

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث 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 Biologie des Populations et des Organismes



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

Contribution à l'étude des tumeurs utérines malignes chez la femme en Algérie

Soutenu le 30/09/2020

Présenté par : Mr AZZOUZ Mohamed Yassine

Devant le Jury :

Mr. LARBI DOUKRA K.	MCB	U. Blida 1	Président
Me. BAAZIZI R.	MCB	ENSV-Alger	Examineur
Mr. KAIDI R.	Professeur	U. Blida 1	Promoteur

Résumé

Cette présente étude a été réalisée dans l'objectif de cerner la situation des TUM via une enquête épidémiologique au niveau d'une structure hospitalière à Alger (Clinique Privée). Cette enquête a comporté la fréquence des TUM, les facteurs de risque associés avec cette pathologie ainsi que les résultats de l'étude clinique et paraclinique (notamment l'histopathologie) et les bilans d'extension. Notamment la réalisation de 2 techniques histologiques (HE et IHC) sur des pièces de biopsie prélevées à partir des fragments de TUM. Ce travail a porté sur 56 patientes diagnostiquées porteuses de TUM par confirmation anatomopathologique entre Janvier 2012 et Décembre 2019 au niveau des services d'oncologie et de Gynécologie d'un Hôpital à Alger. Les résultats obtenus ont montré une moyenne de 7 patientes/année, avec un pic enregistré en 2019 par 15 patientes ($P < 0.05$). La TUM était le 7^{ème} cancer de la femme après les autres types de cancer du corps et était le 4^{ème} cancer gynécologique dans cet hôpital ($P < 0.0001$). L'âge moyen des femmes atteintes de TUM était de 55 ans. Un grand nombre d'entre elles étaient des paucipares (41.07%) et ont consulté dans un délai supérieur à 1 an à partir du début de la symptomatologie clinique (53.57%). L'âge moyen de ménarche était de 12 ans et demi. Parmi les antécédents gynéco-obstétricaux et médicaux des femmes avec TUM, on a noté l'infertilité (57.14%) et l'obésité (41.07%) ($p < 0.05$). Les métrorragies (89.28 %) associées à des leucorrhées (44.64 %) étaient le motif de consultation le plus fréquent, suivi par les douleurs pelviennes (85.71%) ($p < 0.05$). L'échographie a été pratiquée chez toutes les patientes et était pathologique dans 100% des cas ; alors que l'hystérocopie a nécessité d'être complétée par des biopsies et analyses anatomopathologiques. Ces dernières ont révélé que l'adénocarcinome endométrioïde était le type histologique le plus rencontré (69.64%) suivi par l'adénocarcinome non endométrioïde (23.21%) ($p < 0.05$). L'IHC a révélé une positivité intense aux différents marqueurs utilisés. Selon la classification de la FIGO 2009, la plus grande majorité des patientes de notre série avaient un stade IV (64.28%) et 26.78% étaient en stade II de l'évolution tumorale ($p < 0.05$). Un bilan d'extension par IRM pelvienne a été réalisée chez seulement 58.93% ($p < 0.05$). La TDM abdomino-pelvienne a été demandée chez 26 patients (46.42%). Ces deux examens ont permis de reclassifier les TUM et de noter des localisations secondaires. A la fin, ce travail a mis le doigt sur les TUM dans un hôpital à Alger. Cependant, d'autres études plus étalées d'un point de vue échantillon, région, et facteur épidémiologique seront à envisager.

Mots clés : Tumeur, utérus, maligne, enquête rétrospective, obésité, histopathologie, immunohistochimie, FIGO 2009.

Summary

This present study was carried out with the objective of determining the situation of UMDs via an epidemiological survey at the level of a Privet hospital structure in Algiers. This survey included the frequency of TUMs, the risk factors associated with this pathology as well as the results of the clinical and paraclinical study (in particular the histopathology) and the extension assessments. In particular the performance of 2 histological techniques (HE and IHC) on biopsy pieces taken from TUM fragments. This work involved 56 patients diagnosed as carriers of TUM by pathological confirmation between January 2012 and December 2019 at the level of a Privet Hospital in Algiers. The results obtained showed an average of 7 patients / year, with a peak recorded in 2019 by 15 patients ($P < 0.05$). TUM was the 7th cancer in women after other types of body cancer and was the 4th gynecologic cancer in this hospital ($P < 0.0001$). The average age of women with TUM was 55 years old. A large number of them were pauciparous (41.07%) and consulted within more than 1 year from the onset of clinical symptoms (53.57%). The average age of menarche was 12 and a half years. Among the gyneco-obstetric and medical histories of women with TUM, infertility (57.14%) and obesity (41.07%) ($p < 0.05$) were noted. Metrorrhagia (89.28%) associated with leucorrhoea (44.64%) were the most frequent reason for consultation, followed by pelvic pain (85.71%) ($p < 0.05$). Ultrasound was performed in all patients and was pathological in 100% of cases; while the hysteroscopy needed to be supplemented by biopsies and pathological analyzes. The latter revealed that endometrioid adenocarcinoma was the most common histological type (69.64%) followed by non-endometrioid adenocarcinoma (23.21%) ($p < 0.05$). The IHC showed intense positivity for the different markers used. According to the FIGO 2009 classification, the vast majority of patients in our series had stage IV (64.28%) and 26.78% were in stage II of tumor development ($p < 0.05$). Pelvic MRI extension workup was performed in only 58.93% ($p < 0.05$). Abdomino-pelvic CT was requested in 26 patients (46.42%). These two examinations made it possible to reclassify TUMs and to note secondary locations. In the end, this work put the finger on TUM in a hospital in Algiers. However, other studies with a larger sample, region, and epidemiological factor will be considered.

Keywords: Tumor, uterus, malignancy, retrospective investigation, obesity, histopathology, immunohistochemistry, FIGO 2009.

ملخص

أجريت هذه الدراسة بهدف تحديد وضع سرطانات الرحم من خلال مسح وبائي على مستوى مستشفى خاص بالجزائر العاصمة. شمل هذا المسح نسبة السرطانات وعوامل الخطر المرتبطة بهذه الحالة المرضية بالإضافة إلى نتائج الدراسة السريرية والمجاورة (لا سيما علم التشريح المرضي) وتقييمات الإرشاد. على وجه الخصوص ، مع أداء تقنيتين نسيجيتين (HE) و (IHC) على عينات الخزعة المأخوذة من شطايا TUM. شمل هذا العمل 56 مريضاً تم تشخيصهم على أنهم حاملون لـ TUM عن طريق التأكيد المرضي بين يناير 2012 وديسمبر 2019 على مستوى مستشفى بالجزائر العاصمة (عيادة خاصة). أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في المتوسط 7 مرضى / سنة ، مع ذروة سجلت في عام 2019 بـ 15 مريضا. (P <0.05) كان TUM هو السرطان السابع عند النساء بعد أنواع أخرى من سرطان الجسم وكان رابع سرطان نسائي في هذا المستشفى. (P <0.0001) كان متوسط عمر النساء المصابات بـ TUM 55 عامًا. كان عدد كبير منهن قليل الولادة (41.07٪) وتم استشارتهن خلال أكثر من عام واحد من ظهور الأعراض السريرية (53.57٪). كان متوسط عمر الحيض 12 سنة ونصف. من بين تاريخ أمراض النساء والتوليد والطب للنساء المصابات بـ TUM ، لوحظ العقم (57.14٪) والسمنة (41.07٪). (p <0.05) (النزيف الرحمي (89.28٪) المرتبط بسيلان الدم (44.64٪) كان السبب الأكثر شيوعاً للاستشارة ، يليه ألم الحوض (85.71٪) (p <0.05). تم إجراء الموجات فوق الصوتية لجميع المرضى وكانت مرضية في 100 ٪ من الحالات ؛ بينما يحتاج تنظير الرحم إلى استكماله بالخزعات والتحليلات المرضية. وكشف الأخير أن الورم الغدي الشبيه ببطانة الرحم هو النوع النسيجي الأكثر شيوعاً (69.64٪) يليه سرطان غدي غير الشبيه ببطانة الرحم (23.21٪). (p <0.05) أظهرت IHC إيجابية شديدة للعلامات المختلفة المستخدمة وفقاً لتصنيف FIGO 2009 ، كان لدى الغالبية العظمى من المرضى في سلسلتنا المرحلة الرابعة (64.28٪) وكان 26.78٪ في المرحلة الثانية من تطور الورم. (p <0.05) تم إجراء فحص تمديد الحوض بالرنين المغناطيسي في 58.93٪ فقط. (p <0.05) تم طلب التصوير المقطعي المحوسب في البطن والحوض في 26 مريضاً (46.42٪). مكن هذان الفحصان من إعادة تصنيف TUMs وملاحظة المواقع الثانوية. في النهاية ، سلط هذا العمل الضوء على TUM في مستشفى في الجزائر العاصمة. ومع ذلك ، نتطلع قدما للعمل على دراسات أخرى مع عينة أكبر ومناطق مختلفة وعامل وبائي مختلف.

