qui peuvent également exprimer **p53** de façon aberrante.

Une instabilité des microsatellites a été identifiée chez **38,46 %** des patientes, à travers la perte des protéines de réparation de l'ADN, ce qui souligne l'intérêt pronostique de ce profil. Par ailleurs, la présence d'embolies vasculaires est observée dans **20 %** des cas, indiquant un risque accru de dissémination tumorale. Ainsi, l'intégration conjointe des données histopathologiques et immunohistochimiques permet une classification plus précise des carcinomes de l'endomètre, conforme aux recommandations internationales récentes. Cette approche améliore la stratification pronostique et oriente vers une prise en charge thérapeutique personnalisée.

Pour conclure, d'après cette étude il recours une prédominance du carcinome endométriode de bas grade, diagnostiqué précocement, avec forte expression hormonale, anomalies de **p53** et un profil **MMRd**. L'intégration morphologique et immunohistochimique permet ainsi d'affiner le pronostic et d'orienter vers une prise en charge personnalisée.

**Mots clés : Carcinome de l'endomètre, immunohistochimie, récepteurs hormonaux , p53, MMR.**

## **Abstract**

Our study aims to characterize the morphological and immunohistochemical aspects of endometrial carcinoma in women aged **36 to 79**, in order to improve its diagnosis, prognosis, and clarify therapeutic strategies.

This retrospective study focused on a cohort of **50** cases, analyzed according to histopathological criteria, including tumor type, grade, stage of advancement, and the presence of vascular emboli. Simultaneously, an immunohistochemical investigation was conducted to assess the expression of hormonal receptors (estrogen and progesterone), the **p53** protein, and proteins involved in the DNA repair system (**MLH1, PMS2, MSH2, MSH6**).

Our results showed a predominance of endometrioid carcinoma, mostly low-grade and diagnosed at an early stage. Well-differentiated tumors showed preserved expression of hormonal receptors, whereas loss of expression was associated with high-grade forms. Strong expression of hormonal receptors (**ER/PR**) was found in the majority of cases. Regarding the **p53** protein, overexpression or complete loss was observed in more than **80%** of cases. However, in the absence of molecular analysis of the **POLE** mutation, it is not possible to exclude that some cases belonging to the **POLE-mutant** molecular class may have been misclassified as p53abn. Indeed, approximately **35%** of **POLE-mutant** tumors present a **p53** mutation, but without a negative impact on prognosis. This is particularly important for distinguishing truly aggressive forms (serous, carcinosarcomas) from grade 3 endometrioid tumors, which can also express **p53** aberrantly.

Microsatellite instability was identified in 38.46% of patients, through the loss of DNA repair proteins, highlighting the prognostic value of this profile. Furthermore, the presence of vascular emboli was observed in **20%** of cases, indicating an increased risk of tumor dissemination. Thus, the joint integration of histopathological and immunohistochemical data enables a more precise classification of endometrial carcinomas, in line with recent international recommendations. This approach enhances prognostic stratification and guides personalized therapeutic management.

In conclusion, according to this study indicate a predominance of low-grade endometrioid carcinoma, diagnosed early, with strong hormonal expression, **p53** abnormalities, and an **MMRd** profile. The integration of morphological and immunohistochemical features thus refines prognosis and directs personalized management.

**Keywords :** Endometrial carcinoma, immunohistochemistry, hormonal receptors , p53, MMR.

## ملخص

دراستنا تهدف إلى توصيف السمات المورفولوجية والمناعية لسرطان بطانة الرحم عند النساء في الفئة العمرية بين 36 و 79 سنة، بهدف تحسين تشخيصه، وتحديد التنبؤات الخاصة به وتوضيح الاستراتيجيات العلاجية

تستند هذه الدراسة الاستيعادية على مجموعة من 50 حالة تم تحليلها وفقاً للمعايير الهيستوباثولوجية، بما في ذلك النوع الورمي، والدرجة، ومرحلة التقدم، ووجود انسدادات وعائية. في الوقت نفسه، تم إجراء تحليل مناعي كيميائي لتقييم التعبير عن مستقبلات الهرمونات (الاستروجين والبروجسترون)، و بروتين **p53** وكذلك البروتينات المشاركة في نظام إصلاح الحمض النووي (**MLH1, PMS2, MSH2, MSH6**)

أظهرت نتائجنا هيمنة الورم السرطاني الاندومتريودي، والذي كان في الغالب من الدرجة المنخفضة وتم تشخيصه في مرحلة مبكرة. الأورام المتميزة جيداً أظهرت تعبيراً محفوظاً لمستقبلات الهرمونات، في حين أن فقدانها كان مرتبطاً بالأشكال عالية

الدرجة. لوحظ وجود تعبير قوي لمستقبلات الهرمونات الاستروجين والبروجسترون في الغالبية العظمى من الحالات. بالنسبة لبروتين ، p53 تم ملاحظة تعبير مفرط أو فقدان كامل في أكثر من 80% من الحالات. ومع ذلك، في غياب التحليل الجزيئي لطفرات ، POLE لا يمكن استبعاد أن بعض الحالات المنتمية إلى الفئة الجزيئية POLE mut تم تصنيفها بشكل خاطئ في الواقع، حوالي 35% من الأورام POLE mut تحمل طفرة في ، p53 ولكن دون تأثير سلبي على التنبؤ. هذا أمر بالغ الأهمية للتمييز بين الأشكال العدوانية الحقيقية (مثل الأورام المصلية، السرطانات الخبيثة) والأورام الاندوميترويدية من الدرجة الثالثة .

تم تحديد عدم استقرار الجينات الدقيقة لدى 38.46% من المريضات، من خلال فقدان بروتينات إصلاح الحمض النووي، مما يبرز أهمية هذا الملف من حيث التنبؤ. علاوة على ذلك، تم ملاحظة وجود انسدادات وعائية في 20% من الحالات، مما يشير إلى خطر أعلى من الانتشار الورمي. وبالتالي، يسمح دمج البيانات الهيستوباثولوجية والمناعية الكيميائية بتصنيف أكثر دقة للسرطانات الرحمية، يتماشى مع التوصيات الدولية الحديثة. هذه المقاربة تحسن تصنيف التنبؤات وتوجهنا نحو معالجة علاجية مخصصة .

في الختام، تسلط دراستنا الضوء على غلبة سرطان بطانة الرحم منخفض الدرجة، الذي يتم تشخيصه مبكراً، مع تعبير هرموني قوي، وتشوهات ف p53 وبالتالي، فإن التكامل المورفولوجي والمناعي الكيميائي يسمح بتحسين التكهّن وتوجيه العلاج نحو رعاية مخصصة .

**الكلمات المفتاحية:** سرطان بطانة الرحم، الكيمياء المناعية النسيجية، المستقبلات الهرمونية P53,MMR

# Introduction



## Introduction

---

### Introduction

La carcinogenèse, c'est la naissance d'un cancer à partir d'une cellule transformée par plusieurs mutations. Il se développe à la suite d'une division cellulaire incontrôlée (**Pitoli et al., 2019**). Ces tumeurs peuvent être d'origine épithéliale tels que les carcinomes endométrioides et mucineux, ou mésenchymateuse comme les sarcomes (**Hoang et al., 1991**).

Le carcinome de l'endomètre est une tumeur maligne qui prend naissance de la muqueuse épithéliale de l'utérus (**Yeh et al., 2017**). C'est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés. En termes d'incidence, il se situe au sixième rang des cancers chez la femme (**Makker et al., 2021**) .

Le principal facteur de risque du cancer de l'endomètre est l'hyperoestrogénie. Elle même peut être liée à plusieurs étiologies comme l'obésité, la nulliparité, certaines thérapies, l'âge avancée, le syndrome des ovaires poly kystiques, ou dans le contexte familial ou héréditaire (**Morice et al., (2016)** .

Historiquement, selon **Bokhman**, ce cancer a été classé en deux catégories : les tumeurs de **type I** (endométrioides) et les tumeurs de **type II** (non endométrioides). Ce système est basé sur des observations cliniques, endocriniennes et épidémiologiques. Néanmoins, cette dichotomie ne reflète pas l'hétérogénéité du carcinome endométrial sur le plan clinique morphologique et évolutif, d'où la classification moléculaire du Cancer Génome Atlas (**TCGA**) qui a permis d'identifier quatre groupes distincts, basés sur l'architecture génomique et les mutations (**MMRd, POLE muté, p53 muté et NSMP**). Ces groupes sont associés à des profils pronostiques et thérapeutiques spécifiques, marquant un tournant vers une médecine plus personnalisée (**Bokhman., 1983 ; Kandoth et al., 2013 ;Benedetti et al., 2014 ;Colombo et al., 2016**) .

Étant donné de la difficulté et du coût des techniques de biologie moléculaire, la transposition des données moléculaires en pratique clinique repose notamment sur l'immunohistochimie, qui permet de détecter efficacement les groupes « serous-like » et « hypermuté », tandis que l'identification des tumeurs « ultra mutées/POLE » nécessite un séquençage génétique. (**Talhouk et al., 2017 ; Beinse et al., 2020**).

Un certain nombre de voies de signalisation ont été identifiées comme étant impliquées

dans le développement en plusieurs étapes de la carcinogénèse de l'endomètre. Ces cancers sont caractérisés par de multiple voie de signalisation, qui sont impliqués dans la croissance



cellulaire, la progression et la résistance à l'apoptose comme la voie p53,  $\beta$ -caténine, la voie d'estrogène et PI3K (Ma and Wang, 2014).

En effet, le diagnostic du cancer de l'endomètre repose principalement sur l'analyse anatomopathologique du tissu obtenu par biopsie endométriale, qui constitue le gold standard. Ce diagnostic est essentiel pour la prise en charge des patientes, car il oriente les décisions thérapeutiques, notamment chirurgicales. L'évaluation clinique et les examens radiologiques, tels que l'échographie pelvienne et l'IRM, jouent un rôle complémentaire en permettant d'orienter le diagnostic, d'évaluer l'extension locale et à distance de la maladie, et de guider le geste biopsique.

Par ailleurs, l'examen histologique, complété par une étude immunohistochimique, permet d'identifier les facteurs histopronostiques déterminants pour le choix du traitement et le suivi (Azaïs et al., 2021).

**L'objectif** de cette étude est de caractériser l'aspect morphologique et immunohistochimique du carcinome de l'endomètre, à travers l'expression des marqueurs hormonaux, de la protéine **p53** et du système de réparation des mésappariements (**MMR**), afin d'améliorer son diagnostic, son pronostic et préciser les stratégies thérapeutiques

Ainsi, cette étude est structurée de façon classique en trois parties :

- Une partie bibliographique portant sur une synthèse des données relatives à notre thématique, cette partie présentera des généralités sur le carcinome de l'endomètre.
- Une seconde partie expérimentale « Matériel et Méthodes », s'attachera à la description précise du matériel utilisé et de la méthodologie expérimentale adoptée. Elle exposera ainsi les procédés d'histologie, d'immunohistochimie, et l'évaluation immunohistochimique des marqueurs ; ainsi que les méthodes de calculs.
- Dans la dernière partie les résultats et la discussion sont rapportés, cette partie traitera les résultats obtenus quant aux facteurs épidémiologiques et cliniques étudiés, et la détermination du profil immunohistochimique.



# **Chapitre I : Données Bibliographiques**

## **I.1. Rappel bibliographique**

### **I.1.1 Anatomie de l'utérus**

L'utérus est un organe Centro-pelvien sous péritonéal, situé entre la vessie et les anses intestinales en avant et le rectum en arrière. C'est un organe de gestation et siège de modifications cycliques au cours de la vie génitale (Tahri, 2013).

### **I.1.2 Configuration de l'utérus**

#### **I.1.2.1. Configuration externe**

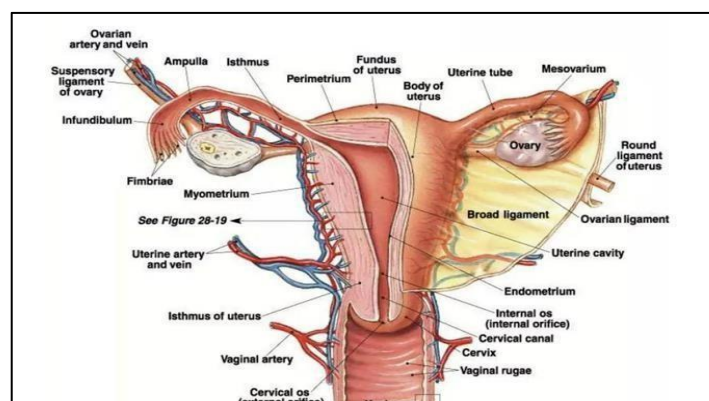
L'utérus a la forme d'un cône à sommet tronqué. Il est tapissé par trois tuniques :

- **Muqueuse** (endomètre) doublée de l'intérieur vers l'extérieur.
- **Muscleuse** très épaisse (myomètre).
- **Séreuse péritonéale** (n'existe qu'au niveau du corps) (Tahri, 2013). (Figure 01.)

#### **I.1.2.2. Configuration interne**

L'utérus est creusé d'une cavité triangulaires. Au niveau du col se trouve le canal cervical fusiforme, il s'agit d'une cavité réelle avec deux extrémités :

- **L'extrémité supérieure** se confond avec l'isthme et porte le nom **d'orifice interne du col**.
- **L'extrémité inférieure** s'ouvre dans le vagin et porte le nom **d'orifice externe du col** (Tahri, 2013). (Figure 01)



**Figure 1: L'appareil génital féminin montrant la disposition de l'utérus et les annexes (Tahri, 2013) .**

### **I.1.3 Histologie de l'utérus**

**La paroi du corps utérin se divise en 3 tuniques :**

#### **I.1.3.1. L'endomètre**

L'endomètre est le tissu qui tapisse l'intérieur du corps de l'utérus. Il est tapissé d'un épithélium simple recouvrant un stroma, des artères en spirale et un trafic fluctuant de cellules immunitaires innées recrutées. Cet épithélium s'invagine en un certain nombre de glandes tubulaires contiguës à la surface liminale (Critchley et *al.*, 2020). (Figure 02)

**Deux couches sont distinguées :**

#### **❖ Couche fonctionnelle**

D'une épaisseur variable allant jusqu'à 5mm. Elle subit des modifications cycliques en réponse aux concentrations sanguines d'hormones ovariennes ; cette couche se desquame au cours des menstruations (Barger, 2006 ; Elaine et *al.*, 2010). (Figure 02)

#### **❖ Couche basale (non fonctionnelle)**

Plus mince (1mm) et plus profonde, peu influencée par le cycle et n'est pas éliminée par desquamation. C'est à partir d'elle que la couche fonctionnelle se reconstruit. (Figure 02)

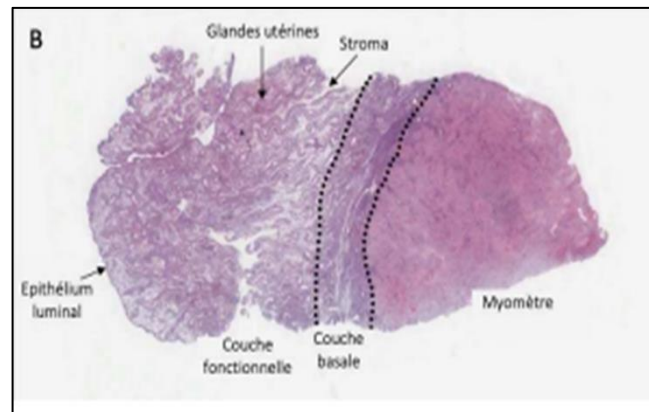
Après la ménopause, la production cyclique d'œstrogène et de progestérone s'interrompt et tout le tractus génital s'atrophie. L'endomètre est réduit et les glandes deviennent dispersées et inactives. Les cellules de l'épithélium glandulaire deviennent cubiques ou presque prismatiques, sans signes de prolifération. Le stroma est dépourvu de mitoses et moins riche en cellules qu'en période de reproduction (Barger, 2006 ; Elaine et *al.*, 2010).

#### **I.1.3.2. Le myomètre**

Il est formé d'un assemblage complexe de faisceaux longitudinaux circulaires et obliques de myocytes lisses. Le myomètre s'atrophie pendant la ménopause et la taille de l'utérus est réduite de moitié (Barger, 2006 ; Elaine et *al.*, 2010). (Figure 02)

#### **I.1.3.3. La séreuse**

Elle est formée par le péritoine doublé d'une mince couche de tissu conjonctif (Elaine et *al.*, 2010).



**Figure02: Coupe histologique d'une biopsie d'endomètre et myomètre (Tempest et *al.*, 2018)**

#### **I.1.4 Physiologie de l'endomètre**

L'endomètre fonctionne sous l'effet des hormones sexuelles (*estrogène et progestérone*).

Avant la puberté, et après la ménopause, il reste au repos et atrophié. Pendant l'activité génitale, ces hormones agissent sur la muqueuse utérine via des récepteurs spécifiques (**RE RP**) (Molenda et *al.*, 2003 ; Jabbour, 2006). En l'absence de grossesse, l'endomètre est éliminé lors des menstruations.

Les *estrogènes* favorisent la prolifération de l'endomètre, même au repos, en activant les récepteurs spécifiques sous l'influence du  $17\beta$ -estradiol (Saunders, 2002).

##### **I.1.4.1. L'endomètre au cours du cycle menstruel**

Le cycle passe par 2 phases qui se terminent par les menstruations :

##### **I.1.4.1.1. Phase proliférative :**

Elle dure les 14 premiers jours du cycle, est régulée par les *œstrogènes* et se caractérise par une prolifération du stroma, des glandes et des vaisseaux, avec un pic autour du 10<sup>ème</sup> jour (Bergeron, 2006).

##### **I.1.4.1.2. Phase sécrétoire :**

Elle commence après l'ovulation et dure du 14<sup>-ème</sup> au 28<sup>-ème</sup> jour du cycle, est dominée par la *progestérone* qui inhibe les *œstrogènes* et entraîne des changements morphologiques et sécrétoires dans l'endomètre, favorisant l'implantation (Bergeron, 2006) .

**I.4.1.3. Phase menstruelle :** en absence de fécondation et d'implantation, le cycle menstruel se termine par les menstruations ; celles-ci confirment l'ovulation, elles résultent de l'autodigestion enzymatique et de la nécrose causée par les prostaglandines (**Bergeron,2006**).

## **I.2. Généralités sur le carcinome de l'endomètre**

### **I.2.1 Définition**

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

### **I.2.2 La carcinogenèse de l'endomètre**

L'endomètre subit environ 300 cycles de régénération, de différenciation et d'excrétion au cours de la vie reproductive des femmes. Ces cycles sont contrôlés par des voies de signalisations, notamment les signaux hormonaux **des œstrogènes** et de la **progestérone**.

Des mutations et une expression anormale des gènes liés à ces molécules de signalisation, ont été associées au développement en plusieurs étapes de la carcinogenèse de l'endomètre ( **Ma and Wang, 2014**). Celle-ci passe par plusieurs étapes allant de l'hyperplasie jusqu'au carcinome.