الكلمات المفتاحية: الورم ، الرحم ، السرطان ، الاستقصاء بأثر رجعي ، السمنة ، التشريح المرضي ، الكيمياء الهيستولوجية المناعية ، FIGO 2009.

Remerciements

Je remercie tout d'abord en tout premier lieu, ALLAH le Très-Haut, le Tout Puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

J'exprime mes sincères remerciements, reconnaissances et gratitude à Monsieur le Professeur KAIDI Rachid pour sa précieuse et honorable aide dans l'orientation et la direction de ce travail.

J'adresse mes respectueux remerciements à Monsieur le Docteur LARBI DOUKARA Kamel qui m'a fait l'honneur d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Mes profonds remerciements à la respectueuse Madame Membre du jury : Docteure BAAZIZI Ratiba ; MCA à l'ENSV d'avoir accepté de faire partie du jury, pour son attention et ses conseils.

Je tiens sincèrement à remercier toute personne ayant collaboré de loin ou de près à réaliser ce travail.

Dédicaces

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que Je dédie ce travail à toute personne qui mérite ... surtout à la très chère, qui était et sera toujours près de mon cœur...

Table des matières

INTRODUCTION	01
Partie Bibliographique	
CH. I. L'UTERUS DE LA FEMME	05
1. Anatomie de l'utérus	05
2. Vascularisation et innervation	06
3. Histologie de l'utérus	09
4. Rappels Physiologiques	10
CH. II. TUMEURS UTERINES	14
1. Situation en Algérie	15
a. Situation globale	15
b. Situation à Alger	15
2. Classifications des cancers gynécologiques	15
2.1. Classification FIGO	16
2.2. Classification histomoléculaire, exemple des carcinomes endométriaux	17
2.3. Vers un nouveau modèle ? Le TCGA	18
3. Etiologie	19
3.1. Facteurs intrinsèques	19
3.2. Facteurs extrinsèques	19
4. Diagnostic des Tumeurs	20
4.1. Diagnostic positif	20
4.2. Diagnostic morphologique	21
4.3. Diagnostic moléculaire	23
4.4. Diagnostic différentiel	24
4.5. Diagnostic d'extension	25
4.6. Stratégie diagnostique	25
5. Traitement	26
5.1. Les moyens thérapeutiques	26
5.1.1. Chirurgie	26
5.1.2. Radiothérapie	26
5.1.3. Hormonothérapie	27
5.1.4. Chimiothérapie	27

5.1.5. La thérapie ciblée	28
5.2. Management de la fertilité	28

Partie Expérimentale

1. Matériel et méthodes	31
1.1. Type, période, et lieu d'étude	31
1.2. Patients inclus dans l'étude	31
1.3. Collection des données	31
1.4. Etude histopathologique	32
1.5. Analyse des résultats	34
2. Résultats et discussion	35
2.1. Nombre total des tumeurs utérines malignes	32
2.2. Fréquence par rapport aux autres tumeurs notées au service	33
2.3. Fréquence par rapport aux autres tumeurs gynécologiques notées	33
2.4. Age et statut hormonal	34
2.5. Délai Diagnostic	35
2.6. Historique	36
2.6.1. Antécédents Gynéco-obstétricaux	36
2.6.2. 2.6.2. Médicaux	40
2.6.3. 2.6.3. Antécédents familiaux	41
2.7. Examen clinique	41
2.7.1. Circonstances de découverte	41
2.7.2. Examen gynécologique	42
2.7.3. 2.7.3. Le bilan d'extension	47
3. Conclusion	50
4. Recommandations	50

Liste des annexes :

Annexe 1	Fiche d'enquête	67
Annexe 2	Technique histologique classique	71

Liste des figures

Fig 1	Utérus, vagin et structures de soutien	4
Fig 2	Vascularisation de l'utérus	6
Fig 3	Innervation du système de reproduction chez la femme	7
Fig 4	Structure histologique et irrigation sanguine de l'endomètre	9
Fig 5	Phases successives caractérisent l'évolution de l'endomètre ou muqueuse utérine durant les 28 jours du cycle	12
Fig 6	Hétérogénéité de l'amplification du gène (HER2) dans le carcinome séreux de l'endomètre par hybridation fluorescente in situ (FISH)	23
Fig 7	Nombre total des tumeurs utérines malignes par année	35
Fig 8	Répartition des TUM par rapport aux autres cancers	36
Fig 9	Répartition des TUM par rapport aux autres cancers gynécologiques	37
Fig 10	Age des femmes atteintes de TUM	37
Fig 11	Répartition des femmes atteintes de TUM selon le délai diagnostic	39
Fig 12	Répartition des femmes atteintes de TUM selon l'âge de ménarche	40
Fig 13	Répartition des femmes atteintes de TUM selon la parité	41
Fig 14	Répartition des femmes atteintes de TUM selon les antécédents gynécologiques	42
Fig 15	Répartition des femmes atteintes de TUM selon les antécédents médicaux	43
Fig 16	Circonstances de découverte des TUM	45
Fig 17	Répartition des femmes atteintes de TUM selon l'hystéroscopie	47
Fig 18	Répartition des femmes atteintes de TUM selon le curetage	48
Fig 19	Répartition des TUM selon l'histologie	49
Fig 20	Adénocarcinome endométrioïde de bas grade	50
Fig 21	Expression immunohistochimique à l'anticorps anti-ERβ	51
Fig 22	Répartition des TUM selon la classification FIGO 2009	52
Fig 23	Répartition des femmes atteintes de TUM selon l'IRM	53

Liste des tableaux

Tab. 1	Cumule estimé de nouveaux cas en 2018, tumeurs gynécologiques, tous âges, en Algérie	14
Tab. 2	Nombre estimé de nouveaux cas et mortalités pour chaque type de tumeur gynécologique en Algérie	14
Tab. 3	Principales localisations des tumeurs gynécologiques à Alger en 2017	14
Tab. 4	Classification anatomopathologique de la FIGO 2009 des cancers de l'endomètre	16
Tab.5	Les 2 grands types clinico-histomoléculaires des carcinomes de l'endomètre	17
Tab.6	Classification des carcinomes endométriaux en 4 groupes moléculaires selon le projet TCGA	18
Tab. 7	Immunoprofile et histoprofile des types de cancer gynécologiques	22
Tab. 8	Choix d'anticorps en fonction des tumeurs mal différenciées lors du diagnostic différentiel	24

Liste des abréviations

F. I : Follicule primaire
F. II : Follicule Secondaire
F. III : Follicule tertiaire (Mature)
FSH : Hormone folliculo-stimulante
LH : L'hormone lutéinisante
GnRH : L'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (gonadolibérine)
hCG : L'hormone chorionique gonadotrope humaine
RH : Récepturs hormonaux (PR et ER)
PR : Progesterone receptor
ER : Œstrogene receptor
ADK : Adénocarcinome
OMS : Organisation mondiale de la santé
ACS : American Cancer Society
CAP : Collège des pathologistes américains
CIM : Classification internationale des maladies
MOTNAC : Manuel de nomenclature et de codage des tumeurs
STAT : Code statistique des tumeurs humaines
SNOP : Nomenclature Systématisée de Pathologie
SNOMED : Nomenclature systématique de la médecine
IDH : Indice de développement humain
TNM : Système de classification (Tumor, node, metastasis)
FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
ICD : International classification disease (classification internationale des maladies)
CIRC/IARC : Centre international de recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer)
D2- 40 : podoplanine
GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein
NSE : Énolase neurospécifique
FLI-1 ou Fli-1 : Facteur de transcription c-fli-1, Protéine du proto-oncogène c-Ets-1
HBME-1 : anticorps Mesothelioma Marker
WT1 : Wilms' Tumor 1
ASR : Un taux normalisé selon l'âge
CD99 : MIC2 ou glycoprotéine de type 1 à chaîne unique, protéine transmembranaire fortement O-glycosylée qui est codée par le gène CD99 chez l'homme
CD10 : Néprilysine, antigène de la leucémie lymphoblastique aiguë commune
CAM5.2 : Cytokeratin CAM 5.2
PAX2 : Paired-Box Containing Genes
Pap : papaniocoulaux
HPF : CFG champ à fort grossissement
EMA : antigène épithélial membranaire
KRAS : V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

GATA-3 : Trans-acting T-cell-specific transcription factor
TTF-1 : Thyroid Transcription Factor -1CGH
CGH : hybridation génomique comparative
HDAC8 : Histone deacetylase 8
MyoD1 : myoblast determination protein 1
HMB-45 : Human Melanoma Black antibody
MiTF : Microphthalmia-associated transcription factor
TSC : ou hamartin, tuberous sclerosis 1 et 2 gene
TFE3 : Transcription Factor Binding To IGHM Enhancer 3
Actine Sm : actine des muscles lisses
TTF-1, facteur de transcription thyroïdienne
CK : cytokératines: spécifiques (Ex. CK7, 20) ou cocktails: CAM5.2, CKs 8, 18, 19
34βE12 : cytokératines 1, 5, 10,14
AE1 / AE3 : cytokératines 10, 15, 16, 19 / 1-8
AFP : alpha-foetoprotéine
HCG : gonadotrophine chorionique humaine
PLAP : phosphatase alcaline placentaire
Hep Par1 : anticorps hépatocytaire
RCC ab : anticorps de carcinome à cellules rénales
CD56 : molécule d'adhésion des cellules neurales (NCAM)
Ki-67 : marqueurs de prolifération (clone 67 de la plaque 96 puits, dans la ville de Kiel)
ER : récepteur d'œstrogène
PR : récepteur de progestérone
PSA : antigène spécifique de la prostate
PSAP : phosphatase acide spécifique de la prostate
AMACR : alpha-méthylacyl co-enzyme racémase A
Tdt : désoxyribonucléotidyltransférase terminale
ALK : lymphome kinase anaplasique
LMP1 : protéine membranaire latente (EBV)
EBER : ARN codé par EBV (hybridation in situ)
MSI-H : haut niveau d'instabilité des microsatellites
EMA : Antigène de Membrane Epithéliale
HNPCC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ou Cancer colorectal héréditaire sans polypose

Introduction

Les cancers gynécologiques constituent les principales causes de décès par cancer chez les femmes dans le monde. Dans les sociétés modernes, un nombre important de ces cancers touchent une proportion importante de femmes en âge de procréer, ces femmes souhaitent préserver leur fertilité pour une chance future de procréer (Taylan et Oktay, 2019).

Parmi les tumeurs gynécologiques, la tumeur utérine maligne (TUM) est le sixième cancer le plus fréquent chez les femmes et le 15^{ème} cancer le plus répandu dans l'ensemble. Il y avait eu environ 382069 nouveaux cas et 89929 décès attribués à ce type dans le monde en 2018. Il a constitué donc la deuxième et la quatrième cause de décès par cancer gynécologique chez les femmes en ces dernières années (Bray et al, 2018) et devrait augmenter de plus de 50% dans le monde d'ici 2040 (IARC, 2018). Les taux de mortalités sont les plus bas en Asie centrale, au Sud et dans la majeure partie de l'Afrique (Ferlay et al, 2015). Les survivants d'une TUM peuvent éprouver des problèmes liés au traitement, notamment l'infertilité, l'apparition précoce de la ménopause, des problèmes sexuels et un lymphoedème des membres inférieurs (Torre et al, 2017).

Une étude a montré que l'Algérie a connu une augmentation de 40 à 60% dans la prévalence du cancer de l'utérus par indice sociodémographique de 1990 à 2017 (Zhang et al, 2019). De plus, le taux de survie à 5 ans est faible pour les tumeurs sévères en raison d'une difficulté d'accès aux soins contre le cancer et d'un cadre de soins incomplet (Hamdi Cherif et al, 2015).

L'OMS établie sa propre base de donnée à partir des estimations nationales d'incidence par modélisation, en utilisant des ratios d'incidence avec une méthode d'échantillonnage qui repose sur le calcul d'une moyenne pondérée ou simple des taux locaux les plus récents appliqués à la population de quelques Wilayas ou encore par une estimation approximative à partir des données fournies par les établissements sanitaires des pays voisins (Wild et al, 2018). Alors que dans notre pays, les données statistiques et épidémiologiques existantes et les informations mises à jour sur la pathologie sont insuffisantes. De même, les études sont actuellement en cours pour améliorer la prise en charge de la TUM. Afin de contribuer à l'abrogation de cette problématique, nous avons réalisé cette étude rétrospective qui représente un modeste apport d'information en ce qui concerne les cancers de l'utérus.

Dans ce contexte, ce travail s'est intéressé à cerner la situation des TUM via une enquête épidémiologique réalisée au niveau d'une structure hospitalière privée à Alger. Cette enquête a comporté la fréquence des TUM, les facteurs de risque associés avec cette pathologie (notamment l'âge, le statut marital, les antécédents pathologiques individuels et/ou familiaux), ainsi que les résultats de l'étude clinique et paraclinique (notamment l'histopathologie) et les bilans d'extension. De même, nous avons profité d'effectuer deux techniques histologiques (HE et IHC) sur des fragments de TUM au sein de cette structure.

Avant cela, des rappels histo-anatomiques et physiologiques de l'utérus de la femme et des notions sur les tumeurs utérines ont été proclamés.

Partie

Bibliographique

CH. 01. L'UTERUS DE LA FEMME

1. Anatomie de l'utérus

L'utérus [s. m. (du *lat.* uterus) (en *gr.* hustéra). Syn. Matrice.] est l'organe féminin, musculaire et creux en forme de poire inversée (Garnier et al, 2008 ; Roghi, 2015) dans lequel se développe le produit de la conception qu'il expulsera lors de l'accouchement. On lui décrit deux parties : un corps communicant avec les trompes utérines (ou de Fallope) et un col s'ouvrant dans le vagin (Garnier et al, 2008). En avant de l'utérus, on trouve la vessie et le pubis ; en arrière, le rectum (Fig. 1) ; latéralement, les ovaires ; en haut, le péritoine.

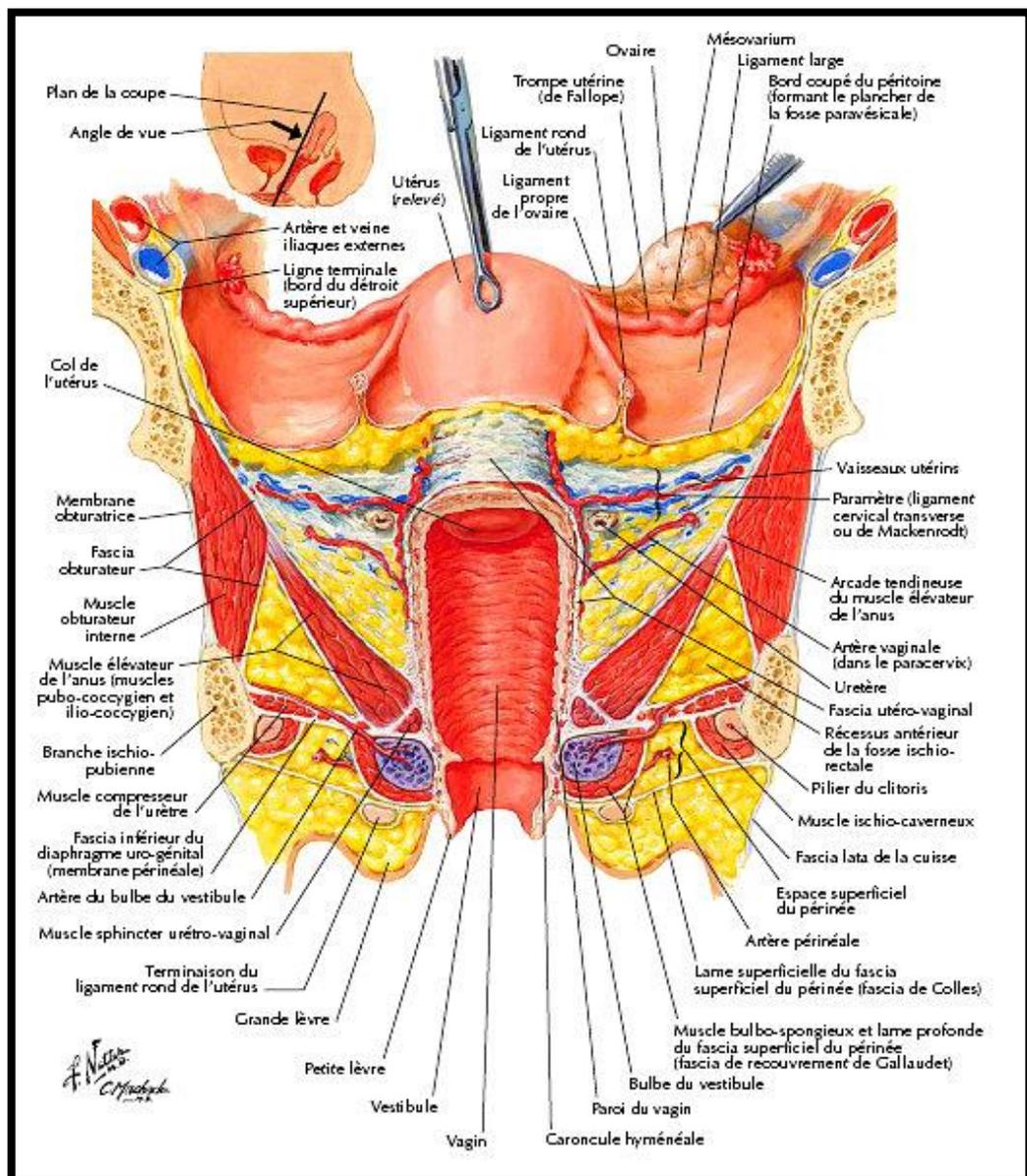


Figure 1. Utérus, vagin et structures de soutien (Netter, 2014)

Dans une coupe sagittale, l'utérus est le plus souvent positionné en avant : il est entéléchie de 100 à 120° (Ramanah et Parratte, 2013) ou antéversé chez 70 à 80% des femmes (Rouanet, 2005 ; Roghi, 2015 ; Benkirane, 2019). Il se redresse progressivement lorsque la vessie se remplit. L'utérus non gravide mesure 7 cm environ (Kohler, 2011). Les dimensions de la cavité utérine sont :

- Nullipare : 55 mm en moyenne ; 25 pour le corps, 25 pour le col et 5 pour l'isthme ;
- Multipare : l'augmentation de cavité est nette au niveau du corps qui atteint 35 mm.