#### **I.2.2.1. Etapes de la carcinogenèse endométriale**

Le carcinome de l'endomètre se développe à partir des lésions précurseurs différentes d'un type à l'autre (**Figure03**). On distingue 2 types :

##### **A. Le carcinome, de type I (endométriode) :**

Le carcinome de **type I** est principalement lié à une exposition excessive aux *œstrogènes*. Un excès d'*œstrogènes* produit une stimulation continue de la muqueuse endométriale, ce qui peut entraîner une hyperplasie et, potentiellement, un CE (**Uharček, 2008**)

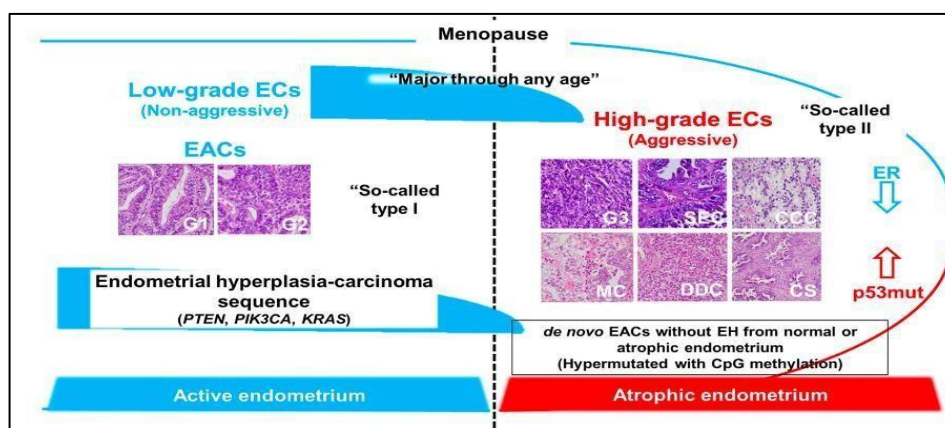
##### **A.1. L'hyperplasie endométriale atypique/Néoplasie intraépithéliale endométriode**

**(EAH /EIN) est un précurseur du carcinome endométriode**

Elle est définie comme une prolifération non invasive de l'épithélium, qui héberge fréquemment des mutations dans les gènes **PTEN**, **KRAS**, **CTNNB1** ou **ARID1A**, observées dans le CE (Yanai, 2018).

## B. Le carcinome de type II (non endométrioïde)

Il est diagnostiqué à un stade tardif, il n'est pas hormonodépendant, il survient sur un endomètre atrophique ou inactif, ou sur un polype atrophique (Lax, 2017).



**Figure 3: Catégorisation conventionnelle des CE (Yasuda, 2024).**

L'environnement endométrial change radicalement, entraînant des différences dans les caractéristiques tumorales entre la pré ménopause et la post ménopause. L'adénocarcinome endométrioïde (EAC) est une tumeur qui peut survenir à tout âge et se développe à partir d'une hyperplasie endométriale en tant que lésion précurseur. L'EAC G1 et G2, tumeurs dites de type I, sont classées dans la catégorie des CE de bas grade (non agressives). Cependant, certains EAC surviennent de novo à partir de l'endomètre normal ou atrophique en post ménopause. Les CE de haut grade (agressifs), tumeurs dites de type II, comprennent les EAC G3, SEC, CCC, MC, UDC/DDC et CS, ont tendance à augmenter après la ménopause (Yasuda, 2024)

### I.2.2.2. Voies de signalisations

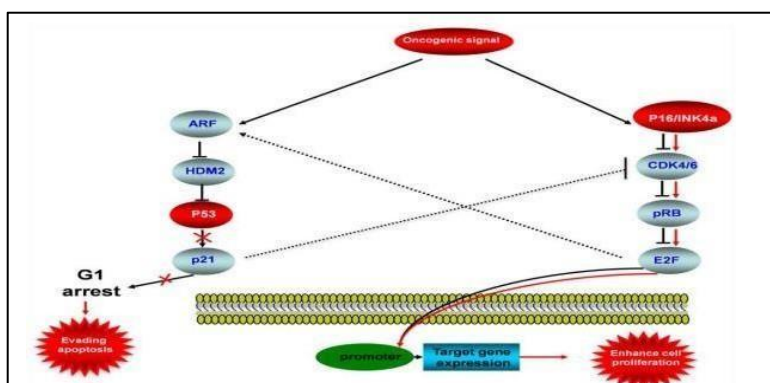
#### A. Protéine p53

C'est une protéine à fonctions multiples, elle joue un rôle crucial dans le cycle cellulaire et agit comme un suppresseur de tumeur pour prévenir la cancérogenèse.

Les mutations de **p53** sont étroitement associées avec la cancérogenèse endométriale (Ma and Wang, 2014). Une production anormale de protéine **p53** due à une mutation génétique

entraîne une incapacité à réparer l'ADN endommagé et par conséquent, via des mécanismes complexes, à une croissance incontrôlable des cellules cancéreuses (**Figure 04**).

Les mutations au niveau de la protéine **p53** se voient dans plus de **90%** des carcinomes de *type II* non endométrioïdes, le plus souvent de type séreux (**Markowska et al., 2014**).



**Figure 4: Voie de signalisation P53-P16INK4a/pRB dans le cancer de l'endomètre (Ma and Wang, 2014).**

Les mutations de **p53** ont été trouvées dans un sous-ensemble d'environ **10 à 20 %** des carcinomes endométrioïdes, qui étaient principalement de *grade 3*. (**Just and Genestie , 2021**)

Les carcinomes avec mutation de **p53** sont de mauvais avec un taux de survie bas (**Just and Genestie , 2021**) .

## B. Voie Wnt β-caténine

La voie de signalisation **Wnt** représente un état crucial de régulation, de développement et de résistance aux traitements anti cancéreux (**Wang, 2008**).

La signalisation **Wnt** est fermement associée à plusieurs cancers (sein, endomètre...). Ce réseau de signalisation est divisé en deux voies, en fonction de la **β-caténine** (**Madan and Virshup, 2015**).

### B.1. Cascade de signalisation de la voie canonique de la β-caténine dans le CE

Cette voie intervient dans la carcinogenèse du CE, elle repose sur l'activation de la voie de signalisation *dépendante de la β-caténine*, qui dépend de l'action séquentielle de ses composants.

Les protéines **Wnt** extracellulaires, comme **Wnt1** et **Wnt3a**, se lient aux corécepteurs transmembranaires, constitués de **FZD** et de protéines apparentées aux récepteurs des



lipoprotéines de basse densité **5** ou **6** (**LRP5/6**). Avec la liaison des deux segments, la protéine de structure **DVL** est recrutée à la membrane plasmique.

Ensuite, **DVL** phosphoryle **LPR6** et dissocie le complexe de destruction, qui se compose d'**APC**, **AXIN**, **CK1** et **GSK3**, stabilisant ainsi la  **$\beta$ -caténine**. Celle-ci accumulée dans le cytoplasme transloque vers le noyau et coopère finalement avec les facteurs de transcription **TCF/LEF** pour induire la transcription des gènes cibles, y compris **CCND1**, **c-MYC** et **MMPs** (Figure 05). (McMellen et al., 2020 ; Tewari et al., 2021; Yu et al., 2021; Liu et al., 2022)

En revanche, en l'absence de **Wnt**, la  **$\beta$ -caténine** est séquestrée par le complexe de destruction. Par la suite, la  **$\beta$ -caténine** est phosphorylée par **GSK3 $\beta$**  et **CK1 $\alpha$** , favorisant son ubiquitination et sa dégradation protéasomale. (Figure 5) (McMellen et al., 2020 ; Tewari et al., 2021; Yu et al., 2021; Liu et al., 2022) .

L'hyperactivation de la voie **Wnt/ $\beta$ -caténine** est étroitement associée à la carcinogénèse du cancer de l'endomètre.

Les mutations du gène **CTNNB1** sont liées à la carcinogénèse et à la progression du cancer, dans ce groupe, les tumeurs sont de bas grade, moins invasives, avec une incidence réduite d'invasion lymphatique/vasculaire et une fréquence plus faible de Co-mutations **TP53**. Bien que ces mutations soient associées à un bon pronostic, le taux de récurrence est comme même élevé. (Moreno Bueno et al., 2002; Kurnit et al., 2017; Moroney et al., 2021; Parrish et al., 2022)

**B.2. La voie non canonique :** cette voie n'intervient pas dans la carcinogénèse endométriale

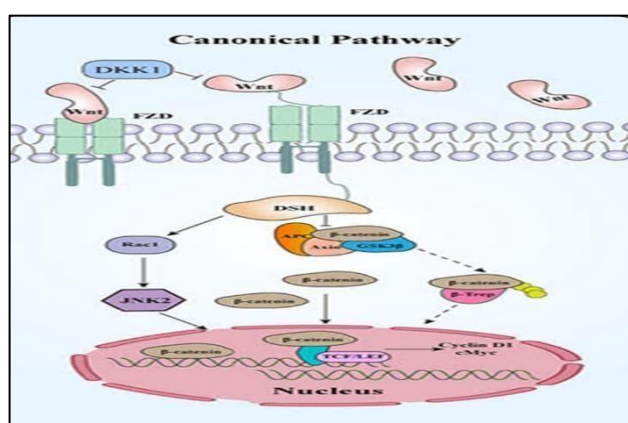


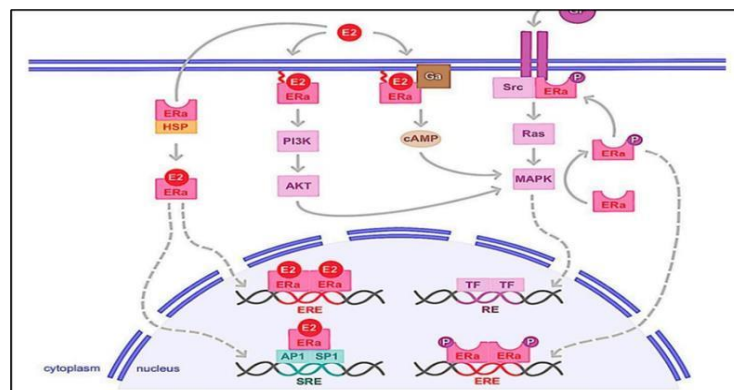
Figure 5: Voie de signalisation de Wnt/ $\beta$ -caténine canonique dans le CE (Kurnit et al., 2017)

### C. Voie des œstrogènes

La voie de signalisation classique **E2/ER $\alpha$**  joue un rôle essentiel dans la régulation transcriptionnelle des gènes cibles impliqués dans le développement du CE. Après sa diffusion dans la cellule ou sa synthèse in situ, l'estradiol (**E2**) pénètre dans le noyau et se lie à **ER $\alpha$** , entraînant sa dimérisation et son activation (**Wang and Yin, 2015**).

Dans l'approche classique, **ER $\alpha$**  activé se fixe directement aux éléments de réponse aux œstrogènes (**ERE**) sur l'ADN, favorisant la transcription des gènes cibles via le recrutement de complexes d'initiation et de Co régulateurs (**Gao et al., 2008**) (**Figure 06**).

En revanche, dans l'approche non classique, **ER $\alpha$**  interagit avec d'autres facteurs de transcription, comme **Fos** et **Jun**, qui se lient à des éléments amplificateurs (**AP-1**, **Sp1**) pour activer indirectement la transcription (**Tecalco-Cruz et al., 2017**). (**Figure 06**)



**Figure 6: Voies de signalisation associées à ER $\alpha$  qui comprend des approches classiques et non classiques (Clusan et al., (2023).**

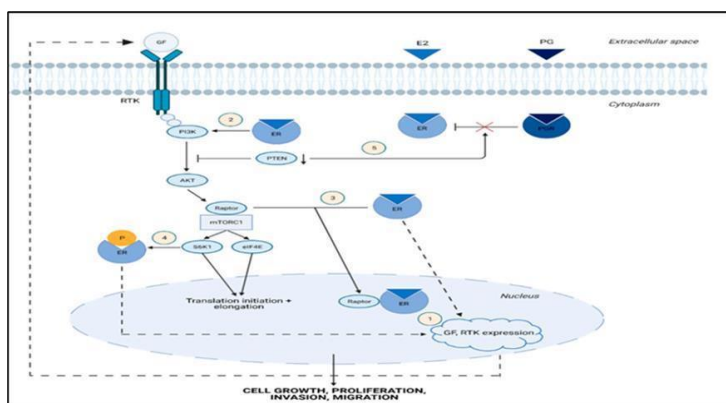
Cette voie joue un rôle majeur dans la progression du CE, notamment en favorisant une boucle de rétroaction positive via l'**IL-6** et l'aromatase stromale, entraînant une production accrue d'**E2** (**Che et al., 2014**).

#### **D. Voie PI3K**

La transduction du signal via la **voie PI3K-PTEN- AKT-mTOR** régule la croissance et la survie des cellules, la synthèse des protéines et le métabolisme (**Figure07**). Des aberrations moléculaires dans cette voie se produisent dans **80 à 95 %** des carcinomes endométrioides (**Cheung et al., 2011; Urick et al., 2011; Kandoth et al., 2013**)

La mutation somatique du suppresseur de tumeur **PTEN**, qui s'oppose normalement à l'activation de la voie **PI3K**, se produit dans **69 à 80 %** des tumeurs endométrioides et

constitue l'aberration génomique la plus courante dans ce sous-type (McConechy et al., 2012; Kandoth et al., 2013). La mutation somatique du suppresseur de tumeur PTEN, qui s'oppose normalement à l'activation de la voie PI3K, se produit dans 69 à 80 % des tumeurs endométrioïdes et constitue l'aberration génomique la plus courante dans ce sous-type (McConechy et al., 2012; Kandoth et al., 2013). Outre les perturbations de PTEN, les mutations somatiques de PIK3CA et PIK3R1, qui codent pour les sous-unités catalytique (p110 $\alpha$ ) et régulatrice (p85 $\alpha$ ) de PI3K, sont également fréquentes dans les carcinomes endométrioïdes (Cheung et al., 2011 ; Rudd et al., 2011 ; Urick et al., 2011; Kandoth et al., 2013) .



**Figure 7: Voies PI3K AKT mTOR dans le CE (Driva et al., 2022).**

### **I.2.3 Epidémiologie**

#### **I.2.3.1. Dans le monde**

Le CE représente le sixième cancer chez la femme dans le monde (OMS., 2020). Cette tumeur maligne représente une cause de mortalité importante dans le monde développé avec une fréquence de **420 368** nouveaux cas par année et **97 723** de décès dans le monde en **2022** (Globocan., 2022).

Le cancer de l'endomètre touche majoritairement les femmes ménopausées et l'incidence la plus élevée est observée entre **55 et 64 ans**. (Globocan., 2022) (A

#### **I.2.3.2. En l'Algérie**

En Algérie, le cancer de l'endomètre est considéré comme étant un type fréquent de cancer, (Figure 08) avec une incidence **593** nouveaux cas et un taux de mortalité de **124** cas (Globocan., 2022).

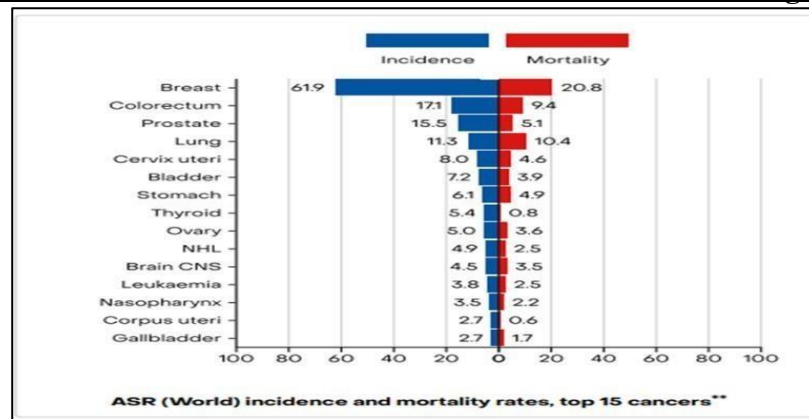


Figure 8: Statistiques d'incidence et de mortalité pour le cancer de l'endomètre en Algérie (GLOBOCAN., 2022)

### I.2.3.3. Epidémiologie Analytique

#### a- Le terrain hormonal

Les œstrogènes ne constituent pas un agent carcinogène direct, mais il s'agit d'un co-facteur.

En effet, l'exposition à une quantité excessive des œstrogènes non compensés favorise la carcinogène (Fiche, 2016). Ce terrain d'hyper ostéogénie est influencé par plusieurs facteurs

:

- L'âge

Le risque de CE est corrélé positivement à l'âge croissant. En effet, plus de **90%** des cas sont diagnostiqués après l'âge de **50 ans** (OMS, 2020).

- L'obésité

L'obésité (indice de masse corporelle **IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$** ) est le plus grand facteur de risque pour le CE (avec une incidence de **73%**), en augmentant le taux d'œstrogène circulant (Painter et al., 2016).

- Hormonothérapie

L'œstrogéno-thérapie substitutive consiste à utiliser de l'œstrogène seul pour compenser les symptômes de la ménopause. Ceci augmente le risque du CE jusqu'à **20 fois**, car elle est associée au développement d'une hyperplasie de l'endomètre, qui est un précurseur du cancer (William and Michael, 2015).

En outre, l'utilisation de tamoxifène (médicament contre le cancer du sein) augmente le risque d'CE (Raglan et *al.*, 2018).

#### **b- L'histoire familiale**

##### **❖ Syndrome de lynch**

Bien que plus de **90%** des cancers de l'endomètre soient sporadiques, **5 à 10%** surviennent dans un cadre de prédisposition héréditaire. Le syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polypose (**HNPCC**) ou syndrome de **Lynch** résulte de mutations germinales dans l'une des protéines de réparations des mésappariements (**MMR**). Les patientes atteintes de (**HNPCC**) ont un risque accru (**X 10**) de développer des cancers, colorectal, endométrial, ovarien et gastrique (Ryan et *al.*, 2021).

##### **❖ Syndrome de Cowden**

C'est une maladie autosomique dominante, causée par la mutation du gène **PTEN**. Le risque cumulé du cancer de l'endomètre est de **28%** avec un âge médian au diagnostic proche de **40 ans**. (Painter et *al.*, 2016).

#### **I.2.4 Classification du carcinome d'endomètre**

##### **I.2.4.1. Classification pTNM 8<sup>ème</sup> édition**

La classification **pTNM** publiée par l'American Joint Comité on Cancer, est basée sur les critères cliniques et pathologiques (O'sullivan et *al.*, 2017).

La détermination du stade tumoral est essentielle, car elle permet l'organisation des groupes de patientes similaires, pour des essais cliniques, et l'établissement des études épidémiologiques et d'autres types d'enquêtes (OMS., 2020).

##### **I.2.4.2. Classification des stades FIGO (2023)**

L'objectif principal de la stadification par **FIGO**, est de prédire le pronostic d'un patient (Mirza, 2020) et (Amant et *al.*, 2018). (Annexe 01)

##### **II.4.3. Classification Histologique (OMS 2020)**

Selon Just et Genestie (2021), l'OMS a modifié les paramètres histopathologiques classiques, et les types histologiques dans la dernière classification **OMS**, ainsi on distingue :

##### **I.2.4.2.1. Carcinome endométrioïde (CEE)**

C'est un carcinome à architecture variable pouvant être glandulaire, papillaire ou solide, présentant une différenciation endométrioïde, survenant typiquement dans un contexte d'hyperplasie atypique (**Masood and Singh, 2021**).

Selon les normes de pratique actuelles, les carcinomes endométrioïdes se voient attribuer un grade histopronostique **OMS** basé sur le degré de différenciation glandulaire.

- ❖ Tumeurs de **grade1** :  $\leq 5\%$  de croissance solide non glandulaire et non squameuse.
- ❖ Tumeurs de **grade2** : de  $6\%$  à  $50\%$ .
- ❖ Tumeurs de **grade3** :  $> 50\%$  (**Soslow et al., 2019**)

#### **I.2.4.2.2. Carcinomes séreux (CES)**

Représente 5 à 13 % de tous les cancers de l'endomètre. Il est caractérisé par une architecture papillaire avec des atypies cytologiques et nucléaires, ce carcinome est de mauvais pronostic (**Adefuye and Olawaiye, 2021**).

#### **I.2.4.2.3. Carcinome à cellules claire (CCC)**

Il est caractérisé par un aspect polygonal des cellules qui sont dotées d'un cytoplasme clair ou éosinophile/oxyphile ou hobnail, avec atypies nucléaires (**Bogani et al., 2022**).

#### **I.2.4.2.4. Carcinomes dédifférenciés et indifférencié**

Ce carcinome associe un carcinome endométrioïde de bas grade avec une tumeur épithéliale indifférenciée, caractérisée par une population monotone de cellules indifférenciées (**Masood and Singh, 2021**) .

#### **I.2.4.2.5. Carcinomes mixtes (CM)**

Ils sont constitués d'au moins 2 composants, l'un de type séreux et l'autre à cellules claires, les carcinomes mixtes sont toujours classés comme de haut grade (**Mayr et al., 2021**) .

#### **I.2.4.2.6. Carcinosarcomes (CS)**

Ils contiennent à la fois le type cellulaire épithélial et mésenchymateux (**Huvila et al., 2021**).