Sa capacité est d'environ :

- 4 cm³ chez la nullipare ;
- 5 cm³ chez la multipare.

Il pèse :

- 40 à 50 g chez la nullipare ;
- 50 à 70 g chez la multipare (Kamina et al, 2006).

L'utérus présente un étranglement plus marqué en avant et sur les côtés qui correspond à **l'isthme** ; zone de transition quasi-virtuelle qui sépare l'utérus en deux parties :

- Le corps : de forme conoïde, aplati d'avant en arrière ;
- Le col : cylindrique, un peu renflé à sa partie moyenne (Taghzouti, 2017) ;

Certains auteurs ont décrit la présence d'une troisième partie, créée par l'allongement de l'isthme pendant la grossesse ; le segment inférieur qui est une entité anatomique et physiologique qui disparaît après le mise-bas (Tortora et al, 1990).

Les annexes de l'utérus sont constituées par les **ovaires** et les **trompes** situées de chaque côté de l'utérus dont elles sont solidaires. Ces organes sont unis entre eux par le ligament large, et partagent la même vascularisation et innervation (Kamina et al, 2006).

La paroi utérine comporte trois tuniques qui sont, de dedans en dehors, la muqueuse endométriale, la tunique musculaire ou myomètre et la séreuse ou tunique péritonéale. L'utérus est irrigué principalement par les artères utérines (Bouhadeh et al, 2016). La forme, la taille, les caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de l'utérus varient selon les différentes périodes de la vie et les circonstances (pré-pubères, menstruations, grossesse, ménopause). Les niveaux d'œstrogènes, de progestérone et de testostérone dans différentes phases de la vie modulent ses changements anatomiques et fonctionnels (Graziottin et Gambini, 2015).

2. Vascularisation et innervation

L'**artère utérine** est l'artère principale de l'utérus, elle naît soit de l'artère iliaque interne isolément ou par un tronc commun avec l'artère ombilicale (40 % des cas) (Kamina et al, 2006 ; Ramanah et Parratte, 2013) et donne des branches collatérales.

Les **veines** sont satellites des artères. Les veinules issues des différentes tuniques et surtout de la musculuse forment à la surface utérine un réseau veineux plexiforme, celui-ci se draine de chaque côté de l'utérus dans les plexus veineux situés le long des bords latéraux de l'utérus. Le sang de ces plexus richement anastomosés se déverse dans les troncs hypogastriques par l'intermédiaire des veines utérines (Fig.2) (Kamina et al, 2006 ; Bouhadeh et al, 2016).

Les **vaisseaux lymphatiques** de l'utérus se composent de deux ensembles, superficiels dans le péritoine et profondes à l'intérieur de l'organe (Graziottin et Gambini, 2015). Les lymphatiques du corps se terminent dans les ganglions lombaires (Bouhadeh et al, 2016).

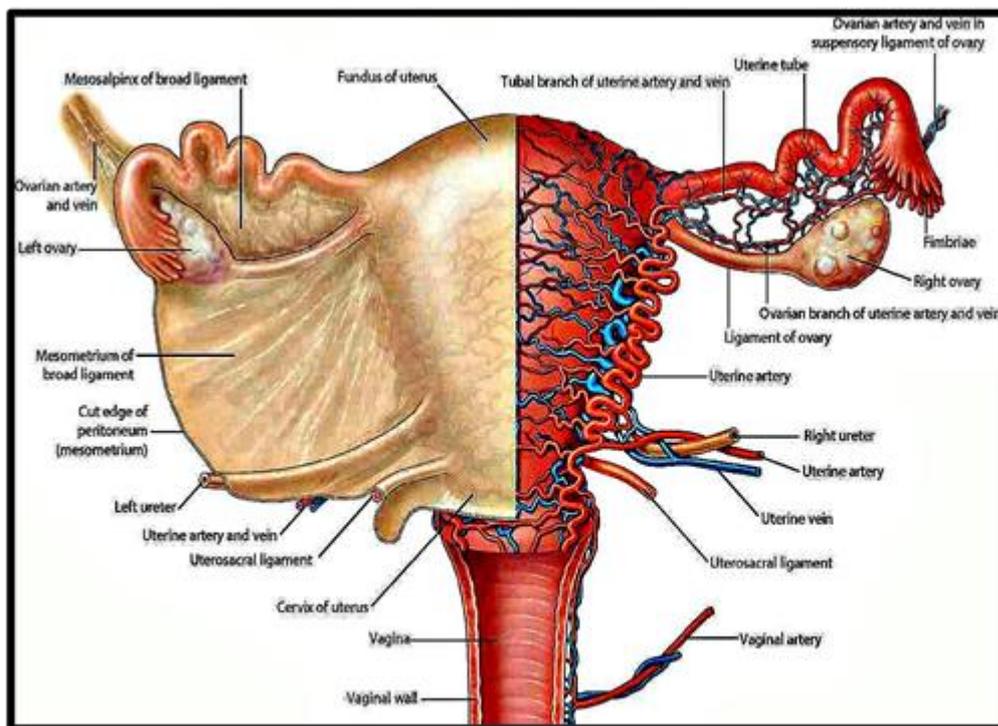


Figure 2. Vascularisation de l'utérus (Drake et al, 2020)

L'**innervation** des organes génitaux internes est principalement assurée par le système nerveux autonome (Meirinha et Barros, 2015). Elle provient essentiellement du plexus

hypogastrique inférieur (Fig. 3), qui est complété par les filets sympathiques qui accompagnent les artères de l'utérus.

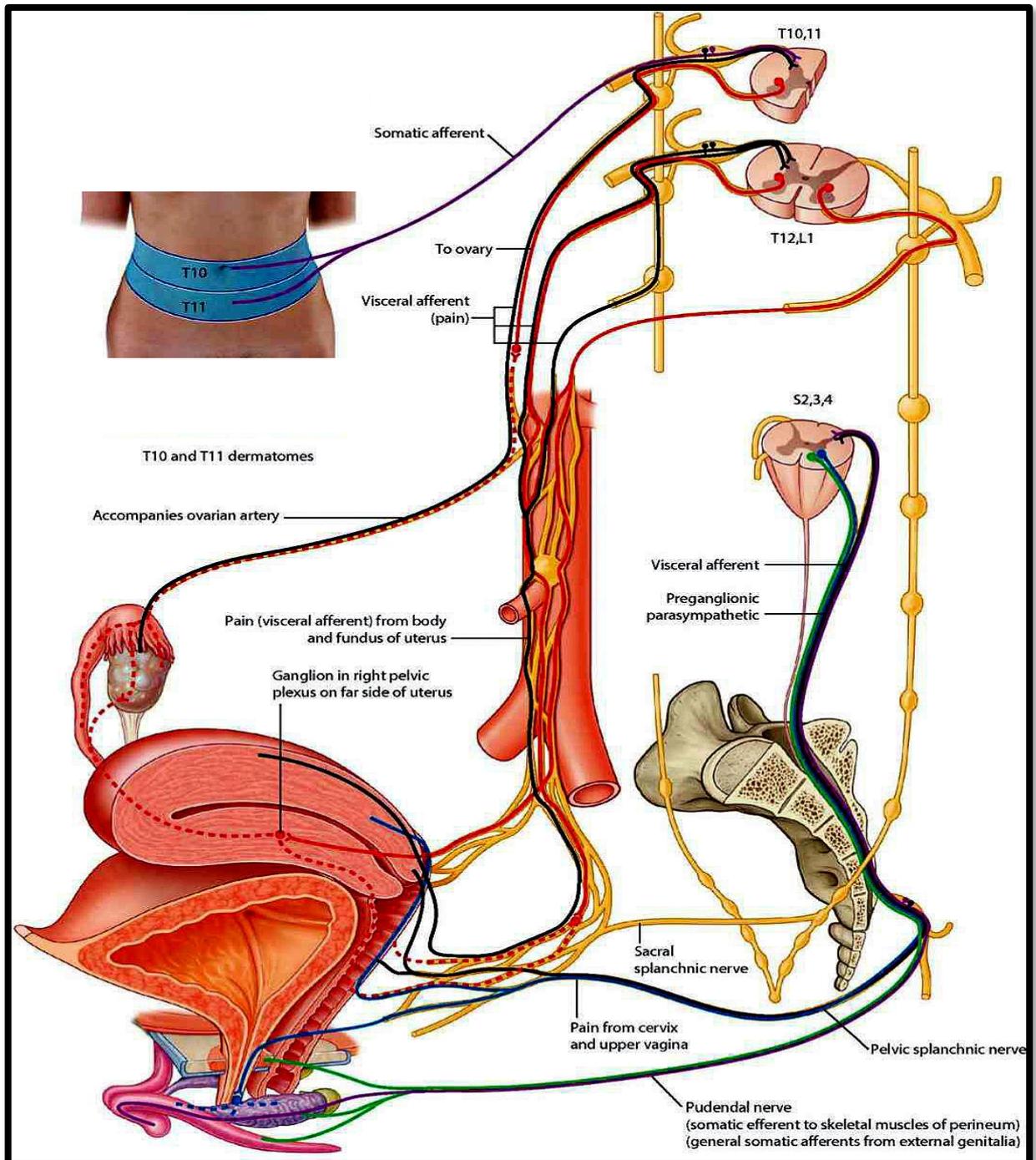


Figure 3. Innervation du système de reproduction chez la femme (Drake et al, 2020)

3. Histologie de l'utérus

La cavité utérine est tapissée par la muqueuse utérine, ou endomètre. L'aspect de l'endomètre et des glandes utérines varie selon les phases du cycle menstruel. Les modifications morphologiques de l'endomètre sont sous le contrôle des estrogènes et de la progestérone sécrétés par l'ovaire, et des facteurs de croissance et des enzymes synthétisés par ces hormones (Bergeron, 2006). Ces changements structurels caractérisent l'utérus et s'appliquent presque à tous les niveaux histologiques de cet organe. Parmi ces changements :

- Epaisseur endométriale allant de 1 à 7 mm au niveau du corps (Kohler, 2011) ;
- Dégénérescences et régénérations cycliques des artères spiralées qui irriguent l'endomètre (Tachdjian et al, 2016) ;
- Muqueuse peu épaisse au niveau de l'isthme avec modifications cycliques moindres (Kohler, 2011).

a. Muqueuse ou endomètre :

L'endomètre comprend trois couches cellulaires (Fig. 4), la couche compacte, la couche spongieuse et la couche basale. La couche basale est la couche la plus profonde de l'endomètre qui persiste après la desquamation de l'endomètre au cours de la menstruation (Tachdjian et al, 2016). L'endomètre est caractérisé par :

- 1● Epithélium cylindrique composé de cellules ciliées et de cellules glandulaires ;
- 2● Invagination de l'épithélium dans le chorion sous-jacent en formant les glandes tubuleuses à partir de la 20^{ème} semaine embryonnaire (Bergeron, 2006). Pendant la phase de prolifération, ces glandes s'allongent, deviennent sinueuses (glandes tubuleuses contournées) et sont remplies de glycogène (Kohler, 2011 ; Tachdjian et al, 2016).

b. Musculeuse ou myomètre caractérisé par :

- 1● Couche la plus épaisse, organisée en tuniques plexiformes ;
- 2● Faisceaux de fibres musculaires lisses groupées en 4 couches mal délimitées ;
- 3● Innervation adrénérgerique dont la stimulation produit une contraction des cellules musculaires du corps et relâchement des cellules musculaires de l'isthme Pendant la période de gestation ;
- 4● Augmentation de taille très importante (augmentation du nombre de cellules musculaires) (Kohler, 2011 ; Tachdjian et al, 2016) ;
- 5● Le myomètre contient de nombreux vaisseaux sanguins (Tachdjian et al, 2016).

c. **Séreuse ou adventice** : formée d'un tissu conjonctif dense recouverte par la séreuse péritonéale (Kohler, 2011).

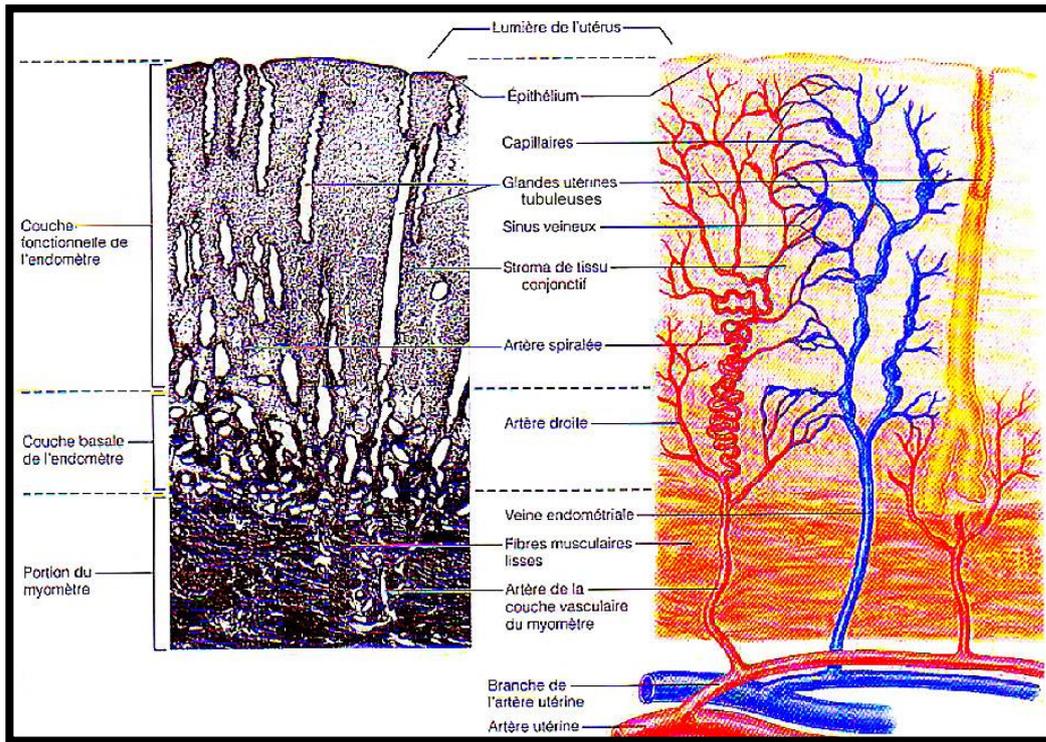


Figure 4. Structure histologique et irrigation sanguine de l'endomètre (Marieb, 1999).

4. Rappels Physiologiques

L'utérus n'est réceptif à l'embryon que pendant une très courte période chaque mois, ce bref intervalle soit exactement celui où l'embryon en voie de développement s'implante normalement dans l'utérus, environ sept jours après l'ovulation. Cela implique la notion d'une série de modifications physiologiques qui prennent l'aspect d'un cycle. Le cycle menstruel (utérin) est la série de modifications cycliques subies par l'endomètre chaque mois en réponse aux variations des concentrations sanguines des hormones ovariennes. En effet, ces modifications sont coordonnées avec les phases du cycle ovarien (Marieb, 1999).

4.1. Le cycle utérin

On distingue trois principales étapes dans le cycle utérin :

a. Deux phases se déroulant pendant la phase folliculaire (J1-J13)

La phase menstruelle (J1-J5) : l'endomètre qui n'est plus maintenu par la progestérone se desquame, sauf au niveau de sa couche profonde. L'épaisse couche fonctionnelle de

l'endomètre se détache de la paroi utérine, un processus provoquant des saignements qui durent de trois à cinq jours. Le sang et les tissus qui se détachent s'écoulant dans le vagin et constituent l'écoulement menstruel, ce sont les règles. A la fin de cette phase les follicules commencent à sécréter plus d'œstrogènes (Fig. 5) (Marieb, 1999 ; Troglia, 2014).

La phase régénérative et proliférative (J6-J14) : l'endomètre, qui a été détruit presque entièrement au cours de la menstruation (de plusieurs millimètres), se reconstitue et s'épaissit (Troglia, 2014) sous l'influence du taux accru d'œstrogènes, la couche basale de l'endomètre génère une nouvelle couche fonctionnelle. Pendant que cette nouvelle couche épaissit, ses glandes grossissent et ses artères spiralées deviennent plus nombreuses. Par conséquent, l'endomètre redevient velouté, épais et bien vascularisé (Fig. 5). Au cours de la phase proliférative, les œstrogènes provoquent aussi la synthèse de récepteurs de la progestérone dans les cellules endométriales, ce qui les prépare à interagir avec la progestérone sécrétée par le corps jaune.