Ils sont Trans différenciés du carcinome au cours de l'évolution tumorale (**Masood and Singh, 2021**).

#### **I.2.4.3. Classification moléculaire**

En 2013, la classification des carcinomes endométriaux, a inclus un nouveau paradigme histomoléculaire remplaçant celui de Bokhman (**Bokhman et al., 2013**). Ces carcinomes se répartissent en quatre catégories moléculaires (**Masood and Singh, 2021**). (Figure 09)

#### **I.2.4.3.1. POLE-mutant**

C'est des carcinomes à mutations dans le gène codant pour l'enzyme *ADN polymérase epsilon*. Ces tumeurs ont un excellent pronostic en raison de leur réponse favorable au traitement (**Kondoth et al.,2013**). (Figure 09)

#### **I.2.4.3.2. Profile déficients des mésappariements (MMRd)**

Cette catégorie comprend **25 à 30%** des carcinomes de l'endomètre qui manifestent une perte de protéines de la voie de réparation des mésappariements (**MMR**), qui regroupe 4 gènes (**MLH1, MSH2, MSH6, et PMS2**). Cette perte résulte de l'hyper méthylation du promoteur de **MLH1** dans les cas sporadiques, ou des mutations dans les gènes **MMR** dans le cas du syndrome de Lynch héréditaire.

Ces tumeurs sont associées à un pronostic intermédiaire (**Kondoth et al.,2013**). (Figure 09)

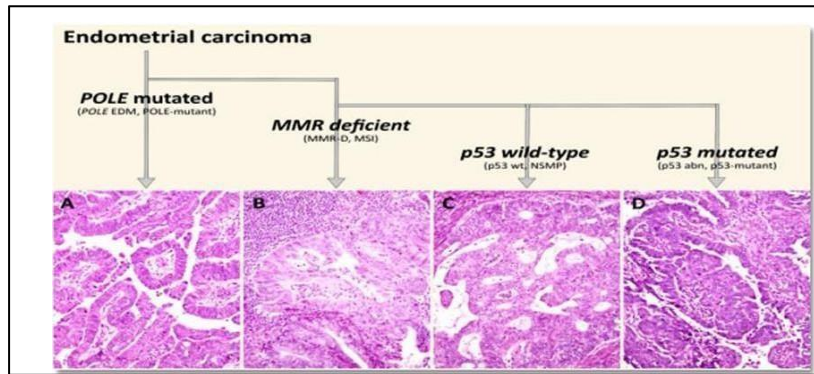
#### **I.2.4.3.3. P53-mutant**

Le sous-groupe **p53** représente **8-24%** des cas de CE (**Alexa et al.,2021**) .

La surexpression nucléaire intense de **p53**, observée dans **80 à 100 %** des cellules tumorales, est le plus souvent liée à des mutations faux-sens (**missense**) localisées dans le domaine de liaison à l'ADN du gène **TP53**. À l'inverse, certaines tumeurs présentent une absence complète d'expression de **p53** (**profil dit "mutant nul"**), généralement due à des mutations non-sens, responsables de la production d'une protéine **p53** tronquée non détectable par immunohistochimie (**Ronnett et al.,2019 ; Kobel and Kang,2021**) .

#### **I.2.4.3.4. Sans profil moléculaire spécifique (NSMP)**

Il s'agit de tumeur sans instabilité micro satellitaire, ni mutation du gène **POLE** et sans mutation de **p53**. Dans cette catégorie, il est probable que d'autres marqueurs immunohistochimiques pourraient être utilisés pour définir des tumeurs de moins bon pronostic, tel que la présence d'un immuno- marquage positif pour **L1CAM** et/ou la présence d'une mutation du gène **CTNNB1** qui code la *bêta-caténine* (**Kurnit et al.,2017 ; Kommoss et al., 2018**).



**Figure 9: Classification moléculaires des carcinomes de l'endomètre (Almadani et *al.*, 2020).**

**POLE** : polymérase epsilon

**MMR** : mismatch Repair

- (A) CE hébergeant une mutation du domaine exonucléase POLE.
- (B) CE abritant un déficit en protéines de réparation des mésappariements.
- (C) CE aucun profil de mutation spécifique (NSMP, p53 de type sauvage).
- (D) CE à morphologie séreuse, avec mutation TP53

## I.2.5 Diagnostics et traitements

### I.2.5.1. L'imagerie

- **L'échographie pelvienne** : elle permet de rechercher une atrophie ou hypertrophie polypoïde une pathologie myométriale (**léiomyome, adénomyose et anomalies vasculaires**) (Bazot and Robert, 2008).
- **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)** : afin d'évaluer l'infiltration du myomètre et l'extension locorégionale (Taïeb et *al.*, 2012).
- **Hystéroscopie** : permet de visualiser les lésions de la cavité endométriale, le canal endocervical et de réaliser des biopsies dirigées (Renaud et *al.*, 2016).

### -Diagnostic anatomopathologique :

Le diagnostic anatomopathologique du CE se fait sur le curetage biopsique associé à l'hystéroscopie, celui-ci constitue le gold standard. Le diagnostic peut se faire également sur des pièces d'hystérectomie (Chandoul et *al.*, 2002).

### I.2.5.2. Traitement :



Les femmes atteintes de cancer de l'endomètre sont classées selon des groupes de risque ce qui permet l'indication de traitements adjuvants après la chirurgie (**chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie**) (Wortman et *al.*, 2019).

Le choix thérapeutique est étroitement lié aux résultats d'immunohistochimie (Shazly et *al.*., 2020)



# Chapitre II : Matériel et Méthodes

## II.1. Matériel

Dans cette étude, nous avons recensés **50** cas de carcinome endométrial au service d'anatomie pathologique, **CHU *Djlali Bounaama-Douéra* d'Alger**, sur une période de **4 ans (2021-2025)**. La collection des cas était durant notre période de stage entendu entre (février à mai 2025) .

### II.1.1 Matériels biologiques

Le matériel biologique est représenté par des :

- Biopsies endométriales
- Pièces opératoire (hystérectomies)

### **II.1.2 Matériel non biologique**

Le matériel non biologique utilisé est cité dans (**Annexe 2**)

## **II.2. Méthodes**

### **II.2.1 Etude anatomopathologique**

Les prélèvements reçus de biopsies endométriales et pièces d'hystérectomies, sont maintenus dans du formol à **10%**. Ces prélèvements sont accompagnés d'une fiche d'informations des patients (nom, prénom, âge, antécédents médico-chirurgicaux, symptomatologie et aspect radiologique).

L'analyse anatomopathologique se divise en deux étapes principales :

- **Etude histologique**
- **Etude immunohistochimie (IHC).**

L'ensemble des étapes des deux techniques sont mentionnées dans (**Annexe 3**)

#### **II.2.1.1. Etude histologique**

La technique histologique se déroule en plusieurs étapes successives, en vue d'obtenir des coupes histologiques fines, colorées à l'hématoxyline éosine lisibles au microscope optique.

##### **II.2.1.1.1. Etude macroscopique**

Elle consiste à décrire l'aspect des pièces endométriaux et à déterminer leurs tailles, puis elles sont mises dans des cassettes.

##### **II.2.1.1.2. Etude microscopique**

###### **a. Circulation**

Elle se déroule dans l'automate, elle a pour but de préparer les tissus en vue d'obtenir une matière rigide.

**a<sub>1</sub> Fixation**

Cette étape est primordiale, elle consiste à mettre les prélèvements dans 2 bains de formol dilué à **10 %** pendant **2 h** pour chaque bac.

**a<sub>2</sub> Déshydratation**

L'eau des tissus est éliminée par immersion des cassettes dans des **4** bains d'éthanol éthylique à des degrés croissant **70°, 80°, 95°, et 100°** ( **Annexe 2**).

**a.3 Eclaircissement**

Les cassettes sont immergées dans **3** bains successifs de xylène durant **2 h** chacun.

**a. 4 Imprégnation**

Elle assure l'élimination du xylène. Les pièces sont imprégnées dans **3** bains successifs de paraffine liquide chauffée jusqu'à **56°C** pendant (**2h**) chacun.

**b. Enrobage**

Cette étape se déroule dans un automate d'inclusion (**Leica**). Elle consiste à imprégner les tissus dans un bloc de paraffine. Cette étape se déroule en plusieurs temps :

- Verser la paraffine chaude dans les moules métalliques légèrement chauffés à (**45°C**)
- Déposer délicatement les prélèvements biopsiques dans la paraffine et les maintenir au fond et au centre du moule
- Mettre les moules sur une surface froide (**-0°C**) pour solidifier la paraffine
- Placer des cassettes sur les moules et remplir par la paraffine liquide à (**56°C**)
- Refroidir les moules dans un congélateur (**Leica**) à (**-5°C**) pour obtenir un bloc solide.

**c. Microtomie****c<sub>1</sub> Réalisation des coupes**

Elle est effectuée après le démoulage des blocs de paraffine grâce à un microtome rotatif de type (**Leica**). Elle permet d'obtenir des coupes fines de **3 à 5 µM** d'épaisseur.

**c.2 .Etalement**

Les rubans de tissus sont déposés dans un bain marie à **37°C**, ensuite récupérés par des lames en verre, préalablement numérotés sur lesquelles ils seront étalés.

Ces lames sont séchées dans une plaque chauffante à (**70°C**) pendant quelques secondes, puis étuver à (**75°C**) pendant **10 min**.

#### **d. Coloration**

##### **d1 . Déparaffinage et Réhydratation**

Cette étape permet l'élimination de la paraffine et la réhydratation du tissu.

Le déparaffinage se fait par immersion des lames dans **3** bains de xylène de **5 min**, puis hydratées graduellement dans des bains d'alcool à degrés décroissant (l'éthanol absolu, **80°**, et **70°**) respectivement. Ensuite un passage des lames dans l'eau courante pendant **3 min** est réalisé.

##### **d.2 Coloration Hématoxyline Eosine (H-E)**

La coloration est faite de la manière suivante :

- Colorer les lames dans un bac **d'hématoxyline de Harris** pendant **5 min**
- Rinçage à l'eau courante
- Différenciation des lames dans l'eau acidifier (**1 à 2** plongées), jusqu'à l'obtention d'une coloration rose avec rinçage a l'eau
- Bleuissement des lames dans l'eau ammoniacale (plusieurs plongées)      Immersion des lames dans un bac d'éosine alcoolique à **0.02%** (**30 s à 1min**).
- Rinçage à l'eau courante.
- Réhydratation et mises dans **3** bains d'éthanol de degrés croissants (**70°, 80° et 100°**).
- Eclaircissement des lames dans deux bains de xylènes pendant **20 min** chacun.

#### **e. Montage**

Elle consiste à fixer une lamelle sur la lame préalablement traitée avec quelques gouttes de résine synthétique, (**l'Eukitt**).

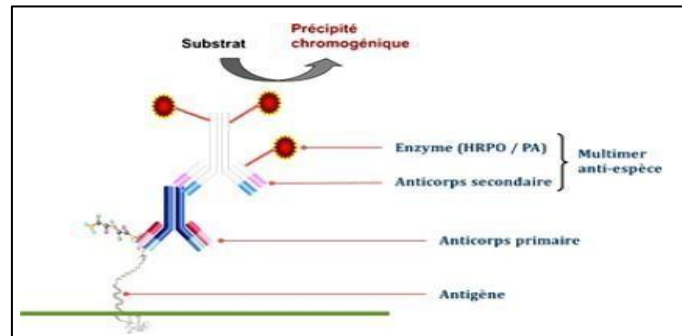
#### **f. Observation**

Elle est réalisée par un microscope optique avec une caméra intégrée à différents grossissements (**G x 4, x 40**).

### II.2.1.2. Etude immunohistochimique

L'immunohistochimie est utilisée pour identifier des protéines cellulaires spécifiques, telles que des protéines cytoplasmiques, nucléiques ou membranaires, dans les cellules cancéreuses.

Dans notre étude, cette technique est utilisée dans le but d'identifier les récepteurs *œstrogène / progestérone*, la protéine **P53** et les *Microsatellites* dans le cancer (Ganier,2017).



**Figure 10: Principe d'une réaction d'immunohistochimie (Ganier,2017).**

De plus, cette technique implique une évaluation semi-quantitative et qualitative des protéines dans les cellules tumorales. L'antigène primaire est détecté par un antigène secondaire dirigé contre la partie constante du premier antigène. L'antigène secondaire est marqué par un précurseur chromogène, permettant à l'antigène spécifique d'être localisé au niveau tissulaire (Ganier,2017).

La technique immuno- histochimique comprend plusieurs étapes

**II.2.1.2.1. Préparation des tissus** ○ Déparaffinage des coupes tissulaires dans **3** bains de xylène successifs de **5 min** chacun ○ Réhydratation des coupes dans **3** bains d'alcool absolu successifs pendant **5 min** chacun ○ Blanchissement dans l'eau distillé pendant **5 min**.

#### II.2.1.2.2. Démasquage des sites antigéniques

Cette étape a pour but de remédier aux effets secondaires de la fixation formolée (cassé les liaisons formol-antigène), elle se fait comme suit :

- Déposer les lames dans une solution de démasquage TRS au **1/10** à **pH (6 - 9)** selon le type d'anticorps primaire utilisé, puis incuber à **97°C** pendant **45 min**

- Refroidissement à température ambiante pendant **20 min** ○ Rinçage à l'eau distillée puis au tampon **Wash Buffer** pendant **10 min** ○ Incubation des lames dans une chambre humide à l'obscurité.
- Cerclage du tissu par le **Dakopen** (Crayon hydrophobe).

#### **II.2.1.2.3. Blocage des peroxydases endogènes tissulaires**

Elle consiste à bloquer l'activité des peroxydases endogènes présentes dans les neutrophile et les monocytes, en déposant **200 µL** de Peroxydase –blocking reagent (solution à base **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** à **3%**) et incubation à **15 min**, puis rinçage avec le **Wash Buffer** pendant **10 min**.

#### **II.2.1.2.4. Application de l'anticorps primaire spécifique**

- Déposer **200 µL** d'AC primaire (**anti P53 – anti MLH1, MSH2, PMS2 – RO RP**) préalablement dilué, puis incuber dans la chambre humide pendant **30 min**
- Rinçage avec le **Wash Buffer** pendant **10 min**.

#### **II.2.1.2.5. Application de l'anticorps secondaire**

- Application d'AC secondaire non spécifique **HRP** (amplificateur de signal) couplé à la peroxydase de raifort et incubation pendant **20 min** ○ Rinçage avec le **Wash Buffer** pendant **10 min**.

#### **II.2.1.2.6. Révélation**

- Déposer la peroxydase **DAB** (3,3-Diaminobenzidine) préparée avec **12mL** de substrat dit (substrat buffer) et **12** goutte de Chromogène, sur les lames, puis incuber à l'obscurité pendant **5 à 15 min** .
- Rinçage à l'eau distillé pendant **10 min**.

#### **II.2.1.2.7. Contre coloration et montage**

- Immersion des lames dans l'hématoxyline de Mayer pendant **3min** et rincer à l'eau courante
- Bleuissement des lames dans l'eau ammoniaquée, puis rinçage à l'eau distillé
- Montage entre lame et lamelle avec quelques gouttes de résine synthétique,

(l'Eukitt) ○ Observation au microscope photonique aux grossissements (G x 4, x 40).

### II.2.2 Analyse statistique

Cette étude vise à évaluer plusieurs paramètres cliniques et histopathologiques chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre. Pour cela, nous avons utilisé le logiciel **SPSS version 25 pour Windows** (Statistique Package for the Social Sciences) et **EXCEL 2021**.

L'échantillon étudié est constituée des prélèvements biopsiques et de pièces d'hystérectomie provenant de patientes diagnostiquées d'un cancer de l'endomètre. Deux approches statistiques ont été utilisées dans cette étude :

#### a) Méthode descriptive

Cette méthode a pour objectif de présenter les données de manière claire. Elle est exprimée sous forme d'**effectif (n)** et **pourcentage (%)** ou de **moyenne** selon la nature de la variable afin de caractériser l'échantillon étudié.

- Les variables **qualitatives** (le grade histologique, le stade, la nécrose, les embolies vasculaires, le statut des récepteurs hormonaux et le statut de la protéine **P53** et Profil **MMR**)
- Les variables **quantitatives** (âge et taille).

#### b) Méthode analytique

La méthode analytique permet d'explorer les relations entre les différentes variables et d'évaluer leur significativité statistique, en utilisant les tests suivants :

- Le **test du Chi-deux**, utilisé pour analyser les associations entre les variables qualitatives.
- Le **test de Student**, appliqué pour comparer les moyennes entre deux groupes pour les variables quantitatives, quantitatives qualitatives, qualitatives.

Le seuil de significativité a été fixé à **p < 0,05**. Une valeur de **p** inférieure à ce seuil indique une différence statistiquement significative entre les groupes comparés.





# **Chapitre III :**

## **Résultats**

### III.1 le paramètre épidémiologique l'âge

Les résultats obtenus dans la (Fig. 11) et (TAB. 5. Annexe 1), indiquent que la tranche d'âge de **56-65 ans** présente le pourcentage le plus élevé, avec **36,8 %**. Elle est suivie par le groupe des **66-75 ans**, avec un taux de **26,3 %**. En revanche, les proportions sont nettement plus faibles chez les patientes âgées entre **36-45 ans** avec une valeur de **7,9 %** et enfin le niveau le plus bas est enregistré chez la tranche d'âge de **76-85 ans**, avec seulement **5,26 %**.

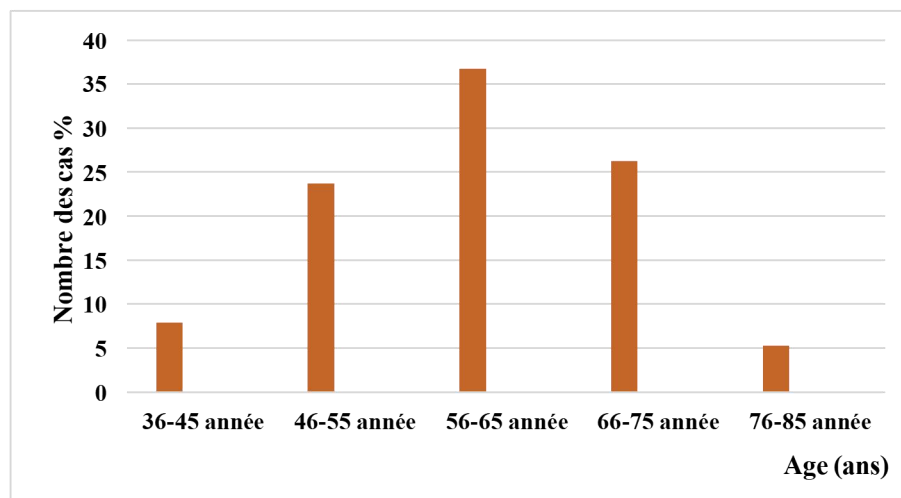


Figure 11 : Répartition des cas de carcinome endométrial selon l'âge

### III.2. Les paramètres macroscopiques

#### III.2.1. Répartition des cas selon la taille tumorale

Selon les résultats illustrés dans la (Fig. 12) et (Tab. 6. Annexe 1), il ressort que le nombre des cas avec des tumeurs de taille inférieure à **2 cm** et entre [**2 cm à 4 cm**] est similaires, avec un taux de **40,47%**. Cependant, les patientes atteintes de tumeur supérieure à **4 cm** représentent seulement **19,04%**.