La glaire cervicale est normalement épaisse et collante, mais les œstrogènes la rendent claire et cristalline. Elle forme alors des canaux facilitant le passage des spermatozoïdes jusqu'à l'utérus (Bergeron, 2006)

b. Ovulation (J14)

L'ovulation se produit dans l'ovaire à la fin de la phase proliférative (jour 14), en réponse à la brusque libération de LH par l'antéhypophyse suite à l'éclatement du follicule mûr et expulsion de l'ovocyte. La LH convertit par la suite le follicule rompu en corps jaune (Brochet, 2014).

c. Une phase sécrétoire qui correspond à la phase lutéale (J15 - J28)

Tous les phénomènes de la phase sécrétoire sont produits par la progestérone. Au cours de cette phase, l'endomètre se prépare à l'implantation d'un embryon. L'augmentation du taux de progestérone sécrétée par le corps jaune, agit sur l'endomètre sensibilisé par les œstrogènes, les artères spiralées se développent et s'enroulent plus étroitement, la couche fonctionnelle se transforme en muqueuse sécrétrice. Les glandes utérines grossissent, s'enroulent et commencent à sécréter du glycogène (Marieb, 1999), la muqueuse présente un aspect en dentelle qualifié de (dentelle utérine) (Troglia, 2014) riche en nutriments (Fig. 5), dans la cavité utérine. Ces nutriments soutiennent l'embryon jusqu'à ce qu'il se soit implanté dans la muqueuse très vascularisée.

Le taux de progestérone accru redonne également à la glaire cervicale sa consistance visqueuse; elle formera un bouchon muqueux qui empêche l'entrée des spermatozoïdes et

fait de l'utérus un endroit plus « intime » pour l'embryon qui commence à s'y implanter, le cas échéant. Le taux accru de progestérone (et d'œstrogènes) inhibe la libération de LH par l'adénohypophyse (Marieb, 1999).

S'il n'y pas eu fécondation, le corps jaune commence à dégénérer vers la fin de la phase sécrétoire, quand le taux sanguin de LH diminue. La chute du taux de progestérone prive l'endomètre de son soutien hormonal, et les artères spiralées deviennent tortueuses et présentent des spasmes. Les cellules endométriales privées d'oxygène et de nutriments commencent alors à mourir. Au moment où leurs lysosomes se rompent, la couche fonctionnelle commence à s'autodigérer et la menstruation peut commencer, au jour 28. Les artères spiralées se contractent une dernière fois, puis elles se relâchent brusquement, irriguant généreusement l'endomètre. Le sang jaillit alors dans les lits capillaires affaiblis, fragmentant ceux-ci et entraînant la desquamation de la couche fonctionnelle. On se retrouve alors au premier jour d'un nouveau cycle menstruel (Fig.5) (Marieb, 1999).

Ce dernier auteur s'est posé la question, pourquoi l'organisme de la femme ne conserve-t-il pas de tissu, de sang et de nutriments (particulièrement le fer) qu'elles occasionnent pour le cycle suivant ? Elle a trouvé la réponse chez Maggie Profit, de l'université de Californie à Berkeley, la dernière propose un point de vue radicalement nouveau et controversé. L'utérus est un réceptacle accueillant pour les bactéries et les virus dont le pénis de l'homme et le sperme sont porteurs. A partir de ce constat, Profit émet l'hypothèse que la menstruation constitue un moyen énergétique que l'organisme utilise pour nettoyer l'utérus. Non seulement donc, le sang menstruel élimine-t-il un endomètre potentiellement contaminé par des agents pathogènes, mais il est chargé de macro-phagocytes qui jouent un rôle protecteur. En outre, comme le sang menstruel est dépourvu de facteurs de coagulation, le nettoyage de l'utérus serait le but de la menstruation plutôt qu'un résultat secondaire (Troglia, 2014).

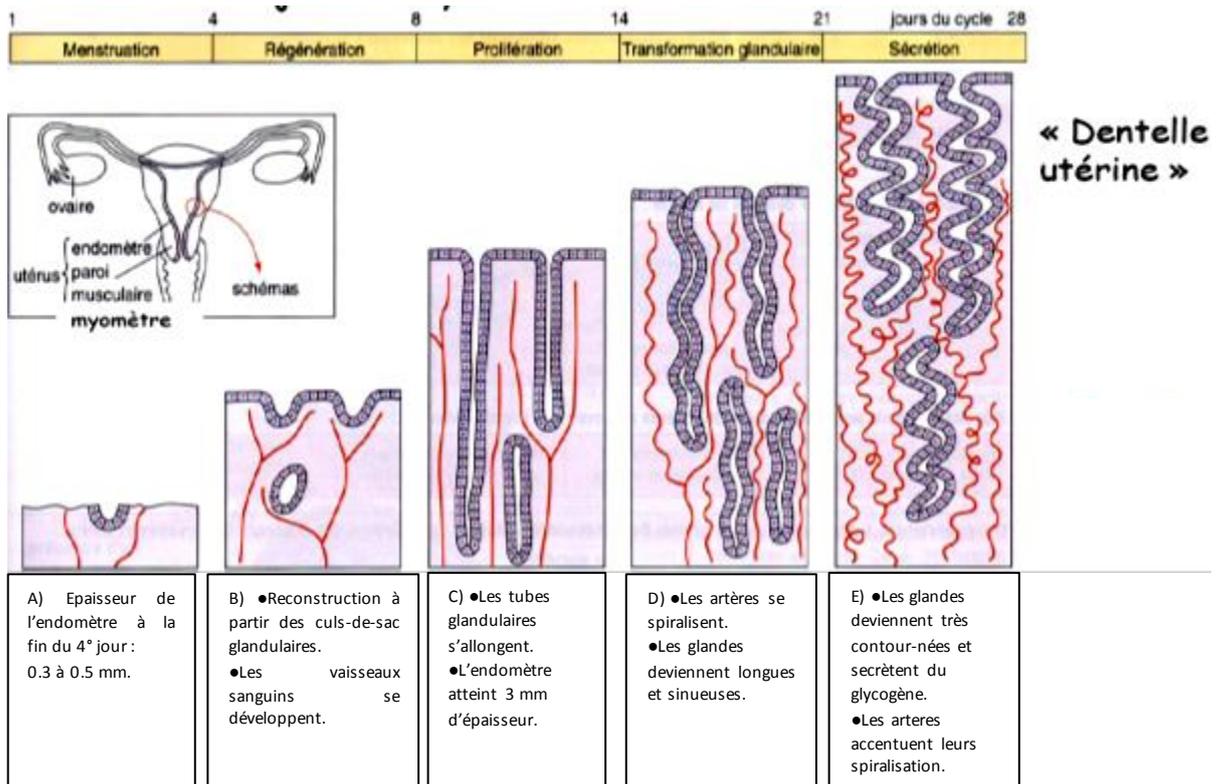


Figure 5. Phases successives caractérisent l'évolution de l'endomètre ou muqueuse utérine durant les 28 jours du cycle (IPLH, 2012)

CH. 02.
LES TUMEURS
UTERINES CHEZ LA
FEMME

1. Situation en Algérie

a. Situation globale

Les statistiques complètes sur les tumeurs gynécologiques signalées en Algérie sont insuffisantes. Les tableaux ci-dessous représentent quelques chiffres relatifs aux tumeurs gynécologiques en Algérie à partir de l'IARC.

Tableau 1. Cumule estimé de nouveaux cas en 2018, tumeurs gynécologiques, tous âges, en Algérie (GLOBOCAN, 2018)

Population	Nombre	Taux brut*	ASR (Monde)*
Afrique du Nord	12 244	10.3	11.7
Algérie	2 142	10.3	10.9

* Taux bruts et normalisés selon l'âge pour 100000 habitants
ASR : Taux normalisé selon l'âge

Tableau 2. Nombre estimé de nouveaux cas et mortalités pour chaque type de tumeur gynécologique en Algérie (GLOBOCAN, 2018)

ICD	Cancer	Nombre	Mortalité	Taux brut*	ASR (Monde) *
C00-97	Tous les cancers	29 112	13 391	140,0	140,6
C53	Cervix utérus	1 594	1 066	7.7	8.1
C54	Corpus uteri	436	73	2.1	2.3
C51	Vulve	76	27	0,37	0,36
C52	Vagin	36	16	0,17	0,18

* Taux bruts et normalisés selon l'âge pour 100000 habitants
ASR : Taux normalisé selon l'âge

b. Situation à Alger

Le tableau ci-dessous représente quelques chiffres relatifs aux tumeurs gynécologiques à Alger.

Tableau 3. Principales localisations des tumeurs gynécologiques à Alger en 2017 (INSP, 2019)

Localisation	Effectifs	Fréquence relative (%)	Incidence brute	Incidence standard
Sein	1605	38.4	88.4	82.2
Col utérin	155	3.7	8.5	8.1
Ovaire	152	3.6	8.4	8.3
Corps utérin	93	2.2	5.1	5

2. Classifications des cancers gynécologiques

Les différentes classifications des cancers gynécologiques pelviens ont été modifiées du jour au l'autre en fonction de l'amélioration des connaissances médicales et de l'évolution des pratiques en cancérologie gynécologique (Gospodarowicz et al, 1998).

Il existe aujourd'hui quatre principales classifications des cancers gynécologiques :

1. La classification de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO) qui est devenue le premier parrain officiel du rapport annuel en 1958 (Benedet et al, 2006) ;
2. La classification TNM de l'Union internationale contre le cancer créée par le Dr Pierre Denoix entre 1943 et 1952 (UICC) était adoptée depuis 1933 (Denoix et Schwartz, 1959) ;
3. La classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 1965, qui a essayé d'élaborer une classification de chaque type de cancer, pour en rejoindre la classification internationale (FIGO) en 1976 (Kottmeier, 1982).
4. La classification histopathologique de l'OMS, dernière mise à jour en 2014.

Les classifications appartenant au Système TNM actuellement publiées ont eu l'approbation de la FIGO, de l'UICC, et des Comités nationaux comprenant l'AJCC (Wittekind et al, 2005).

2.1. La classification FIGO

La classification FIGO (tableau 4) a fait l'objet d'une discussion et à validation par les comités de l'UICC, de l'AJCC et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), durant les 30 dernières années, elle s'est révisée dans sa dernière version en 2009. Ces trois classifications semblent virtuellement identiques et le but de la collaboration sur le plan international est de n'avoir plus qu'une seule classification (Carcopino et al, 2013).

Tableau 4. Classification anatomopathologique de la FIGO 2009 des cancers de l'endomètre

FIGO (2009) ²⁰	TNM (2009) ²²	DESCRIPTION	FIGO (1989)
Stades I*	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II*	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	Stades IIA-B
Stades III*	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes**	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions lombosacrés +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IV
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

* : grades 1, 2 ou 3 ; ** : Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

Autrement, on peut y compter d'autres nouvelles classifications qui mettent l'accent sur de nouvelles entités pathologiques, pour une meilleure prise en charge. Par exemple, l'Atlas du génome du cancer (TCGA) a récemment défini quatre types de cancer de l'endomètre cliniquement distincts en fonction de leur charge mutationnelle globale, des mutations spécifiques, de l'instabilité des microsatellites et de l'histologie (Suarez et al, 2017).

2.2. Classification histomoléculaire, exemple des carcinomes endométriaux

Selon le modèle dualiste classique introduit par Bokhman en 1983, le cancer de l'endomètre était classé en deux types. Le type histologique prototypique pour le type I : tumeurs endométrioïdes de bas grade, principalement liées aux œstrogènes, fortement associées à l'obésité et à d'autres composants du syndrome métabolique, et le type II : tumeurs non endométrioïdes de haut grade (Wilczyński et al, 2016 ; Suarez et al, 2017). Cette classification, reposant aussi sur l'intégration de données anatomopathologiques et moléculaires, a été élaborée pour refléter au mieux 2 grandes voies histogénétiques et 2 grands groupes pronostiques (Tableau 5).

Tableau 5. Les 2 grands types clinico-histomoléculaires des carcinomes de l'endomètre (Just et al, 2015).

	Carcinomes de type I	Carcinomes de type II
Fréquence (%)	Environ 80	Environ 20
Modèle de description	Carcinome endométrioïde de bas grade	Carcinome séreux
Autres tumeurs de la catégorie	Carcinome endométrioïde de grade 3 Carcinome mucineux	Carcinome à cellules claires Carcinome indifférencié Carcinome mixte avec > 5 % de type II Carcinosarcome
Voie de carcinogénèse	Hormonodépendante	Hormono-indépendante Instabilité chromosomique
Endomètre adjacent	Hyperplasique	Atrophique
Précurseur	Hyperplasie endométriale atypique	Carcinome séreux in situ
Expression des récepteurs hormonaux (%)	> 80	60-70
Mutation de TP53	Absente	Présente
Autres altérations génétiques	Mutations <i>PIK3CA</i> (exon 9), <i>CTNNB1</i> , <i>KRAS</i> , <i>PTEN</i> Instabilité microsatellitaire	Mutations <i>PIK3CA</i> (exon 20) Amplification <i>HER2</i> Surexpression de P16
Âge moyen au diagnostic (ans)	59	66
Stade I (%)	80	10
Survie (%)	> 80	40

2.3. Vers un nouveau modèle ? Le TCGA

En 2006, le National Cancer Institute et le National Human Genome Research Institute a procédé à différents types d'analyses moléculaires à haut débit sur des échantillons normaux couvrant 33 types de cancers, le résultat était la caractérisation moléculaire de plus de 20000 cancers primitifs de différents types histologiques (Kandoth et al, 2013), ces études ont permis d'identifier 4 grands sous-types tumoraux (Tableau 6) :

Tableau 6. Classification des carcinomes endométriaux en 4 groupes moléculaires selon le projet TCGA (Just et al, 2015).

Groupe	Fréq.	Principales caractéristiques moléculaires	Types histologiques les plus fréquents	Pronostic	Potentiel marqueur surrogat pour la routine
Ultramuté	7 %	Fréquence mutationnelle très élevée (C > A) Mutations de <i>POLE</i>	Endométrioïd, dont de haut grade	Très bon	Mutation de <i>POLE</i>
Hypermuté	28 %	Fréquence mutationnelle élevée Instabilité microsatellitaire	Endométrioïde	Intermédiaire	Immunohistochimie <i>MLH1</i> , <i>PMS2</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> (perte d'expression)
Nombre de copies Faible	39 %	Faible fréquence mutationnelle Mutations de <i>CTNNB1</i>	Endométrioïde	Intermédiaire	Immunohistochimie <i>P53</i> (marquage faible/focal)
Nombre de copies Elevé	26 %	Instabilité chromosomique Mutations de <i>TP53</i>	Séreux Endométrioïde de grade 1/2	Péjoratif	Immunohistochimie <i>P53</i> (marquage intense et diffus ou complètement absent)

3. Etiologie

Le cancer utérin (terme généralement utilisé en oncologie pour désigner le cancer de l'endomètre) est classiquement un cancer de la femme ménopausées, le pic de prévalence se situant vers 59 ans, avec une incidence maximale entre 50 et 70 ans (Blair et Casas, 2009). Les principaux facteurs de risque sont :

3.1. Facteurs intrinsèques

- **L'âge**

L'âge est un facteur aggravant dans la survenue de cancers puisqu'avec le temps les modifications génomiques augmentent et s'accumulent (El Harrak, 2016).

- **L'origine génétique**

Environ 5% des cancers ont une origine génétique. Ces prédispositions héréditaires peuvent être responsables de la survenue des cancers chez plusieurs membres d'une même famille (El Harrak, 2016). Le facteur génétique associé avec le cancer de l'utérus est principalement le syndrome de Lynch (2-4 à 11 % des patientes). Il est en rapport avec la mutation du gène MMR, impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN. Dans ce cas, le cancer se caractérise par la survenue à un âge jeune (avant 60 ans), chez des patientes avec un IMC plus faible que dans les cancers de l'endomètre sporadiques (Bats et al, 2017). Le syndrome de Cowden provoque une mutation du gène suppresseur de PTEN et détermine un risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre de 13 à 19% au cours de la vie (Reid-Nicholson et al, 2006).

- **L'imprégnation hormonale**

Lorsque le système endocrinien est perturbé, un déséquilibre hormonal apparaît dans l'organisme et favorise certains cancers. En effet, une hypersécrétion d'estrogènes peut provoquer un cancer de l'utérus (El Harrak, 2016).

- **Le surpoids**

Le surpoids augmente les risques de développer un cancer du sein et de l'endomètre, à cause notamment du stockage d'une partie des estrogènes et de l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux (El Harrak, 2016 ; ACS, 2018).

3.2. Facteurs extrinsèques

- **L'alimentation**

Les différences entre les régimes alimentaires suivis par différentes populations, en termes de quantité et de proportion relative des principaux groupes d'aliments (teneur en végétaux, en graisses) exercent une influence majeure sur la distribution des cancers (Jain et al, 2000 ; Furberg et Thune, 2003).