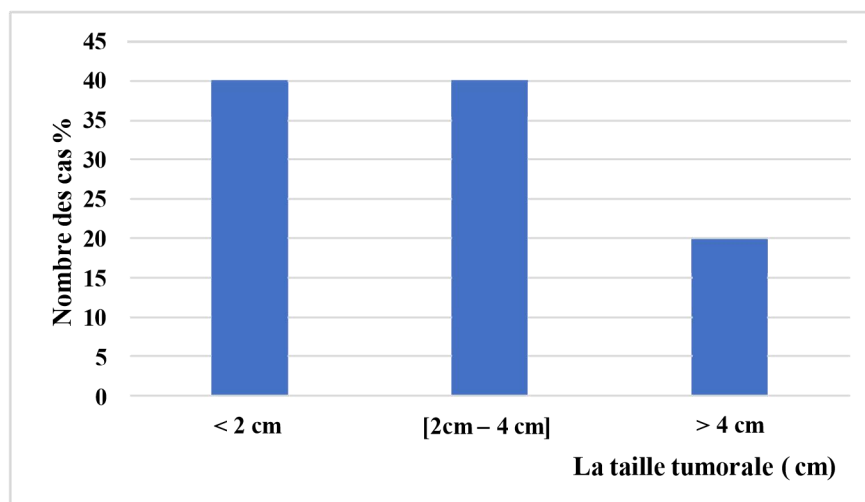


Figure 12: Répartition des cas selon la taille de la tumeur

### III.2.2. Répartition selon la nécrose

Nos résultats obtenus dans la (Fig. 13) et (Tab. 7. Annexe 1), indique la distribution des cas atteints du cancer de l'endomètre en fonction de la présence ou absence de nécrose. Ainsi, il apparaît clairement que la nécrose est absente dans la majorité des cas environ 66 %, contre 34 % des cas qui ne présente aucune.

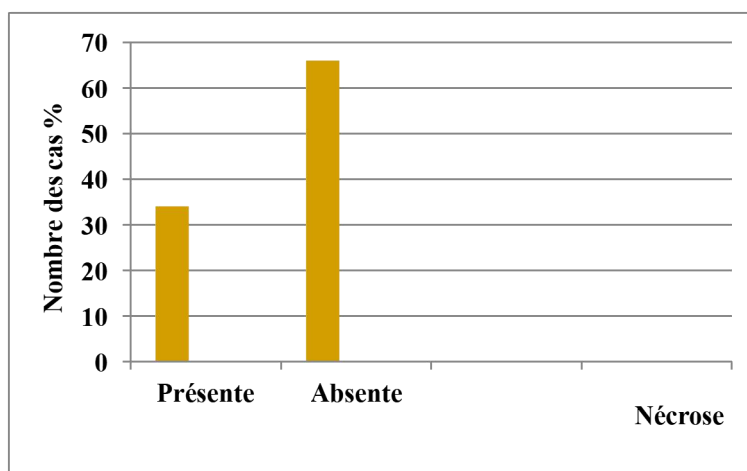


Figure 13: Répartition des cas selon la nécrose

### III.3. Les paramètres microscopiques

#### III.3.1. Répartition des cas selon le type histologique de la tumeur

La distribution des types histologique du cancer de l'endomètre est mentionnée dans la (Fig. 14) et (Tab. 8. Annexe 1), Nous constatons que le type- histologique le plus fréquent est le carcinome endometriode avec un taux de 80 %, suivi du type séreux à 10 %. Cependant, le

carcinome à cellules claires ne représente que 2%, alors qu'un taux similaire de 4 % pour le carcinosarcome et le carcinome indifférencié / dédifférencié.

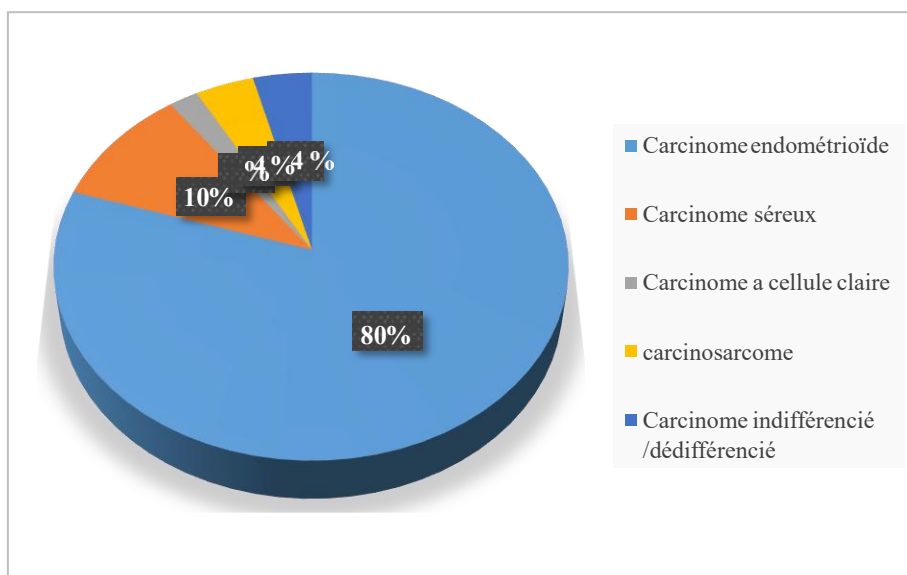
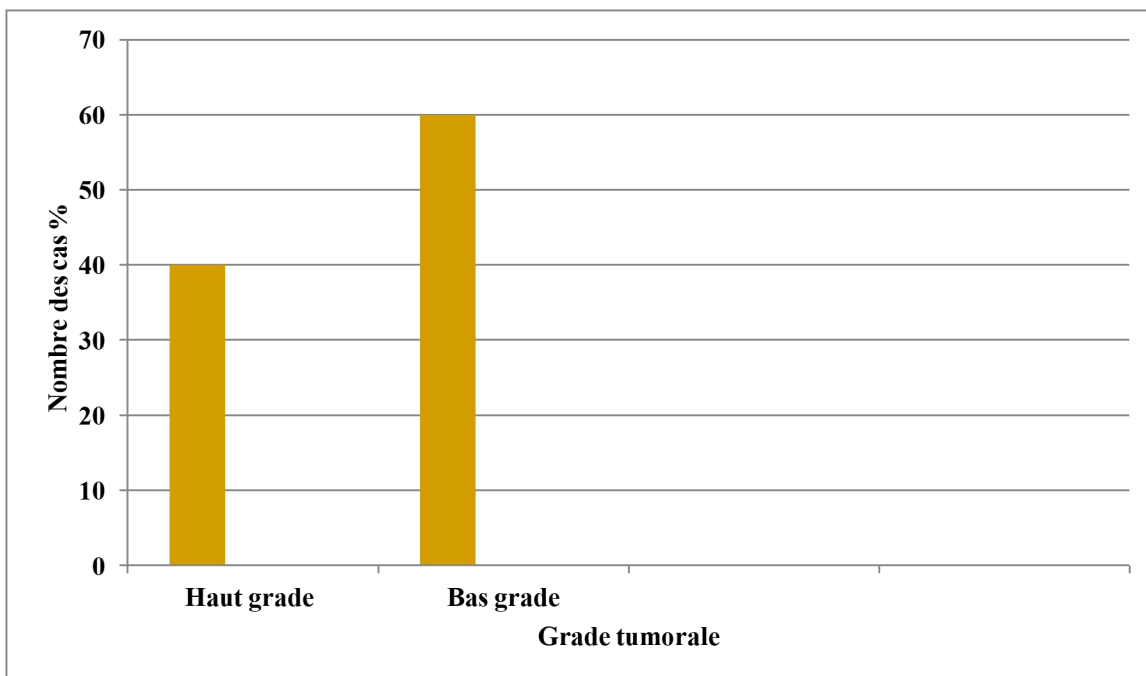


Figure 14: Répartition des cas selon le type histologique de la tumeur

### III.3.2. Répartition des cas selon le grade tumorale

#### a. Selon le système binaire

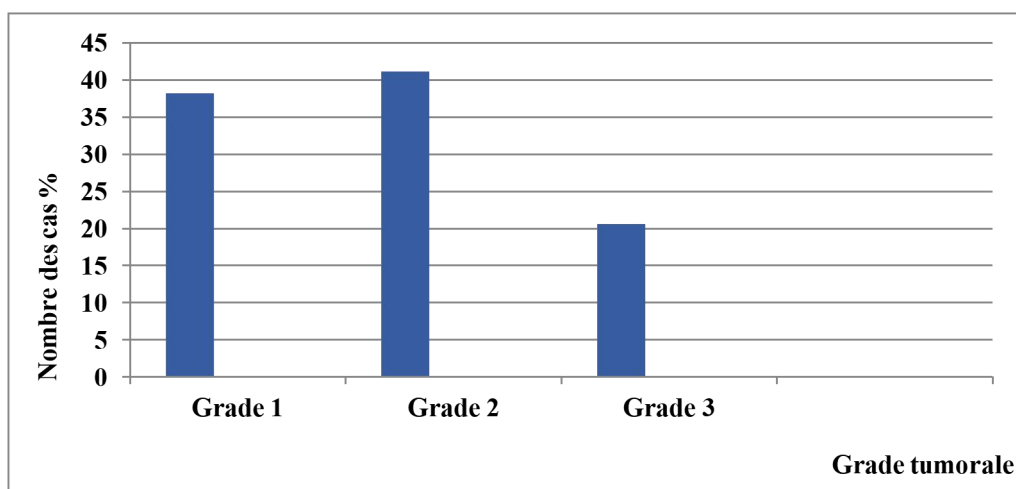
La distribution du grade tumoral selon le système binaire dans les cas étudiés du cancer de l'endomètre sont illustré dans la (Fig. 15) et (Tab. 9. Annexe 1). Nous remarquons que la proportion des tumeurs de bas grade est prédominante avec une valeur de 60%, tandis que les tumeurs de haut grade sont de l'ordre de 40 %.



**Figure 15: Répartition des cas selon le grade binaire .**

**b. Selon le système des 3 grades**

D'après nos résultats concernant la distribution du grade tumoral selon le système de 3 grades rapportés dans la (Fig. 16) et (Tab. 10. Annexe 1), il ressort que le grade 2 enregistre la proportion la plus élevée avec un taux de 41,17 %, suivi du grade 1 avec 38,23 %, tandis que le grade 3 est à 20,58 %.



**Figure 16: Répartition des cas selon le système des 3 grades**

**Les tests statistiques**

## ➤ Comparaison entre la taille et le grade tumorale par le test de student

Tableau 1 : Test de Student entre le bas grade et taille tumorale

| Coefficients |                               |                 |                           |       |       |
|--------------|-------------------------------|-----------------|---------------------------|-------|-------|
|              | Coefficients non standardisés |                 | Coefficients standardisés | t     | Sig.  |
|              | B                             | Erreur standard | Bêta                      |       |       |
| Taille       | 0,284                         | 0,043           | 0,690                     | 6,596 | 0,000 |
| (Constante)  | 0,936                         | 0,126           |                           | 7,409 | 0,000 |

Tableau 2 : Test de Student entre le haut grade et la taille tumorale

| Coefficients |                               |                 |                           |        |       |
|--------------|-------------------------------|-----------------|---------------------------|--------|-------|
|              | Coefficients non standardisés |                 | Coefficients standardisés | T      | Sig.  |
|              | B                             | Erreur standard | Bêta                      |        |       |
| Taille       | 0,785                         | 0,062           | 0,876                     | 12,566 | 0,000 |
| (Constante)  | 0,464                         | 0,183           |                           | 2,531  | 0,015 |

Pour le bas grade nos résultats obtenus dans le tableau 1, indiquent que les valeurs de ( $p=0$ ), donc il y'a aucune corrélation statistiquement significative. Pour le haut grade, nos résultats illustrés dans le tableau 2, met en évidence une association positive significative entre la taille de la tumeur et le grade tumoral ( $B = 0,785$ ;  $p = 0,015$ ). Le coefficient bêta standardisé ( $\beta = 0,876$ ) indique une forte Corrélation entre les deux variables.

### III.1.1.2. Répartition des cas selon le Stade pTNM /FIGO

La répartition des patientes selon le stade pTNM FIGO enregistrée dans la (Fig. 17) et (Tab. 11. Annexe 1), indique que le stade I est le plus fréquent à raison de 53,57%, suivi des stades II et III avec des taux de 25% et 21,43 % respectivement. Par ailleurs, aucun cas n'est noté pour le stade VI.

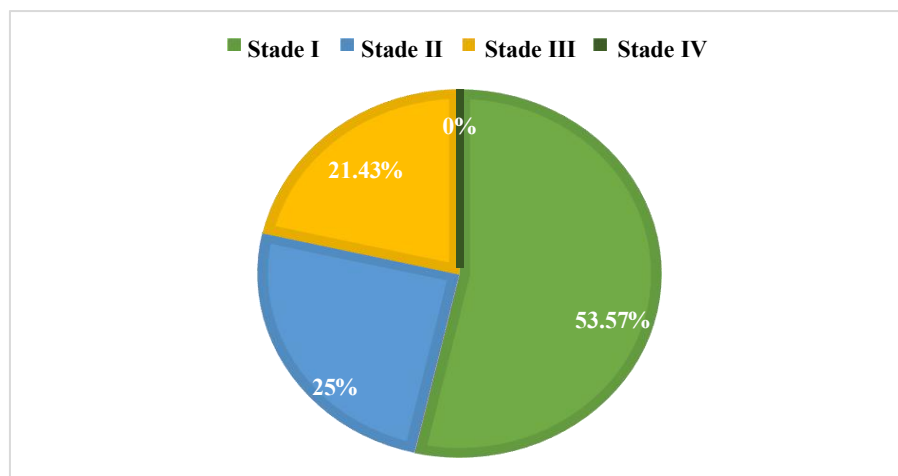


Figure 17: Répartition des cas selon le stade pTNM FIGO

➤ Test de corrélation khi-carré entre le grade et le stade

Tableau 3: Test Khi-carré entre le grade et le stade

| Tests du khi-carré                |                     |     |                                         |
|-----------------------------------|---------------------|-----|-----------------------------------------|
|                                   | Valeur              | ddl | Signification asymptotique (bilatérale) |
| khi-carré de Pearson              | 41,121 <sup>a</sup> | 10  | 0,001                                   |
| Rapport de vraisemblance          | 44,500              | 10  | 0,001                                   |
| Association linéaire par linéaire | 40,512              | 1   | 0,00                                    |
| N d'observations valides          | 50                  |     |                                         |

Nos résultats obtenus dans le **tableau 3**, indiquent que les valeurs de **p** sont inférieures à **0,05**, il existe donc une corrélation statistiquement significative entre le grade histologique et le stade tumoral.

### III.1.1.3. Répartition des cas selon la présence ou l'absence des embolies vasculaires

L'analyse des résultats obtenus dans la (**Fig. 18**) et (**Tab. 12. Annexe 1**), montrent que **20 %** des cas qui présentent des embolies vasculaires contre **80 %**, ou ce phénomène est absent.

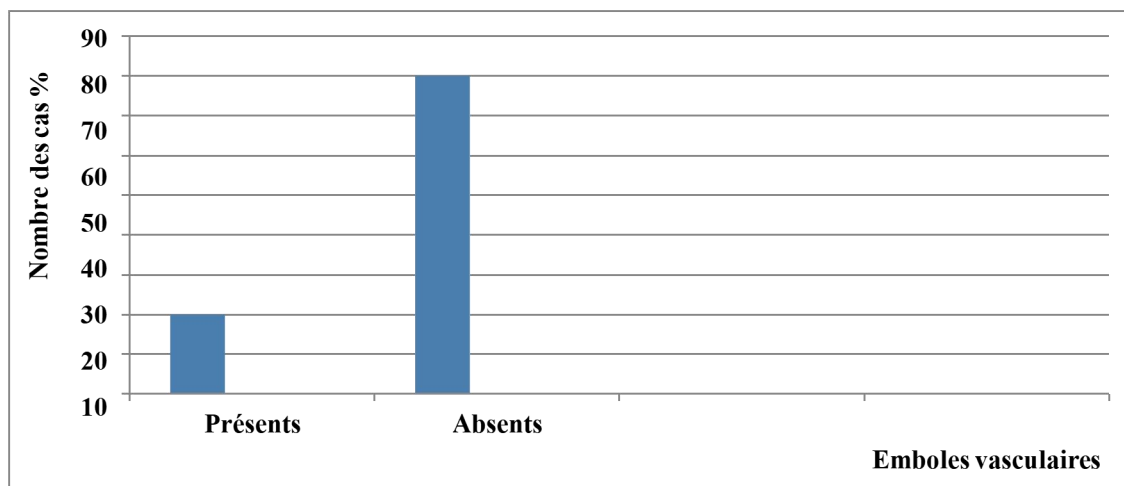


Figure 18: Répartition des cas selon la présence des emboles vasculaire

### III.4. Les paramètres immunohistochimique

#### III.4.1 Répartition selon le biomarqueur immunohistochimique le récepteur a l'œstrogènes

Nos résultats donnés par la (Fig. 19) et (Tab. 13. Annexe 1) concernant le statut du profil hormonal au récepteur à l'œstrogène (RE) révèlent un taux de **89,3%** des cas avec un RE positif, contre **10,7 %** uniquement négatif.

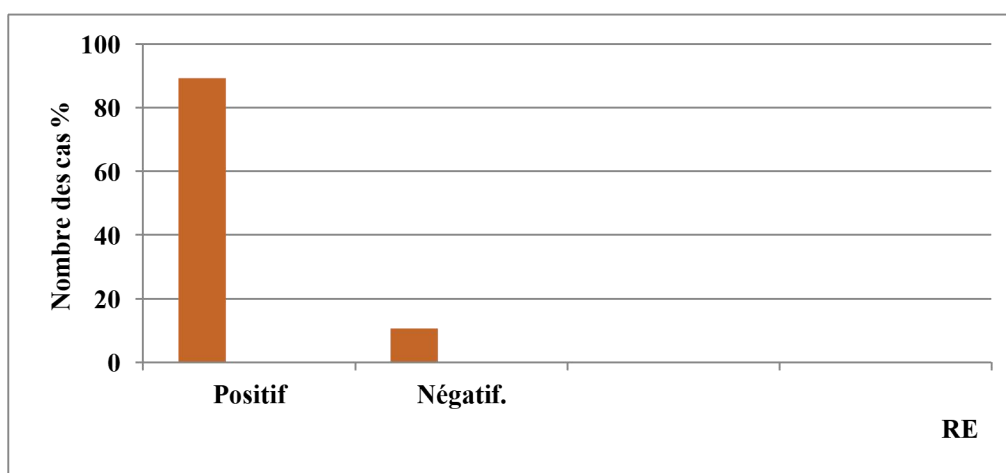


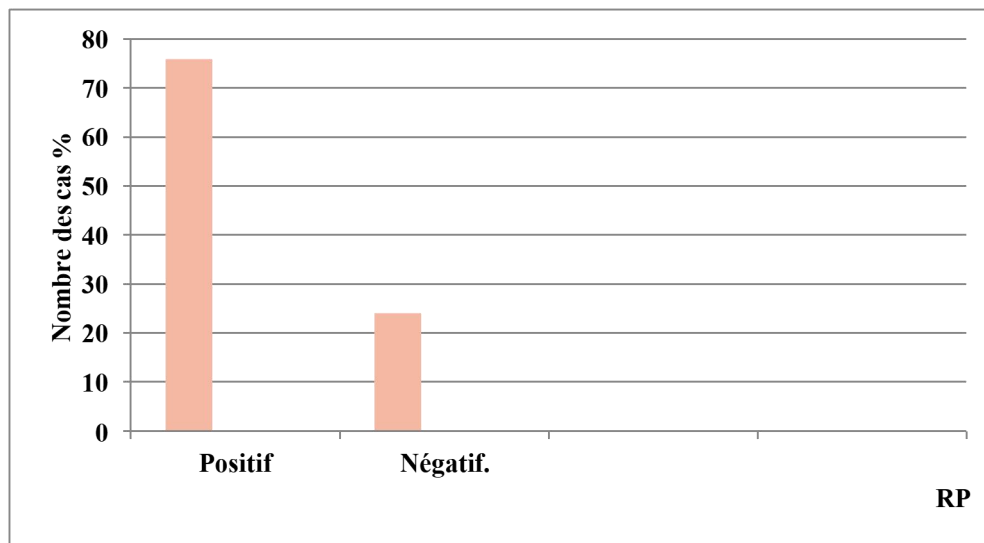
Figure19 : Répartition des cas selon le statut hormonal du récepteur à l'œstrogène





### III.4.2. Répartition selon le biomarqueur immunohistochimique récepteurs a la progestérones

L'analyse de nos résultats obtenus dans la (Fig. 20) et (Tab. 14. Annexe 1), rapporte la distribution des patientes selon le profil hormonal **RP**. Ainsi, nous observons clairement, que la grande majorité des cas soit **75,9%**, ont montré un profil positif, contre seulement **24,1 %** qui ont eu un profil négatif.



**Figure 20: Répartition des cas selon le statut hormonal du récepteur à la progestérone**

### III.4.3. Répartition selon le biomarqueur immunohistochimique p53

L'étude immunohistochimique en utilisant AC **P53** chez des patientes atteintes du cancer de l'endomètre, a démontré les résultats obtenus dans la (Fig. 21) et (Tab. 15. Annexe 1). Il ressort nettement que **68,96 %** des patientes possèdent un profil muté réparti en deux sous-types : une positivité intense et diffuse. De plus, une négativité complète dans **13,79 %** des cas. En revanche, le profil non muté (**wild type**) est retrouvé dans seulement **17,24 %** des cas

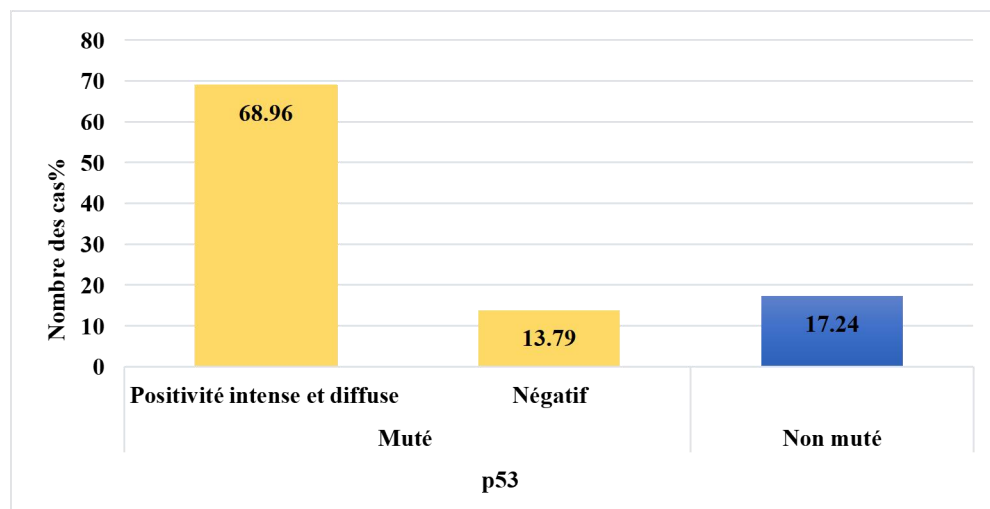


Figure21: Répartition des cas selon l'expression de p53

#### III.4.4. Répartition des cas selon le statut MMR

Selon nos résultats décrit dans la (Fig. 22) et (Tab. 16. Annexe 1), nous constatons que la majorité des cas à raison de **61,53 %** présentent un profil **MMRp**, alors que **38,46%** des patientes ont un profil **MMRd**.

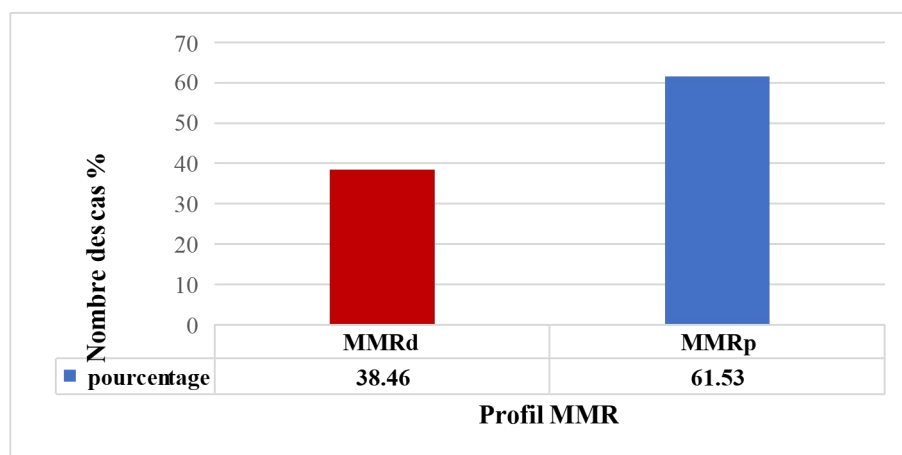
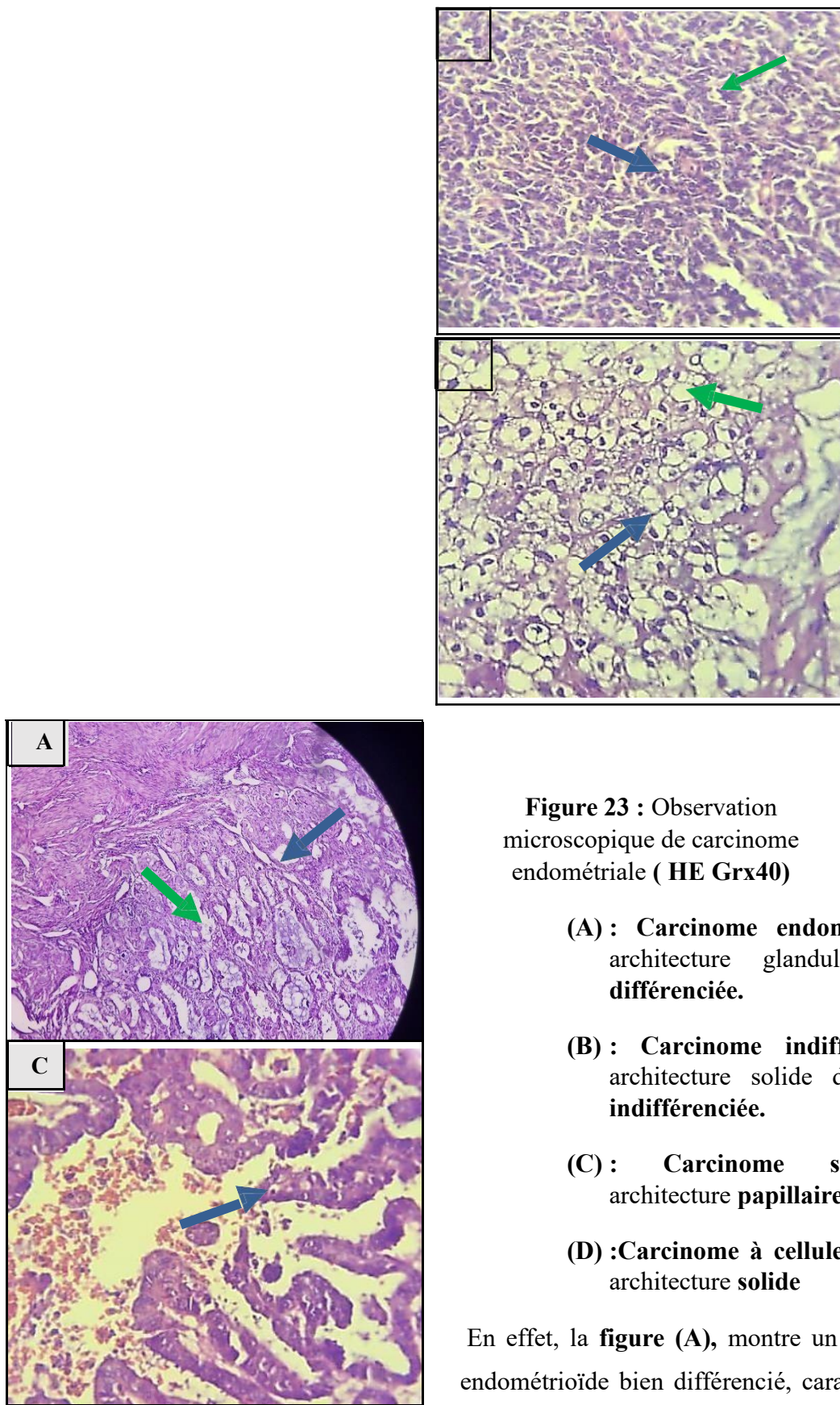


Figure 22: Répartition des cas selon le statut MMR

#### III.5 Résultats histopathologiques et immunohistochimique

L'observation microscopique de nos résultats histologiques et immunohistochimiques relatifs à notre étude, indique une diversité morphologique du carcinome endométrial **figure 23**. Celle-ci regroupe quatre sous-types histologiques distincts (A, B, C, D).



**Figure 23 :** Observation microscopique de carcinome endométriale ( HE Grx40)

- (A) : Carcinome endometroïde :**  
architecture glandulaire bien différenciée.
- (B) : Carcinome indifférencié :**  
architecture solide de cellules indifférenciée.
- (C) : Carcinome séreux :**  
architecture papillaire
- (D) : Carcinome à cellules claires :**  
architecture solide

En effet, la **figure (A)**, montre un carcinome endométrioïde bien différencié, caractérisé par

une architecture glandulaire régulière. Les cellules tumorales forment des glandes ressemblant à l'endomètre normal, les noyaux basophiles (**flèche bleue**) et le cytoplasme modéré (**flèche verte**) sont bien distincts. Ceci correspond à une forme bien différenciée, comme décrite par **Masood and Singh , (2021)**, compatible avec un carcinome endométrioïde de bas grade à bon pronostic.

Le carcinome indifférencié illustré dans la figure (**B**), reflète une architecture solide, sans formation glandulaire.

Les cellules apparaissent compactes, avec de gros noyaux irréguliers (**flèche bleue**), témoignant d'une forte activité mitotique. Cependant, le cytoplasme est peu abondant (**flèche verte**) . Cela s'accorde avec la description définis par **Masood and Singh , (2021)** des carcinomes indifférenciés ou dédifférenciés, associés à un pronostic défavorable.

Par ailleurs, la **figure (C)**, correspond à un carcinome séreux, reconnaissable par son architecture papillaire, avec des projections fibrovasculaires tapissées de cellules malignes.

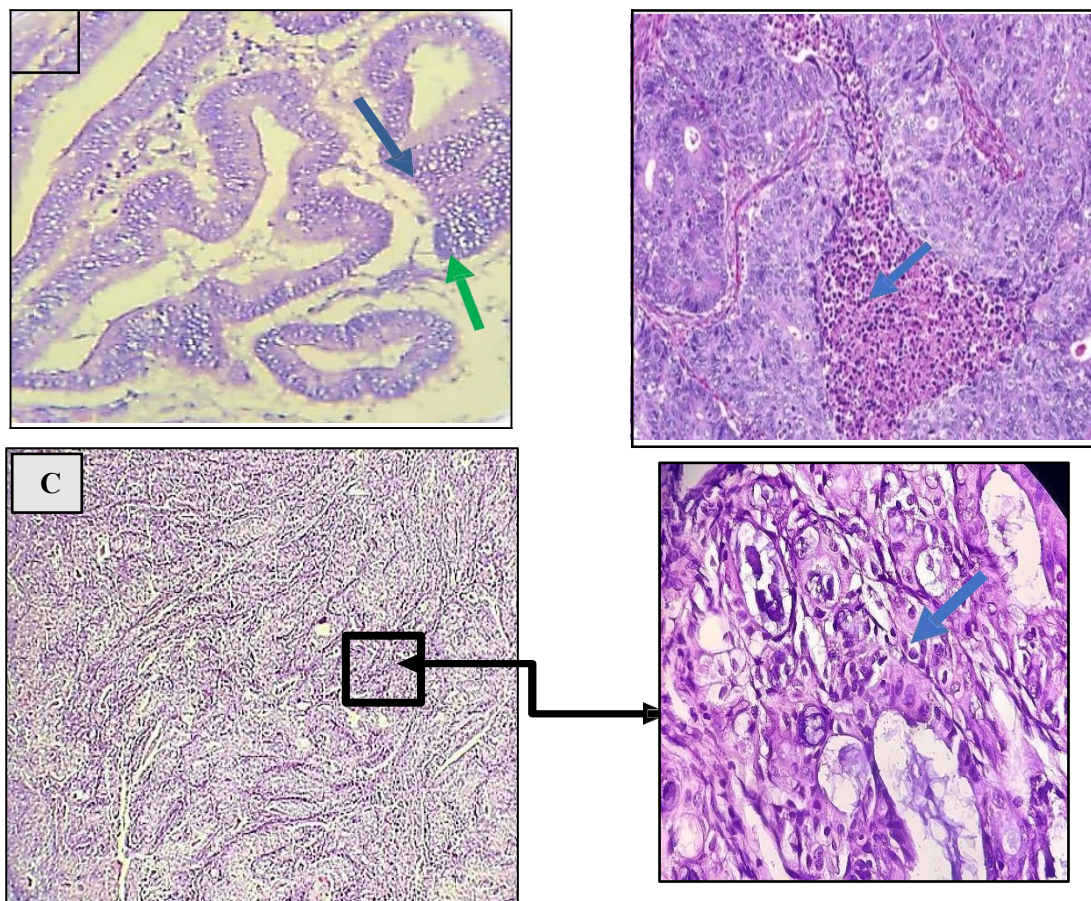
Les noyaux en (**flèche bleue**) sont atypiques, volumineux, et parfois en position hobnail. Le cytoplasme en (**flèche verte**) est modérément abondant.

Cette présentation est typique du carcinome séreux décrit par **Adefuye and Olawaiye, (2021)**, connu pour son agressivité élevée et son association à des anomalies moléculaires spécifiques.

Enfin, l'observation de la **figure (D)**, indique un carcinome à cellules claires, avec une architecture solide. Les cellules ont un cytoplasme clair en (**flèche verte**), riche en glycogène, et un noyau arrondi central en (**flèche bleue**).

Cette morphologie correspondant aux critères du carcinome à cellules claires décrits par **Bogani et al., (2022)**. Ce type est également considéré comme de mauvais pronostic.





**Figure 24 :** Observation microscopique du grade histologique de carcinome **endometroïde** (HE Grx40) .

(A): endometroïde **de bas grade**, avec un aspect **glandulaire** et des **atypies cytonucléaires minimales**.

(B): endometrioïde **de haut grade** avec un aspect **solide et nécrose** (**flèche bleu**).

(C): endometrioïde **de haut grade** avec un aspect **solide et des atypies cytonucléaires** (**flèche bleu**).

L'observation microscopique détaillée du carcinome endométrioïde est représentée dans la

**Figure 24**, mettant en évidence les variations de différenciation tumorale selon le grade histologique.

Selon la figure (A), il s'agit d'un carcinome endométrioïde de bas grade. L'architecture glandulaire est bien différenciée, avec des glandes organisées et reconnaissables. Les atypies cytonucléaires sont minimales, les noyaux apparaissent basophiles **en (flèche bleu)** et le cytoplasme, peu abondant, est visible autour des noyaux **en (flèche verte)**.

Cela conforme à la description de **Masood and Singh, (2021)** pour les formes bien différenciées, généralement associées à une hyperplasie atypique et à un pronostic favorable.

La figure **(B)** démontré un **carcinome endométrioïde de haut grade**, caractérisé par une **architecture solide** et une **perte de différenciation glandulaire**. Les **atypies nucléaires** sont marquées par des noyaux volumineux et irréguliers.

Des **zones de nécrose tumorale** sont visibles, traduisant une **forte agressivité tumorale**.

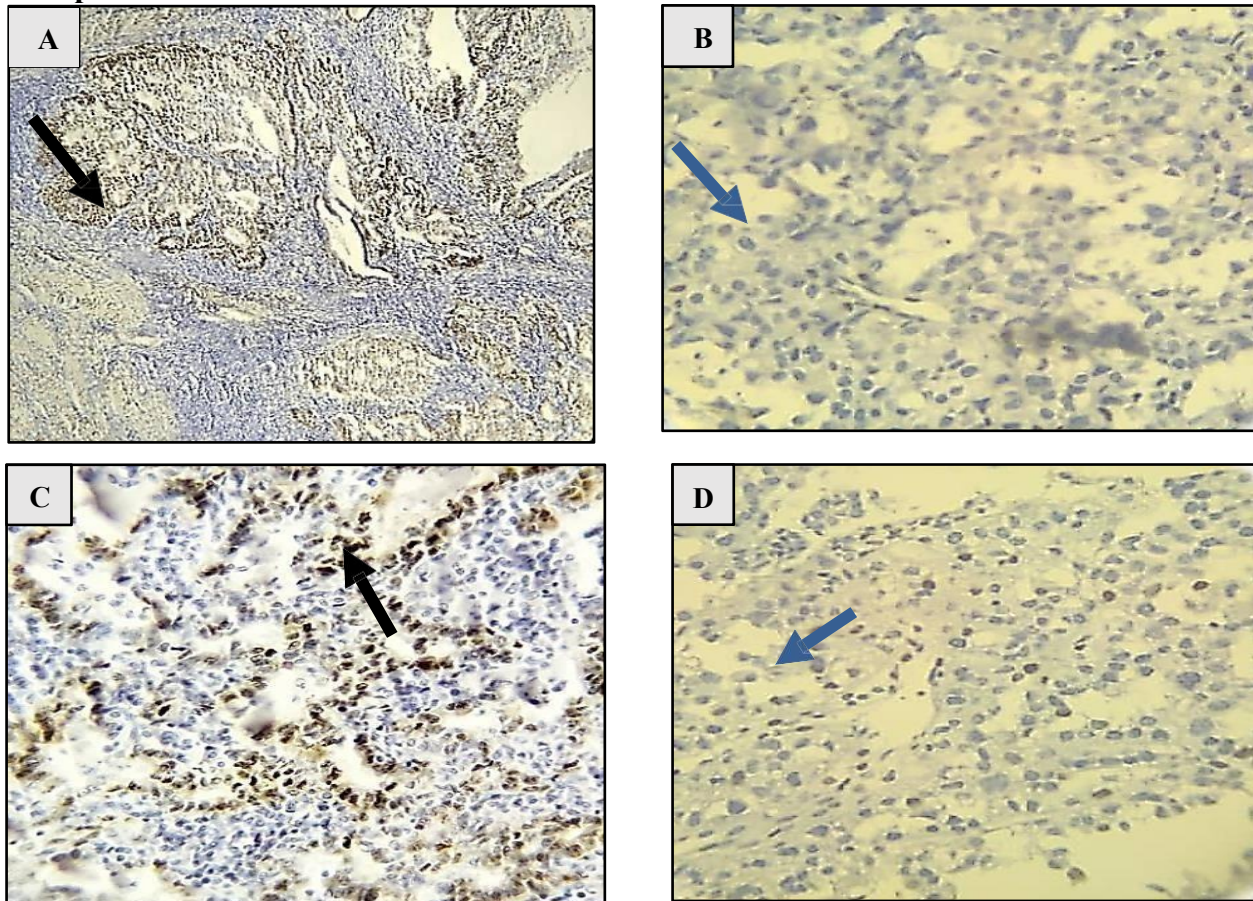
Cette morphologie correspond à un grade élevé, comme décrit par **Soslow et al., (2019)**, indiquant un comportement tumoral agressif.

En outre, la **figure (C)** révèle un **carcinome endométrioïde de haut grade**, caractérisé par une **architecture solide**, marquant la perte de l'organisation glandulaire normale.

Les cellules présentent des **atypies cytonucléaires marquées**, avec des **noyaux volumineux, irréguliers et hyperchromatiques en (flèche bleu)**. Bien que non visibles à ce grossissement, les **mitoses** sont fréquentes, traduisant une forte activité proliférative.

Ce profil correspond également à un **carcinome de haut grade**, tel que défini par **Masood and Singh ,(2021)**, avec un **pronostic défavorable**.





**Figure 25 :** Observation microscopique de l'expression nucléaire à l'anticorps RE et RP (Gr x40).

- RE (A) : Expression nucléaire diffuse et intense (Positif),  
 (B) : Absence d'expression (Négatif)
- RP (C) : Expression nucléaire diffuse et intense (Positif)  
 (D) : Absence d'expression (Négatif)

Nos résultats d'observation microscopique au grossissement (Gr x40) mentionnés dans la **Figure 25**, illustre l'expression nucléaire des récepteurs hormonaux, à l'aide d'une immunohistochimie anti-*cee* (récepteur aux estrogènes) et RP (récepteur à la progestérone).

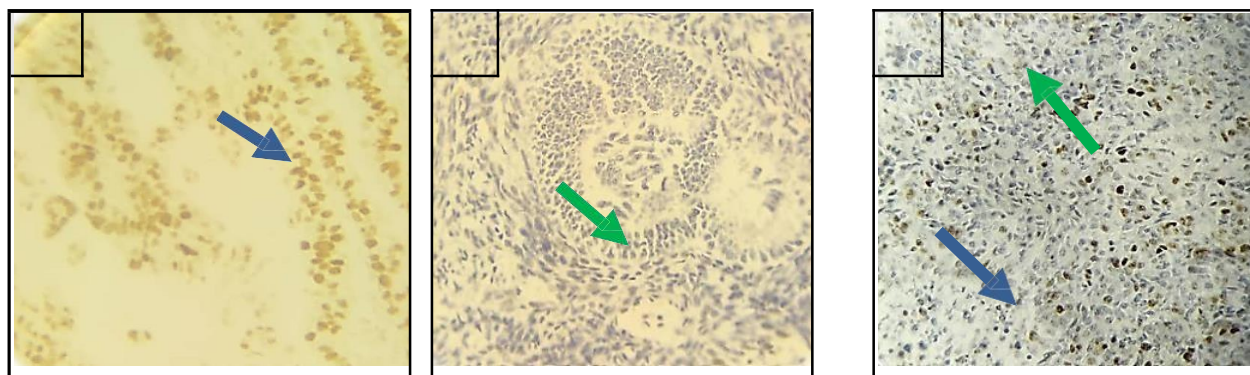
Ainsi, la **figure (A)** montre une **expression nucléaire intense et diffuse en (flèche noire) du récepteur des estrogènes (RE)**, traduisant une **expression conservée**.



Contrairement, la **figure (B)** indique une **absence d'expression nucléaire de ce récepteur (flèche bleu)**.

Parallèlement, la **figure (C)** désigne une **expression nucléaire intense et diffuse du récepteur à la progestérone (RP) en (flèche noire)**, en revanche une **absence totale d'expression en (flèche bleu)** dans la **figure (D)** .

Selon **Wang et al. 2020** les carcinomes endométrioïdes bien différenciés, l'expression de **RE** et **RP** est souvent conservée, avec une coloration nucléaire intense et diffuse. Cela reflète a un profil hormonodépendante et est associé à un bon pronostic ainsi qu'à une réponse potentielle à l'hormonothérapie.



**Figure 26** : Observation microscopique d’une **expression** de la **p53** (Gr x40)

- (A) Expression nucléaire intense et diffuse (mutée)**
- (B) Absence totale d’expression (mutation de type nulle)**
- (C) Expression hétérogène (Wild type)**

D’autre part, pour évaluer le statut mutationnel tumoral dans le cancer de l’endomètre, nos résultats des différents profils d’expression immunohistochimique de la **protéine p53** sont **représentés dans la Figure 26**.

En effet, la **figure (A)** démontre une **expression nucléaire intense et diffuse** de **p53**, indiquant une **surexpression liée à une mutation de type “gain de fonction”**. De plus, toutes les cellules tumorales présentent une **coloration brune forte et homogène** des noyaux.

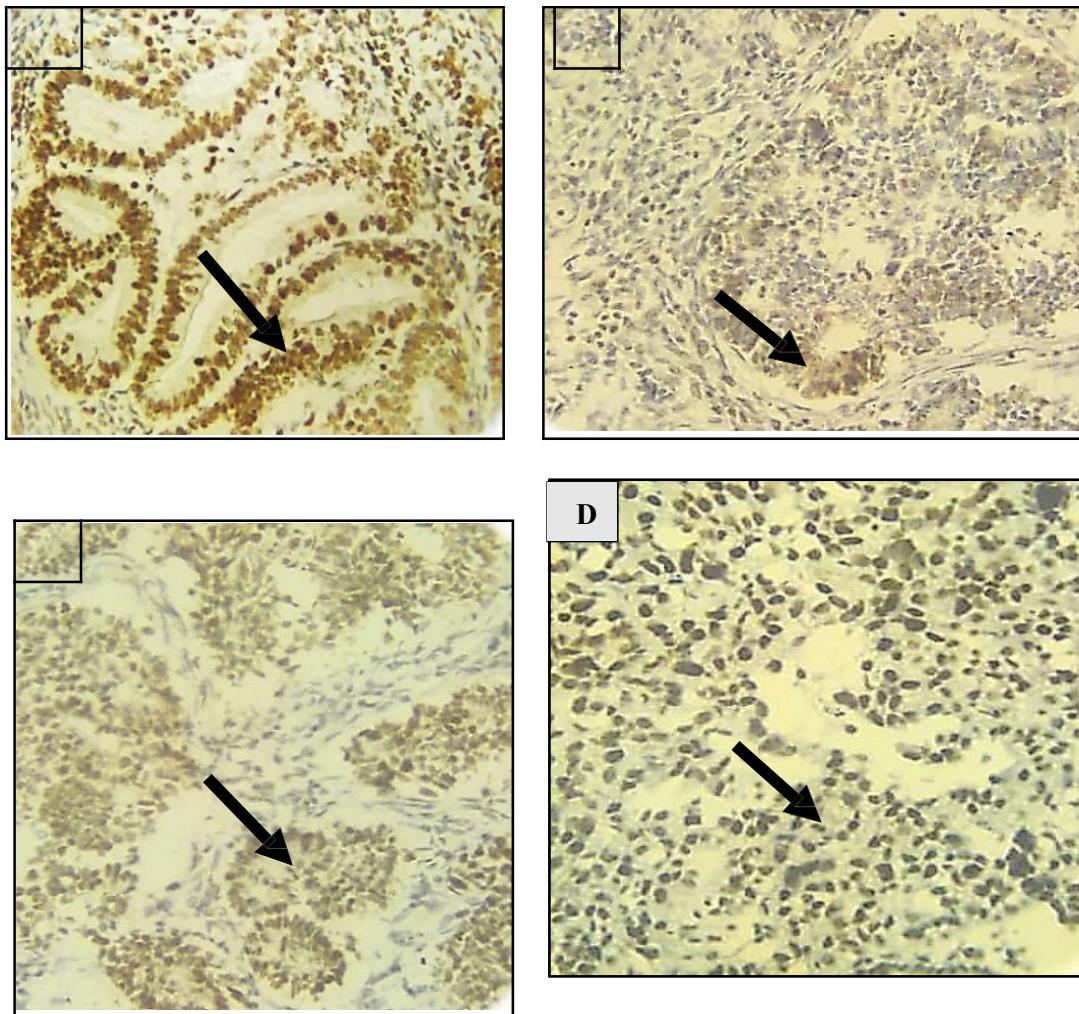
Cela conforme à la description du **sous-groupe p53-mutant** selon **Alexa et al. (2021)** et **Kobel and Kang (2021)**, généralement associé à une **agressive** et un **mauvais pronostic**.

De ce faite la **figure (B)** révèle une **absence totale d’expression nucléaire**, correspondant à une **mutation de type nulle** (perte de fonction). Toutefois, les **cellules tumorales ne prennent aucune coloration**, alors que les cellules **non tumorales** en arrière-plan servent de **contrôle interne positif**.

Ce profil est également décrit dans les cancers **p53-mutants** par **Ronnett et al. (2019)** et **Kobel and Kang (2021)**.

Parallèlement, la **figure (C)**, indique une **expression hétérogène**, dite **Wild type**, avec un marquage **mosaïque**, dont certaines cellules sont positives, d'autres négatives. Ce pattern reflète une **protéine p53 non mutée**,

Ce profil est caractéristique des tumeurs **p53 non mutées**, correspondant à un **statut wild type**, comme décrit par **Kobel and Kang (2021)** et **Ronnett et al. (2019)**. Il est généralement retrouvé dans les **carcinomes endométrioides de bas grade**, avec un **pronostic plus favorable** par rapport aux tumeurs p53-mutées.



**Figure 27 :** Observation microscopique d'une expression de profil MMRp (Gr x40)

**(A) Expression nucléaire conservée de MLH1,**

**(B) Expression nucléaire de PMS2,**



**(C) Expression nucléaire de MSH6,****(D) Expression nucléaire de MSH2.**

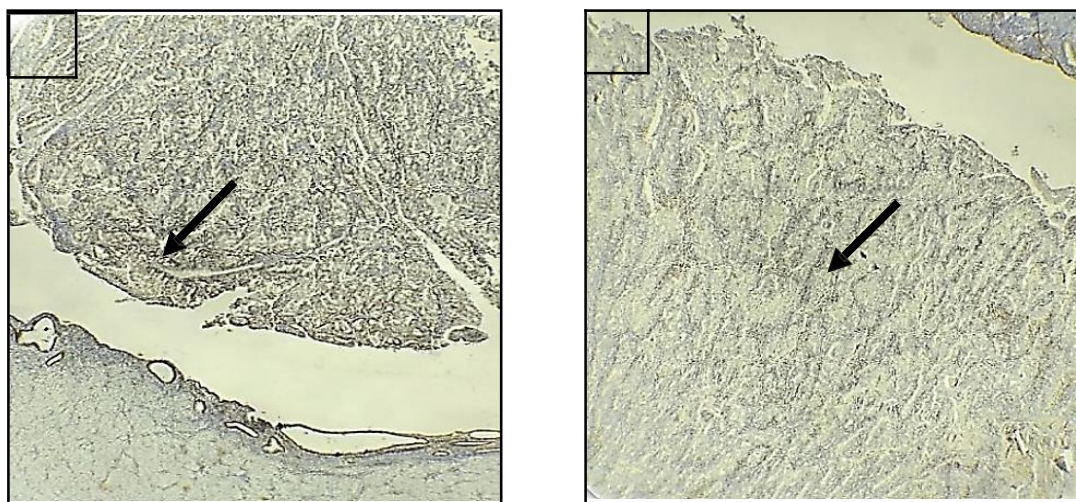
Nos résultats visualisés sur la **Figure 27**, rapportent l'expression nucléaire conservée des protéines du système de réparation des mésappariements de l'ADN (**MMR**), ce qui indique un profil **MMR** proficient (**MMRp**).

En **figure (A)**, nous observons l'expression nucléaire positive de **MLH1**, avec des noyaux tumoraux colorés en brun, témoignant d'une fonction intacte de cette protéine (**flèche noire**).

Pour la **figure (B)**, nous constatons l'expression nucléaire diffuse de **PMS2**, reflétant l'absence d'inactivation ou mutation (**flèche noire**).

Quant à la **figure (C)**, un marquage nucléaire présent de **MSH6**, confirmant une expression normale.

Cependant, la **figure (D)**, illustre l'expression nucléaire conservée de **MSH2**, avec des noyaux bien colorés, signe d'une protéine fonctionnelle (**flèche noire**).



**Figure 28 :** Observation microscopique d'une expression de profil **MMRd** (Gr x4)

**(A) :** Perte d'expression nucléaire de **MSH2**,

**(B) :** Perte d'expression de **PMS2**

L'observation microscopique d'expression du profil **MMR déficient**, révèle une **perte d'expression nucléaire** des protéines du système de réparation des mésappariements de l'ADN.

Ainsi, en figure (A), il apparaît une **perte d'expression de MSH2**, avec absence totale de marquage nucléaire dans les cellules tumorales, indiquant une inactivation probable du gène.

De même la figure (B), démontre une **perte d'expression de PMS2**, traduisant également une défaillance du système **MMR**.

Le profil **MMRp**, avec expression nucléaire intacte des quatre protéines (**MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**), et le profil **MMRd**, caractérisé par une perte d'expression de **MSH2 et PMS2**.

Ces observations sont en accord avec la littérature selon **Masood et Singh (2021)** rapportent que **25 à 30 %** des carcinomes de l'endomètre présentent un profil **MMRd**, associé à une instabilité des microsatellites (**MSI**).

Le déficit en **MMR** peut être sporadique (souvent par hyperméthylation du gène **MLH1**) ou héréditaire, dans le cadre du syndrome de Lynch.

À l'inverse, les tumeurs **MMRp** ont une stabilité génétique et sont généralement moins agressives résultats histopathologiques





# **Chapitre IV : Discussion**

## Chapitre IV : Discussion

Les résultats de notre étude, portent sur **50** patientes atteintes de carcinome endométrial, analysés et discutés en comparaison avec les données issues de la littérature. Cette analyse a permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histopathologiques et immunohistochimiques

Dans cette étude l'âge moyen des patientes est de **61 ans**, ce qui correspond à la période post ménopausique, reconnue comme facteur de risque majeur du cancer de l'endomètre. Cette valeur est proche de celle rapportée par **Mangone et al., (2023)** dans une cohorte italienne, où l'âge moyen était de **65 ans**. Cette légère différence pourrait être attribuée à des variations démographiques, ou épidémiologiques.

Sur le plan macroscopique, nos résultats ont révélé que la majorité des lésions mesuraient moins de **4 cm**, avec une fréquence de **40,47 %** pour les tumeurs de **2 à 4 cm**, et seulement **19,04 %** des cas dépassaient ce seuil. Ces proportions sont globalement en accord avec les données de la littérature, ainsi, **Jiao et al., (2024)** rapportent une taille médiane de **3,0 cm** dans leur étude, ce qui suggère, une prédominance des tumeurs de taille inférieure ou proche de **4 cm**.

De même, dans l'étude de **Koskas et al., (2015)**, la distribution tumorale met également en évidence une majorité de lésions mesurant moins de **4 cm**. Ces résultats confirment que les tumeurs de petite taille sont fréquemment observées dans les séries cliniques, notamment dans les formes diagnostiquées à un stade précoce. Par ailleurs, notre analyse, qui montre une corrélation positive prononcée entre la taille tumorale et le **grade** (**B = 0,284 ;  $\beta = 0,690$  ;  $p < 0,001$** ), s'inscrit parfaitement dans les observations de l'étude de **d'imrie et al., (2018)**. Ces auteurs ont démontré que les diamètres tumoraux mesurés en préopératoire sont significativement corrélés à un grade histologique plus élevé (**p = 0,003**), soulignant ainsi l'association entre la taille croissante et agressivité tumorale.

Concernant la nécrose tumorale, notre étude a montré qu'elle est présente dans **34 %** des cas. Cette fréquence, bien que plus faible que celle rapportée par **Huvila et al., (2021)** et qui est évalué à **61 %**, reste compatible avec une majorité de formes de bas grade et de stade précoce dans notre étude. La nécrose, bien qu'exclue des critères actuels de **FIGO**, demeure un marqueur indirect de mauvais pronostic, souvent associé aux formes agressives **Huvila et al., (2021)**.



D'un point de vue histologique, notre étude met en évidence une nette prédominance du carcinome endométrioïde (**80 %**), conformément aux données de l'étude de **Morice et al., (2016)** et **OMS (2020)**.

Les types non endométrioïdes représentent **20 %**, dont les carcinomes séreux, à cellules claires, indifférenciés et carcinosarcomes, qui sont connus par leur agressivité et leur pronostic défavorable. Leur répartition dans notre série reflète bien la réalité épidémiologique.

Sur le plan grading tumoral suivant les recommandations de **FIGO 2023**, notre série a révélé selon la classification binaire, **60 %** des tumeurs à bas grade, contre **40 %** de haut grade. Ainsi, en utilisant la classification en trois niveaux, le **grade 2** est le plus fréquent avec un taux de **41,17 %**, suivi du **grade 1** à une valeur de **38,23 %** et enfin le **grade 3** à environ **20,58 %**. Ces résultats concordent avec les travaux de **Bendifallah et al., (2023)**, qui a constaté que les tumeurs de bas grade sont les plus fréquentes dans le carcinome de l'endomètre et elles sont associées à un meilleur pronostic.

De plus, nos résultats ont déterminé une corrélation statistiquement significative entre le grade histologique et le stade tumoral (**khi-carré = 41,121 ; p = 0,001**). Ces observations corroborent avec ceux de **Berek et al., (2023)**, ces auteurs ont rapporté que les tumeurs de haut grade sont de plus mauvais pronostique, car elles sont souvent détectées à un stade plus avancé, augmentant ainsi le risque de récurrence et de dissémination, comme cité dans la littérature **Zhi et al., (2025)**.

La répartition stadiale dans notre étude a montré une prédominance du **stade I** avec une valeur de **53,57 %**, suivi des **stade II** et **III** avec des taux de **25 %** et **21,43 %** respectivement, néanmoins aucun cas n'est enregistré pour le **stade IV**. Ces résultats sont proches de ceux rapportés dans la mise à jour **FIGO 2023**, qui estime que **60 à 70 %** des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués au stade précoce.

Par ailleurs, l'absence de **stade IV** peut correspondre soit à l'absence de métastase à distance ou leuco-régionale ou encore à une sous-estimation due au manque de renseignement clinique concernant le bilan d'extension et la recherche de métastase.

Quant à la fréquence relativement élevée des stades **II** et **III**, elle pourrait s'expliquer par un retard de diagnostic ou un accès inégal aux soins.

D'autre part, la **présence d'emboles vasculaires (LVSI)** est un facteur pronostique reconnu, associé à un risque accru de récurrence et de dissémination tumorale. **Colombo et al., 2016**). Dans ce présent travail, la **LVSI** est observée dans **20 % des cas**, un taux cohérent avec les données de la littérature, qui varient entre **13 % et 35 % (Singh et al., 2020)**. Ce marqueur, inclus dans la stadification **FIGO 2023**, est essentiel pour affiner la stratification du risque, en particulier dans les cancers de haut grade ou à risque intermédiaire (**Concin et al., 2021**). **Donc**, la **présence d'emboles vasculaires** justifie une surveillance accrue et peut orienter les décisions thérapeutiques.

Sur le plan immunohistochimique, **89,3 %** des cas de notre série exprimaient les récepteurs aux œstrogènes (**ER**), un taux nettement plus élevé que ceux rapportés par **Wang et al., (2020)** qui est de l'ordre de **59,3 %**. Cette forte expression est vraisemblablement due à la prédominance des carcinomes endométrioïdes dans notre étude, et qui sont connus pour conserver une expression hormonale élevée.

En outre, les récepteurs à la progestérone (**PR**) sont également majoritairement exprimés (**75,9 %**), ce qui est en accord avec les observations de **Wang et al., (2020) (75%)** et **Mylonas et al., (2000)**, qui associent une positivité **PR** à un meilleur pronostic.

Concernant la protéine **p53**, nous avons remarqué dans nos résultats une proportion élevée de profils, suggérant une mutation, avec **68,96 %** des cas présentant une positivité intense et diffuse, et un taux de **13,79 %** correspondant à une négativité complète. Ainsi, plus **de 80 %** des cas dans notre étude sont compatibles avec un profil **p53** muté. Ce taux dépasse largement les fréquences habituellement rapportées dans la littérature, qui varient entre **15 et 30 % (Yasuda et al., 2024)**, ce qui pourrait indiquer une surreprésentation dans notre série. Cette observation peut s'expliquer en partie, par l'absence d'analyse moléculaire de la mutation **POLE**. En effet, dans cette classe moléculaire, environ **35 %** des carcinomes présentent une mutation de **p53**, sans que cela n'ait de valeur pronostique particulière (**LeónCastillo et al., 2020**). Malgré cela, la forte prévalence observée dans notre série, souligne l'importance de **p53** comme biomarqueur potentiel pour identifier les carcinomes à mauvais pronostic et guider une prise en charge thérapeutique personnalisée (**Talhok et al., 2015**)

L'étude immunohistochimique du statut des protéines de réparation des mésappariements (**MMR**) a révélé une fréquence élevée de profils déficients (**MMRd**), qui représentent **38,46 %** des cas. Ce taux dépasse les valeurs généralement citées dans la littérature, qui se situent entre **20**

et 30 % (Yasuda et *al.*, 2024 ; Addante et *al.*, 2024). Ce résultat pourrait refléter une spécificité de notre population, ou être lié à des critères de sélection particuliers, notamment une prédominance de carcinomes endométrioides de haut grade, eux-mêmes fréquemment associés à un déficit du système **MMR** ( Beinse et *al.*, 2020).

Également, le phénotype **MMRd** se caractérise par une invasion lymphovasculaire accrue, une infiltration lymphocytaire tumorale importante, et une instabilité génomique marquée. Ce profil biologique est non seulement associé à une moindre sensibilité à la chimiothérapie conventionnelle, mais également à une réponse favorable à l'immunothérapie, ce qui en fait un facteur clé dans la décision thérapeutique. De plus, la mise en évidence d'un déficit isolé en **MSH2** et/ou **MSH6** peut orienter vers un syndrome de Lynch.



# **Conclusion**

### Conclusion

Le carcinome de l'endomètre est une pathologie gynécologique maligne touchant principalement les femmes ménopausées.

L'objectif de cette présente étude est de **caractériser les aspects morphologiques et immunohistochimiques du carcinome de l'endomètre**, afin d'améliorer son diagnostic, affiner son pronostic et préciser les stratégies thérapeutiques adaptées. Ainsi, une analyse immunohistochimique est réalisée sur **50 patientes** âgées de **36 à 79 ans**.

Notre étude a mis en évidence plusieurs caractéristiques importantes pour la compréhension et la prise en charge de cette pathologie, en effet, nos résultats ont révélé

- Une prédominance du carcinome endométrioïde de bas grade qui est diagnostiqué au stade précoce.
- Atteinte majoritaire des femmes ménopausées avec un âge moyen de **61 ans**.
- Une forte expression des récepteurs hormonaux (**ER/PR**) dans la majorité des cas, suggérant une origine endométrioïde, ceci ouvre la voie à une éventuelle hormonothérapie.
- Une surexpression ou absence de **p53** dans plus de **80 %** des cas, un taux supérieur aux données attendues, probablement dû à l'absence d'analyse des mutations **POLE**, entraînant un risque de sur-classification dans le groupe **p53muté**.
- Un phénotype déficient en réparation des mésappariements (**MMRd**) identifié chez **38.46 %** des patientes, parfois évocateur d'un syndrome de Lynch, en particulier en cas de perte de **MSH2/MSH6**
- Une instabilité des microsatellites a été identifiée chez une proportion significative des patientes, à travers la perte des protéines de réparation de l'ADN, ce qui souligne l'intérêt pronostique de ce profil. Par ailleurs, la présence d'embolies vasculaires est observée dans **20 %** des cas, indiquant un risque accru de dissémination tumorale.

---

---

Ces résultats soulignent l'intérêt majeur de l'immunohistochimie dans la caractérisation des carcinomes de l'endomètre. Elle constitue un outil essentiel pour le sous-typage tumoral,

## Conclusion

l'approche de la classification moléculaire, et l'orientation vers des stratégies thérapeutiques adaptées, en particulier dans un contexte de ressources limitées en analyses moléculaires.

En perspectives, il serait pertinent de poursuivre cette étude en :

- Élargissant l'échantillonnage, afin de renforcer la puissance statistique des résultats, notamment pour les profils immunohistochimiques rares.
- Intégrant des analyses moléculaires complémentaires, notamment la recherche des mutations POLE, pour une classification plus précise selon les recommandations **OMS/FIGO**.
- Mise en place d'un dépistage systématique du syndrome de Lynch chez les patientes **MMRd**, surtout en cas de profil familial évocateur.
- Évaluer la réponse thérapeutique en fonction du profil immunohistochimique et moléculaire des tumeurs, dans une démarche de médecine personnalisée.



# **Références Bibliographiques**

## Références bibliographiques

### (A)

- **Addante, F., d'Amati, A., Santoro, A., Angelico, G., Inzani, F., Arciuolo, D., Travaglino, A., Raffone, A., D'Alessandris, N., Scaglione, G., Valente, M., Tinnirello, G., Sfregola, S., Padial Urtueta, B., Piermattei, A., Cianfrini, F., Mulè, A., Bragantini, E., & Zannoni, G. F. (2024).** Integrated clinicopathologic and molecular analysis of endometrial carcinoma: Prognostic impact of the new ESGO-ESTRO-ESP endometrial cancer risk classification and proposal of histopathologic algorithm for its implementation in clinical practice. *Pathologica*, *116*(3), (176–179).
- **Adefuye, P., & Olawaiye, A. (2021).** Cancer of the uterine corpus. In F. Okonofua, J. A. Balogun, K. Odunsi, & V. N. Chilaka (Eds.), *Contemporary obstetrics and gynecology for developing countries* (pp. 615–631). Springer International Publishing.
- **Alexa, M., Hasenburg, A., & Battista, M. J. (2021).** The TCGA molecular classification of endometrial cancer and its possible impact on adjuvant treatment decisions. *Cancers (Basel)*, *13*(6), 1478 .
- **Almadani, N., Thompson, E. F., Tessier-Cloutier, B., Pors, J., & Hoang, L. (2020).** An update of molecular pathology and shifting systems of classification in tumours of the female genital tract. *Diagnostic Histopathology*, *26*(6), (278–288).
- **Amant, F., Mirza, M. R., Koskas, M., & Creutzberg, C. L. (2018).** Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *143*, (37–50).



- **Amant, F., Moerman, P., Neven, P., Timmerman, D., Van Limbergen, E., & Vergote, I. (2005).** Endometrial cancer. *The Lancet*, 366(9484), 491–505.
- **American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins—Gynecology. (2015).** Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. With assistance of Burke, W. M., & Gold, M. A. *Obstetrics & Gynecology*, 125(4), (1006–1026).
- **Anakwenze, C. P., Ewongwo, A., Onyewadume, L., Oyekan, A., Chigbo, C. O., Valle, L., Geng, Y., Olapade, P., Okwunze, K., Lasebikan, N., Jhingran, A., Balogun, O. D., & Ntekim, A. (2024).** A systematic review of endometrial cancer clinical research in Africa. *Infectious Agents and Cancer*, 19(2), 2.
- **Azaïs, H., Lecointre, L., & Canlorbe, G. (2021).** Quelles nouveautés pour la prise en charge du cancer de l'endomètre ? Le point sur les recommandations européennes de 2021. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 49(10), 666–673.

(B)

- **Ballester, M., Bendifallah, S., Daraï, E., et al. (2017).** Nouvelles recommandations EMSO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. *Bulletin du Cancer*.
- **Bazot, M., & Robert, Y. (2008).** Bonne pratique et valeur diagnostique de l'imagerie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 37(8), S334–S342.
- **Beinse, G., Rance, B., Just, P. A., Izac, B., Letourneur, F., Saidu, N. E. B., et al. (2020).** Identification of TP53 mutated group using a molecular and immunohistochemical classification of endometrial carcinoma to improve prognostic evaluation for adjuvant treatments. *International Journal of Gynecological Cancer*, 30(5), 640–647.
- **Bendifallah, S., et al. (2023).** FIGO staging of endometrial cancer: 2023 update. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 163(1), 331.
- **Benedetti Panici, P., Basile, S., Salerno, M. G., Di Donato, V., Marchetti, C., Perniola, G., et al. (2014).** Secondary analyses from a randomized clinical trial: Age as the key

prognostic factor in endometrial carcinoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(4), (363–367).

- **Berek, J. S., Matias-Guiu, X., Creutzberg, C., Fotopoulou, C., Gaffney, D., Kehoe, S., et al. (2023).** FIGO staging of endometrial cancer: 2023 *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 162(2), 383–394.
- **Bergeron C. (2006).** Histologie et physiologie de l'endomètre normal. In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Gynécologie. Paris: *Elsevier Masson. Article 31-L-10.*
- **Bogani, G., Ray-Coquard, I., Concin, N., Ngoy, N. Y. L., Morice, P., Enomoto, T., Takehara, K., et al. (2022).** Clear cell carcinoma of the endometrium. *Gynecologic Oncology*, 164(3), (658–666) .
- **Bokhman, J. V. (1983).** Two pathogenetic types of endometrial carcinoma *Gynecologic Oncology*, 15(1), 10–17.
- **Brooks, R. A., Fleming, G. F., Lastra, R. R., Lee, N. K., Moroney, J. W., Fils, C. H., & Tatebe, K., Veneris, J. L. (2019).** Recommandations actuelles et progrès récents dans le cancer de l'endomètre. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69, (258–279).

(C)

- **Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A. D., Akbani, R., Liu, Y., Shen, H., et al. (2013).** Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497(7447), (67–73).
- **Chandoul, A., Mahbouli, S., Messaoudi, Y., Zauene, H., Basly, M., Messaoudi, F., Messaoudi, L., Chibani, M., Ben Rejeb, A., & Rachdi, R. (2002).** Interest of the uterine curettage in endometrial pathology: About 200 cases. *T Tunis Medecine*, 80(8), (445–449).

- **Che Q, Liu BY, Liao Y, Zhang HJ, Yang TT, He YY, et al. (2014).** *Activation of a positive feedback loop involving IL-6 and aromatase promotes intratumoral 17 $\beta$ -estradiol biosynthesis in endometrial carcinoma microenvironment. **Int J Cancer, 135, (282–294).***
- **Cheung LW, Hennessey BT, Li J, Yu S, Myers AP, et al. (2011).** High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability. *Cancer Discov, 1(2), (170–185).*
- **Cheung LW, Yu S, Zhang D, Li J, Ng PK, et al. (2014).** Naturally occurring neomorphic PIK3R1 mutations activate the MAPK pathway, dictating therapeutic response to MAPK pathway inhibitors. *Cancer Cell, 26(4), 479–494.*
- **Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. (2023).** A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer. *Int J Mol Sci, 24(7), 6834.*
- **Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., González-Martín, A., Ledermann, J., et al. (2016).** ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology, 27(1), (16–41).*
- **Concin, N., Creutzberg, C. L., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., Ledermann, J. A., Bosse, T., Chargari, C., Fagotti, A., Fotopoulou, C., González-Martín, A., Lax, S. F., Lorusso, D., Marth, C., Morice, P., Nout, R. A., O'Donnell, D. E., Querleu, D., ... Matias-Guiu, X. (2021).** ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer, 31(1), (12–39) . 20*
- **Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., et al. (2021).** ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer, 31(1), (12–39) .*

- **Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. (2020).** Physiology of the endometrium and regulation of menstruation .

**(D)**

- **Driva TS, Schatz C, Sobočan M, Haybaeck J. (2022).** *The role of mTOR and eIF signaling in benign endometrial disease* *Int J Mol Sci*, 23(7), 3416.

**(E)**

- **Elaine N, Katja H. (2010).** Anatomie et Physiologie Humaines. 8<sup>e</sup> éd. Paris, 1–1294.

**(F)**

**Fiche, M. (2016).** Pathogenèse du cancer de l'endomètre de Type I : De l'hyperplasie au cancer. *La Revue Sage-Femme*, 15(4), (193–201).

**(G)**

- **Ganier, L. (2017).** Les biomarqueurs à visée pronostique dans le cancer du sein (Doctoral dissertation, **Thèse 2017**. Université Aix-Marseille. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/MEM-UNIV-AMU/dumas-01625975>)
- **Gao M, Sun PM, Wang JL, Li XP, Zhao C, Wei LH. (2008).** Different biological effect of estrogen receptor-related receptor alpha in estrogen receptor-positive and -negative endometrial carcinoma. *Molecular Medicine Reports*, 1, (917–924).

**(H)**

- **Hapangama, D. K., Kamal, A. M., & Bulmer, J. N. (2015).** Estrogen receptor  $\beta$ : The guardian of the endometrium. *Human Reproduction Update*, 21(2), (174–193).

- Hoffman, B. L., Schorge, J. O., Bradshaw, K. D., Halvorson, L. M., Schaffer, J. I., & Corton, M. M. (2020). *Williams gynecology (4th ed.)*. McGraw-Hill.
- Hoang., Smadja A, herve Sigalony J. (1991). Une classification des tumeurs de l'utérus basée sur l'embryogenèse. Archives d'Anatomie Cytologie Pathologique, 39, (94–102) .
- Huvila, J., Pors, J., Thompson, E. F., & Gilks, C. B. (2021). Endometrial carcinoma: Molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. *The Journal of Pathology*, 253(4), 355–365 . <https://doi.org/10.1002/path.5608>

(I)

Imrie, K., McCorkle, R., Smith, A., Johnson, N., & Lee, Y. (2018). Correlation between tumor size and grade in endometrial carcinoma: A retrospective cohort study. *International Journal of Gynecological Cancer*, 28(5), (1012–1017). <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001245>

(J)

- Jabbour HN. (2006). *Endocrine regulation of menstruation*. *Endocr Rev*, 27(1), (17–46) .
- Jiao, S., Wei, L., Zou, L., Wang, T., Hu, K., Zhang, F., & Hou, X. (2024). Prognostic values of tumor size and location in early stage endometrial cancer patients who received radiotherapy. *Journal of Gynecologic Oncology*, 35(6), e84. <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e84>
- Just P-A, Genestie C. (2021). Les carcinomes de l'endomètre en 2021 : que dire et que faire ? *Annale Pathologie*, 41(6), (508–519).

(K)

- Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A. D., Akbani, R., Liu, Y., Shen, H., et al. (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497(7447), (67–73).

- Köbel, M., & Kang, E. Y. (2021).** The many uses of p53 immunohistochemistry in gynecological pathology: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. **International Journal of Gynecological Pathology**, **40(1)**, (32–40).
- **Kommoss, F. K., Karnezis, A. N., Kommoss, F., Talhouk, A., Taran, F. A., Staebler, A., et al. (2018).** L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *British Journal of Cancer*, **119(4)**, (480–486).
  - **Kommoss, S., McConechy, M. K., Kommoss, F., Leung, S., Bunz, A., Magrill, J., et al. (2018).** Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Annals of Oncology*, **29(5)**, (1180–1188).
  - **Koskas, M., Morice, P., Castaigne, D., Ballester, M., & Darai, E. (2015).** Tumor size and prognosis in endometrial carcinoma: A review of 1,000 cases. *Gynecologic Oncology*, **137(2)**, (314–320) . <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.009>
  - **Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, Urbauer DL, Mills GB, Zhang W, et al. (2017).** CTNNB1 ( $\beta$ -catenin) mutation identifies low-grade, early-stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol*, **30(7)**, (1032–1041).
  - **Kurnit, K. C., Kim, G. N., Fellman, B. M., Urbauer, D. L., Mills, G. B., Zhang, W., et al. (2017).** CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low-grade, early-stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Modern Pathology*, **30(7)**, (1032–1041).

**(L)**

**Lax, S. F. (2017).** Pathology of endometrial carcinoma. In **L. H. Ellenson (Ed.)**, Molecular genetics of endometrial carcinoma .

*Springer International Publishing (Vol. 943, pp. 75–96). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_3)*

- **Lee, Y. C., Lheureux, S., & Oza, A. M. (2017).** Treatment strategies for endometrial cancer: Current practice and perspective. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **29(1)**, (47–58).
- **León-Castillo, A., Britton, H., McConechy, M. K., McAlpine, J. N., Nout, R., Kommoss, S., et al. (2020).** Interprétation des mutations somatiques de POLE dans le carcinome de l'endomètre. *The Journal of Pathology*, **250(3)**, (323–335).
- **Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, et al. (2022).** Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther*, **7(1)**, 3.

**(M)**

- **Madan B, Virshup DM. (2015).** Targeting Wnts at the source—New mechanisms, new biomarkers, new drugs. *Mol Cancer*, **(14)**, (1087–1094).
- **Maeda Y, Kawahara A, Norimatsu Y. (2022).** Endometrial atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia. In: Hirai Y, Fulciniti F (eds). The Yokohama system for reporting endometrial cytology. *Springer Nature Singapore*, (111–122.) [doi:10.1007/978-981-16-5011-6\\_10](https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_10).

- **Makker, V., MacKay, H., Ray-Coquard, I., et al. (2021).** Endometrial cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
- **Mangone, L., Marinelli, F., Bisceglia, I., Braghiroli, M. B., Mastrofilippo, V., Morabito, F., Neri, A., Aguzzoli, L., & Mandato, V. D. (2023).** Incidence and clinical outcome of endometrial cancer: A population-based cancer-registry study. *Annals of Research in Oncology*, 3(4), 147–154. <https://doi.org/10.48286/aro.2023.77>
- **Ma X et Wang J. (2014).** Endometrial carcinogeneses and molecular signaling pathways.
- **Markowska A, Pawalowska M, Lubin J, Markowska J. (2014).** *Reviews signaling pathways in endometrial cancer. Współczesna Onkol*, (3), (143–148).
- **Masood, M., & Singh, N. (2021).** Endometrial carcinoma: Changes to classification (WHO 2020) *Diagnostic Histopathology*, 27(12), (493–499). <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2021.09.003>
- **Mayr, D., Schmoeckel, E., Höhn, A. K., Hiller, G. G. R., & Horn, L.-C. (2021).** Aktuelle WHO-klassifikation des weiblichen Genitale: Viel Neues, aber auch manch Altes. *Der Pathologe*, 42(3), (259–269) . <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00933->
- **McConechy MK, Ding J, Cheang MC, Wiegand K, Senz J, et al. (2012).** Use of



mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol*, 228(1), (20–30).

**McMellen A, Woodruff ER, Corr BR, Bitler BG, Moroney MR. (2020).** Wnt signaling in gynecologic malignancies. *Int J Mol Sci*, 21(12), (42–72).

- **Molenda H, Koduri KC, Allen R, Tetel MJ. (2003).** Nuclear receptor coactivator function in reproductive physiology and behavior. *Biol Reprod*, 69(5), (1449–1457).
- **Moroney MR, Woodruff E, Qamar L, Bradford AP, Wolsky R, Bitler BG, et al. (2021).** Inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin in CTNNB1 mutated endometrial cancer. *Mol Carcinog*, 60(7), (511–523).
- **Mirza, M. R. (2020).** Classification of endometrial cancer. In Management of endometrial cancer . *Springer International Publishing*. (pp. 3–6).
- **Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, Sarrio D, Cassia R, Garcia-Rostan G, et al. (2002).** Abnormalities of the APC/ $\beta$ -catenin pathway in endometrial cancer . *Oncogene*, 21(48), (7981–7990).
- **Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N., & Darai, E. (2016).** Endometrial cancer. *The Lancet*, 387(10023), 1094–1108.
- **Morrison, J., Balega, J., Buckley, L., Pince, A., Crosbie, E., Drew, Y., Durrant, L., Forrest, J., Fotopoulou, C., Gajjar, K., et al. (2021).** Lignes directrices sur le cancer de l'utérus de la British Gynecological Cancer Society (BGCS): Recommandations pour la

pratique. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 270, (50–89) .

- **Mylonas, I., Speer, R., Makovitzky, J., Richter, D. U., Briese, V., Jeschke, U., & Frieze, K. (2000).** Immunohistochemical analysis of steroid receptors and glycodefin A (PP14) in isolated glandular epithelial cells of normal human endometrium *Histochemistry and Cell Biology*, 114(5).

(O)

**O’Sullivan, B., Brierley, J., Byrd, D., Bosman, F., Kehoe, S., Kossary, K., Piñeros, M., Van Eycken, E., Weir, H. K., & Gospodarowicz, M. (2017).** The TNM classification of malignant tumours—Towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncology*, 18(7), (849–851).

(P)

- **Painter, J. N., O’Mara, T. A., Marquart, L., Webb, P. M., Attia, J., Medland, S. E., Cheng, T., Dennis, J., Holliday, E. G., McEvoy, M., et al. (2016).** Genetic risk score Mendelian randomization shows that obesity measured as body mass index, but not waist:hip ratio, is causal for endometrial cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 25(11), (1503–1510).
- **Parrish ML, Broaddus RR, Gladden AB. (2022).** Mechanisms of mutant  $\beta$ -catenin in endometrial cancer progression. *Front Oncol*, 12, 1009345.
- **Pitolli, C., Wang, Y., Candi, E., Shi, Y., Melino, G., & Amelio, I. (2019).** P53-mediated tumor suppression: DNA-damage response and alternative mechanisms. *Cancers (Basel)*, 11(12), 1983.

**(R)**

- **Raglan, O., Kalliala, I., Markozannes, G., Cividini, S., Gunter, M. J., Nautiyal, J., et al. (2018).** Facteurs de risque du cancer de l'endomètre : Une revue générale de la littérature.

*International Journal of Cancer, 45, (1719–1730).*

- **Renaud, M.-C., & Le, T. (2016).** Épidémiologie et explorations visant la présence soupçonnée d'un cancer de l'endomètre.

*Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 38(12), (S220–S230) .*

- **Ronnett, B. M., Köbel, M., Singh, N., Soslow, R. A., Gilks, C. B., & McCluggage, W. G. (2019).** Interpretation of p53 immunohistochemistry in endometrial carcinomas: Toward increased reproducibility.

*International Journal of Gynecological Pathology, 38(Suppl 1), (S123–S131) .*

- **Rossi, E. C., Kowalski, L. D., Scalici, J., Cantrell, L., Schuler, K., Hanna, R. K., Method, M., Ade, M., Ivanova, A., & Boggess, J. F. (2017).** A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology, 18(3), (384–392).*

- **Rudd ML, Price JC, Fogoros S, Godwin AK, Sgroi DC, et al. (2011).** A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110α) mutations within primary endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res, 17(5), (1331–1340).*

- **Ryan, N. A. J., McMahon, R. F. T., Ramchander, N. C., Seif, M. W., Evans, D. G., & Crosbie, E. J. (2021).** Syndrome de Lynch pour le gynécologue. *L'ObstétricienGynécologue, 23, (9–20).*

(S)

- **Saunders P. (2002).** Estrogen receptor subtypes in the female reproductive tract. **Reprod Med Rev, 10, (149–164).**
- **Shazly, S., & Laughlin-Tommaso, S. K. (2020).** Uterine corpus cancers. In S. Shazly & S. K. *Laughlin-Tommaso (Eds.), Gynecology (pp. 453–488). Springer International Publishing.*
- **Singh, N., & Casey, L. (2021).** POLE, MMR, and MSI testing in endometrial cancer: Proceedings of the ISGyP companion society session at the USCAP 2020 annual meeting. *International Journal of Gynecological Pathology, 40(1), (5–16).*
- **Singh, N., Piskorz, A. M., Bosse, T., Jimenez-Linan, M., Rous, B., Brenton, J. D., et al. (2020).** p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *Journal of Pathology, 250(3), (336–345).*
- **Société Marocaine de Cancérologie. (2017).** Manuel de cancérologie : Connaissances fondamentales et pratiques. *2<sup>e</sup> éd. A. Tahri (collab.).*
- **Soslow, R. A., Tornos, C., Park, K. J., Malpica, A., Matias-Guiu, X., Oliva, E., Parkash, V., Carlson, J., McCluggage, W. G., & Gilks, C. B. (2019).** Endometrial carcinoma diagnosis: Use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice. *International Journal of Gynecological Pathology, 38(Suppl 1), S64–S74.*

(T)

- **Tahri, A. (2013).** Risk factors for endometrial cancer. *Česká Gynekologie, 78(5), (448–459).*
- **Taïeb, S., Rocourt, N., Narducci, F., & Ceugnart, L. (2012).** Imagerie des cancers de l'endomètre. *Bulletin du Cancer, 99(1), 13–20.*

- Talhouk, A., McConechy, M. K., Leung, S., Li-Chang, H. H., Kwon, J. S., Melnyk, N., Yang, W., Senz, J., Boyd, N., Karnezis, A. N., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., & McAlpine, J. N. (2017). A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *British Journal of Cancer*, 113(2), (299–310).
- Tecalco-Cruz AC, Perez-Alvarado IA, Ramirez-Jarquín JO, Rocha-Zavaleta L. (2017). Nucleo-cytoplasmic transport of estrogen receptor alpha in breast cancer cells. *Cell Signal*, 34, (121–132).
- Tempest, N., Maclean, A., & Hapangama, D. (2018). Endometrial stem cell markers: Current concepts and unresolved questions. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), (3240).
- Tewari D, Bawari S, Sharma S, Deliberto LK, Bishayee A. (2021). Targeting the crosstalk between canonical Wnt/ $\beta$ -catenin and inflammatory signaling cascades: A novel strategy for cancer prevention and therapy. *Pharmacol Ther*, 227, 107876.
- Thompson, D. J., O'Mara, T. A., Glubb, D. M., Painter, J. N., Cheng, T., Folkerd, E., Doody, D., Dennis, J., Webb, P. M., Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECS), et al. (2016). CYP19A1 fine-mapping and Mendelian randomization: Estradiol is causal for endometrial cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 23(2), (77–91).

(U)

- Uharček P. (2008). Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*, 34(5), (776–783).
- Urlick ME, Rudd ML, Godwin AK, Sgroi D, Merino M, Bell DW. (2011). PIK3R1 (p85alpha) is somatically mutated at high frequency in primary endometrial cancer.

*Cancer Res*, 71, (4061–4067).

(V)

**Vargas, R., Rauh-Hain, J. A., Clemmer, J., Clark, R. M., Goodman, A., Growdon, W. B., Schorge, J. O., Del Carmen, M. G., Horowitz, N. S., & Boruta, D. M. (2014).** Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecologic Oncology*, 133(2), 216–220.

(W)

- **Wang Y. (2008).** Wnt/Planar Cell Polarity signaling: A new paradigm for cancer therapy. *Mol Cancer*, (8), ( 2103–2109).
- **Wang ZY, Yin L. (2015).** Estrogen receptor alpha-36 (ER- $\alpha$ 36): A new player in human breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 418, (193–206).
- **Wang, C., Tran, D. A., Fu, M. Z., Chen, W., Fu, S. W., & Li, X. (2020).** Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 receptor markers in endometrial cancer. *Journal of Cancer*, 11(7), 1693–1701. <https://doi.org/10.7150/jca.41943>
- **World Health Organization. (2020).** WHO classification of female genital tumours (5th ed.). International Agency for Research on Cancer.
- **Wortman, B. G., Nout, R. A., Bosse, T., & Creutzberg, C. L. (2019).** Selecting adjuvant treatment for endometrial carcinoma using molecular risk factors. *Current Oncology Reports*, 21(9), 83.

(Y)

- **Yanai H. (2018).** Heterogeneity of the precursor lesions of endometrial carcinoma, according to the histologic subtype. In: Moriya T (ed). Pathology of female cancers:

Precursor and early-stage breast, ovarian and uterine carcinomas. *Springer Singapore*, (27–36).

- **Yasuda, M. (2024).** Histopathological diagnosis of malignant melanoma at the dawn of 2023: Knowledge gained and new challenges. *Pathology International*, 74(10), (557–573).
- **Yeh, Y. C., Chao, K. C., & Wang, P. H. (2017).** Carcinoma of the endometrium: Recent advances and perspectives. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80(4), 173–178.
- **Yu F, Yu C, Li F, Zuo Y, Wang Y, Yao L, et al. (2021).** Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther*, 6(1), 307.

**(Z)**

- **Zhi, W., Zhang, J., Zhan, Y., Jin, Y., & Liu, H. (2025).** Prognostic impact of molecular subgroups in grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: A single cohort study in Northern China. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 46(1), (104–117).



# Annexes

## **Annexes**

### **Annexe 01 :**

**Tableau n°4 : Classification FIGO 2023 anatomo-chirurgicale du cancer de l'endomètre  
(Berek et al .,2023)**



| Stage     | Description                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stage I   | Confined to the uterine corpus and ovary <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                 |
| IA        | Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease |
|           | IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium                                                                                                                                   |
|           | IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI                                                                                                                                |
|           | IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary <sup>c</sup>                                                                                                                                                    |
| IB        | Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI <sup>d</sup>                                                                                                             |
| IC        | Aggressive histological types <sup>e</sup> limited to a polyp or confined to the endometrium                                                                                                                                          |
| Stage II  | Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion                                                                                         |
| IIA       | Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types                                                                                                                                                                  |
| IIB       | Substantial LVSI <sup>d</sup> of non-aggressive histological types                                                                                                                                                                    |
| IIC       | Aggressive histological types <sup>e</sup> with any myometrial involvement                                                                                                                                                            |
| Stage III | Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype                                                                                                                                                                 |
| IIIA      | Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis                                                                                                                                                         |
|           | IIIA1 Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria) <sup>e</sup>                                                                                                                                         |
|           | IIIA2 Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa                                                                                                                                                           |
| IIIB      | Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum                                                                                                                                               |
|           | IIIB1 Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria                                                                                                                                                                 |
|           | IIIB2 Metastasis to the pelvic peritoneum                                                                                                                                                                                             |
| IIIC      | Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both <sup>f</sup>                                                                                                                                                              |
|           | IIIC1 Metastasis to the pelvic lymph nodes                                                                                                                                                                                            |
|           | IIIC1i Micrometastasis                                                                                                                                                                                                                |
|           | IIIC1ii Macrometastasis                                                                                                                                                                                                               |
|           | IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes                                                                                                             |
|           | IIIC2i Micrometastasis                                                                                                                                                                                                                |
|           | IIIC2ii Macrometastasis                                                                                                                                                                                                               |
| Stage IV  | Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distant metastasis                                                                                                                                                       |
| IVA       | Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa                                                                                                                                                                     |
| IVB       | Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis                                                                                                                                                                                     |
| IVC       | Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone                                                                                           |

Tableau n° 5 : Répartition des cas de carcinome endométrial selon l'âge

| Age         | Effectif | Pourcentage |
|-------------|----------|-------------|
| 36-45 année | 03       | 7.9         |
| 46-55 année | 09       | 23.7        |
| 56-65 année | 14       | 36.8        |
| 66-75 année | 10       | 26.3        |
| 76-85 année | 02       | 5.26        |
| Le total    | 38       | 100         |

Tableau n°6 : Répartition des cas selon la taille de la tumeur

| La taille    | Effectif | Pourcentage |
|--------------|----------|-------------|
| < 2 cm       | 17       | 40,47       |
| [2cm – 4 cm] | 17       | 40,47       |
| ≥ 4 cm       | 08       | 19,04       |
| Le total     | 42       | 100         |

Tableau n°7: Répartition des cas selon la nécrose

| Nécrose  | Effectif | Pourcentage |
|----------|----------|-------------|
| Présente | 17       | 34          |
| Absente  | 33       | 66          |
| Le total | 50       | 100         |

Tableau n° 8 Répartition des cas selon le type histologique

| Type histologique                     | Effectif | Pourcentage |
|---------------------------------------|----------|-------------|
| Carcinome endométrioïde               | 40       | 80          |
| Carcinome séreux                      | 05       | 10          |
| Carcinome a cellules claires          | 01       | 2           |
| Carcinosarcome                        | 02       | 4           |
| Carcinome indifférencié/dédifférencié | 02       | 4           |

Tableau n° 9 : Répartition des cas selon le grade binaire .

| Grade binaire | Effectif | Pourcentage |
|---------------|----------|-------------|
| Haut grade    | 20       | 40          |
| Bas grade     | 30       | 60          |
| Le total      | 50       | 100         |

Tableau n° 10 Répartition des cas selon le système des 3 grades

| Système des 3 grades | Effectif | Pourcentage |
|----------------------|----------|-------------|
| Grade 1              | 13       | 38.23       |
| Grade 2              | 14       | 41.17       |
| Grade 3              | 07       | 20.58       |
| Le total             | 34       | 100         |

Tableau n° 11 : Répartition des cas selon le stade

| Les stades | Effectif | Pourcentage |
|------------|----------|-------------|
|------------|----------|-------------|

| Annexes          |           |              |
|------------------|-----------|--------------|
| <b>Stade I</b>   | <b>15</b> | <b>53.57</b> |
| <b>Stade II</b>  | <b>7</b>  | <b>25.00</b> |
| <b>Stade III</b> | <b>6</b>  | <b>21.43</b> |
| <b>Stade IV</b>  | <b>0</b>  | <b>0</b>     |
| <b>Le total</b>  | <b>28</b> | <b>100</b>   |

**Tableau n° 12** Répartition des cas selon la présence ou l'absence des embolies vasculaires

| <b>Embolies vasculaires</b> | <b>Effectif</b> | <b>pourcentage</b> |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Présents</b>             | <b>10</b>       | <b>20</b>          |
| <b>Absents</b>              | <b>40</b>       | <b>80</b>          |
| <b>Le total</b>             | <b>50</b>       | <b>100</b>         |

**Tableau n°13** Répartition des cas selon le statut hormonal du récepteur à l'œstrogène (RE)

| <b>RE</b>       | <b>Effectif</b> | <b>pourcentage</b> |
|-----------------|-----------------|--------------------|
| <b>Positif</b>  | <b>25</b>       | <b>89.3</b>        |
| <b>Négatif.</b> | <b>03</b>       | <b>10.7</b>        |
| <b>Le total</b> | <b>28</b>       | <b>100</b>         |

**Tableau n°14** Répartition des cas selon le statut hormonal du récepteur à la progestérone (RP)

| <b>RP</b>       | <b>Effectif</b> | <b>pourcentage</b> |
|-----------------|-----------------|--------------------|
| <b>Positif</b>  | <b>22</b>       | <b>75.9</b>        |
| <b>Négatif.</b> | <b>07</b>       | <b>24.1</b>        |
| <b>Le total</b> | <b>29</b>       | <b>100</b>         |

**Tableau n° 15** Répartition des cas selon l'expression de p53

| <b>P53</b> | <b>Muté</b> | <b>Non muté</b> |
|------------|-------------|-----------------|
|------------|-------------|-----------------|

|                    |                                              |                |              |
|--------------------|----------------------------------------------|----------------|--------------|
|                    | <b>Positivité<br/>intense et<br/>diffuse</b> | <b>Négatif</b> |              |
| <b>Pourcentage</b> | <b>68,96</b>                                 | <b>13,79</b>   | <b>17,24</b> |

Tableau n° 16 Répartition des cas selon le statut MMR

| <b>Le profil MMRd</b> | <b>MMRd</b> | <b>MMRp</b> | <b>Totale</b> |
|-----------------------|-------------|-------------|---------------|
| <b>MLH1/PMS2</b>      | 2           |             | 2             |
| <b>MSH2/MSH6</b>      | 2           |             | 2             |
| <b>PMS2</b>           | 1           |             | 1             |
| <b>MLH1/MSH2/MSH6</b> | /           |             | /             |
| <b>MSH6/MLH1</b>      | /           |             | /             |
| <b>MSH2</b>           | /           |             | /             |
| <b>Totale</b>         | 5           | 8           | /             |
| <b>pourcentage</b>    | 38 ,46      | 61 ,53      | 100           |

## Annexe 02 : Appareillages et Réactifs

### Appareillage



Appareil circulaire



Etuve



Automate d'inclusion



Microtome



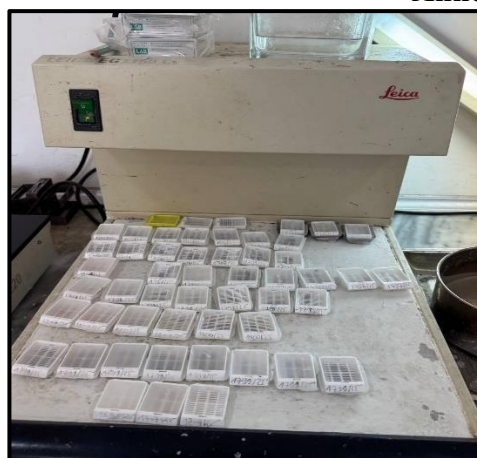
Plaque chaude



Bain marie



**Hotte**



**Congélateur**



**PT Link**



**Automate d'incubation**



**Chambre noire**



**Agitateur**





**Moules métalliques**



**Cassettes**



**Dako Pen**

**Réactifs**



**Anticorps anti PMS2**



**Anticorps anti MSH6**



**Anticorps anti MLH1**



**Anticorps anti MSH2**



**Anticorps anti ER**



**Anticorps anti PR**



**Anticorps anti P53**

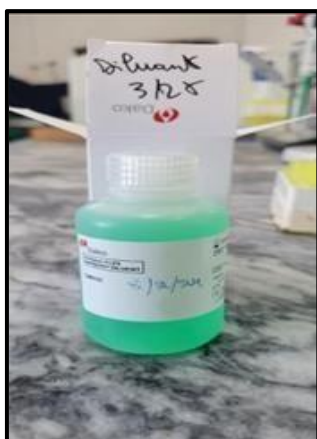


**Anticorps HRP**



**Peroxydase blocking**

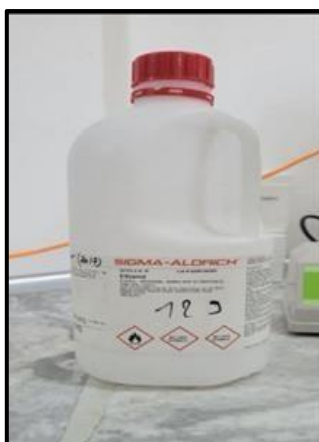




**Diluant d'anticorps**



**Solution de pH**



**Ethanol**

**Eukitt**

**Hématoxyline de Mayer**



Xylène



Hématoxyline de Harris



Alcool

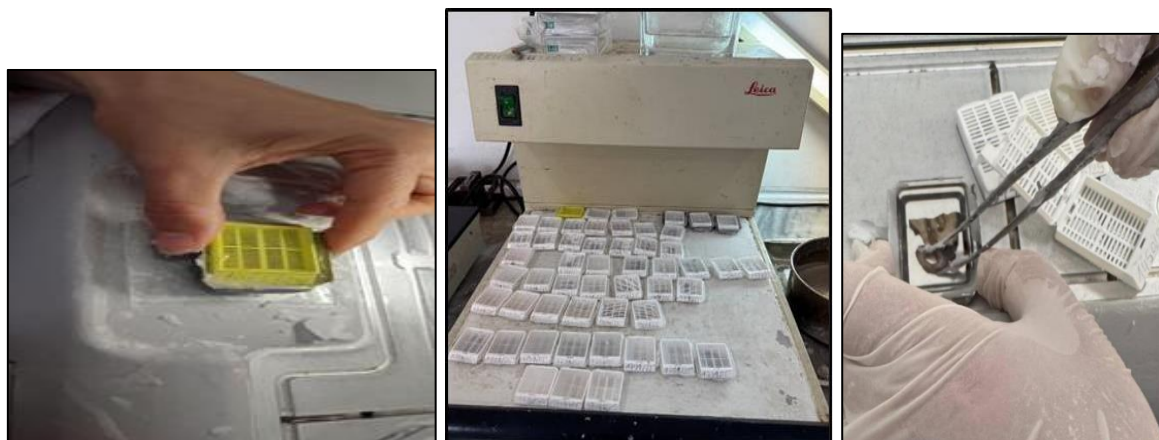
Annexe 03 :



**Technique histologique et immunohistochimique**  
**Étude macroscopique d'hystérectomie de l'endomètre**



**Traitement des tissus (dans le circulateur).**



**Enrobage des tissus dans la paraffine et congélation des blocs**



**Microtomie des blocs et obtention de ruban fin.**



**Étalement et étuvage des lames.**



**Réhydratation des tissus par l'alcool**







Coloration hématoxyline-éosine (H-E).



Étape de montage.  
Prétraitement des tissus.



Processus de démasquage.



Blocage des peroxydases endogènes, application de l'anticorps primaire et secondaire.



L'étape de révélation par DAB.



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique  
جامعة البليدة 1

Université Blida 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de  
Biotechnologies et Agro-Ecologie

R. BOUKENAOUÏ  
N°  
20  
C

### Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique

### Option

Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

### Thème

*Étude anatomo-histologique et immunohistochimique de  
l'expression de p53, des protéines MMR et des récepteurs  
hormonaux dans le carcinome endométrial chez la femme*

Présenté par Milles :

Belkaid Naziha

Benmostefa Badra

Devant le Jury :

|                    |     |             |               |
|--------------------|-----|-------------|---------------|
| Mme. Benazouz F.   | MAA | SNV, Blida1 | Présidente    |
| Mme. Boukenaoui N. | Pr  | SNV, Blida1 | Examinatrice  |
| Mme. Benrezki L.   | Dr  | CHU, Douera | Promotrice    |
| Mme. Kanane A.     | MCA | SNV, Blida1 | Co-Promotrice |

SESSION 2024 / 2025