- **Les médicaments**

Parmi les médicaments possédant un effet cancérigène chez l'Homme, on trouve des médicaments et combinaisons de médicaments antinéoplasiques, des hormones et antagonistes d'hormones, des immunosuppresseurs (IARC, 2001). La prise de Tamoxifène surtout en cas de cancer du sein prédispose au cancer de l'utérus. Par ailleurs, l'hormonothérapie contraceptive par les œstroprogestatifs combinés montre un effet protecteur (Collinet et al, 2008 ; ACS, 2018).

- **Les infections chroniques**

Les données expérimentales et biologiques indiquent aujourd'hui qu'une grande variété d'agents infectieux constitue l'une des principales causes de cancer dans le monde. Les virus en sont les principaux agents (Selbey et al, 1996).

- **Les radiations ionisantes**

L'effet cancérigène des rayonnements ionisants (X, gamma, neutrons, bêta et alpha) est certain pour l'Homme et il est bien démontré pour des doses de quelques centaines de milliSievert (mSv) (Pisani et al, 1997).

4. Diagnostic des Tumeurs

4.1. Diagnostic positif

- **signes révélateurs**

Insiste sur l'absence fréquente de corrélation anatomo-clinique. Trois éléments sont particulièrement suspects :

1. l'hémorragie (y compris sous anticoagulants),
2. les troubles fonctionnels récents persistant au-delà de 2 à 3 semaines et en tout cas une évolution vers l'aggravation, éventuellement entrecoupée de paliers mais sans véritable amélioration,
3. l'apparition d'une tuméfaction (Baillet, 2015).

- **Arguments en faveur du diagnostic**

Les arguments locaux sont cliniquement l'infiltration associée dans les cas typiques à une ulcération et à un bourgeonnement hémorragique. Des signes spécifiques existent pour certaines localisations : une inflammation douloureuse et hémorragique (Belhaddad, 2019). Les arguments locaux existent en endoscopie pour les organes accessibles à ce moyen d'investigation. Au moindre doute, on profite de l'examen pour faire des biopsies ou de l'imagerie (Baillet, 2015).

Les arguments liés au contexte

Ils tiennent compte de l'âge, d'un contexte familial d'orientation, d'une origine géographique particulière, d'une pathologie prédisposante.

Les arguments biologiques

Ils ne sont habituellement d'aucun secours lorsque le diagnostic n'est pas d'emblée évident. Les marqueurs tumoraux ne sont élevés que lorsque les tumeurs sont importantes ou lorsqu'elles ont diffusé (Baillet, 2015).

- **Arguments de certitude**

Ils sont histologiques ou cytologiques à la suite de biopsies. Ils reposent sur l'aspect malin des cellules et l'envahissement des tissus normaux. Ils permettent la certitude médicale et précisent la variété. L'intérêt est également médico-légal (Baillet, 2015 ; Goodman, 2018). L'étude a pour but de préciser :

- la nature histologique de la tumeur ;
- son agressivité potentielle ;
- son pronostic ;
- sa capacité à répondre aux traitements de plus en plus spécifiques (CoPath, 2012).

4.2. Diagnostic morphologique

Le diagnostic cytogique ou histologique nécessite de disposer d'échantillons de bonne qualité, représentatifs de la tumeur et n'ayant pas subi d'altérations pendant leur prélèvement ou leur transport (Shetty et al, 2013).

- **Examen des coupes histologiques**

L'HE constitue la base du diagnostic anatomopathologique (typage histologique, grade, stade, limites). D'autres colorations permettant la mise en évidence de particularités des cellules tumorales ou du stroma sont souvent utiles au diagnostic (Pautier et Haie-Meder, 2013).

- **Immunohistochimie**

L'immunohistochimie avec des anticorps mono-ou polyclonaux est fréquemment utilisée en pathologie tumorale. L'utilisation de combinaisons d'anticorps dont le choix est orienté par l'étude histologique permet de préciser dans la plupart des cas la nature des tumeurs peu différenciées et l'origine primitive des métastases.

☐ Des anticorps permettent de déterminer la nature des filaments intermédiaires du

- Cytosquelette des cellules. Ils ont une répartition spécifique :
- Filaments de cytokératine dans les cellules épithéliales,
- Filaments de vimentine dans les cellules conjonctives,
- Filaments de desmine dans les cellules musculaires,
- Neurofilaments dans les cellules nerveuses.

Ainsi un carcinome est habituellement cytokératine positif et vimentine négatif, alors qu'un sarcome a le phénotype inverse.

☐ Les marqueurs de surface sont aussi spécifiques de types cellulaires : antigène CD20 (lymphocyte B), antigène épithélial de membrane (cellules épithéliales), Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) (cellules nerveuses et neuro-endocrines).

☐ Des marqueurs cytoplasmiques correspondant à des produits de sécrétion ou des molécules fonctionnelles sont aussi exploités : mucines dans les adénocarcinomes et chromogranine dans les cellules neuro-endorines.

Des anticorps dirigés contre des molécules ayant une valeur pronostique ou thérapeutique sont de plus en plus utilisés. Ainsi, la quantification des récepteurs hormonaux dans les noyaux des cellules tumorales de l'adénocarcinome de certains organes, renseigne sur les effets potentiels d'un traitement antihormonal (CoPath, 2012).

Le diagnostic différentiel entre les différents types de tumeurs utérines comprend plusieurs sous-types tels que les carcinomes séreux et à cellules claires. Les stratégies de distinction entre ces entités sont présentées dans le tableau 7 qui représente un résumé de profile histologique et immunohistochimique utile dans le diagnostic et le diagnostic différentiel des types et sous-types de ces tumeurs.

Tableau 7. Immunoprofile et histoprofile des types de cancer gynécologiques (Allen, 2006 ; Soslow et Oliva, 2009 ; Melissa et Daniel, 2010)

Tumeur/ condition		Histologie/Panneau Marqueur
Utérus, mésenchymat eux	Léiomyomateux	<i>desmin, h-caldesmon, ocytocine, actine Sm, ± CD10, Ki-67</i>
	Stromale	<i>CD 10, Ki-67, ± desmin, h-caldesmon, actine Sm</i>
Carcinome de l'endomètre	Adénocarcinome endométriode :	Ressemble à l'épithélium endométrial bénin ; Hyperplasie de l'endomètre ; Métaplasie squameuse, moruleuse, mucineuse ; Contours luminaux lisses ; pléomorphisme nucléaire léger à modéré ; <i>ER, PR, vimentine positive; p53, p16, CEA négatif (FIGO grades 1 et 2).</i>
	C. séreux :	Pas de métaplasie squameuse, moruleuse, mucineuse ; Contours luminaux dentelés ; Espaces en forme de fente ; Pléomorphisme cytologique, de nombreuses mitoses ; Possibilité d'exfoliation des cellules (hobnail) et formation du corps du psammome Surexpression de <i>p53, p16</i> et vimentine positifs; <i>ER, PR, CEA</i> négatif ou faiblement positif.
	C. à cellules claires :	Cellules en <i>Hobnail</i> , dans des arrangements tubulaires ou papillaires, remplies de glycogène. Stroma hyalin ; Pléomorphisme cytologique ; <i>Vimentin</i> positif; <i>ER, PR, CEA</i> négatif ou faiblement positif; positivité variable <i>p16</i> et <i>p53</i> .
	C. Mucineux	Cellules cylindriques de type endocervical ; Cytoplasme riche en mucine ; Souvent de bas grade.
	Carcinosarcome	Mélange de composants carcinomateux et sarcomateux ; Composant épithélial généralement de haut grade, peut être de type endométriode (courant), séreux, à cellules claires, mucineux, indifférencié ou

	squameux. Composant sarcomateux peut ressembler à un stroma endométrial (homologue) ou non endométrial (hétérologue).
C. squameux	Modèles vont de la kératinisation des cellules individuelles à la formation de grandes masses de kératine.
C. à cellules transitoires	Morphologie urothéliale emboîtée ou papillaire, y compris des sillons nucléaires longitudinaux.
C. indifférencié	Aspect non distinctif ; Souvent composé de feuilles diffuses et de nids présentant une nécrose étendue.

4.3. Diagnostic moléculaire

Les techniques de pathologie moléculaire sont utilisées pour mettre en évidence des altérations moléculaires survenues dans les cellules tumorales. Elles peuvent être réalisées sur coupe histologique (ex : hybridation *in situ*) ou après extraction de l'un des constituants moléculaire du tissu (Fig. 6).

Ces outils ont une valeur diagnostique et pronostique dans certaines tumeurs malignes, et peuvent également aider à prévoir la réponse à une thérapie ciblée (théranostique), à dépister la maladie résiduelle après traitement ou à diagnostiquer une prédisposition héréditaire à développer un cancer.

Les altérations génétiques apparaissent successivement au cours de la croissance d'une tumeur. Certaines de ces anomalies sont récurrentes, c'est-à-dire que le même type d'anomalie survient avec une fréquence élevée dans un type de tumeur donné (Ellenson, 2007).

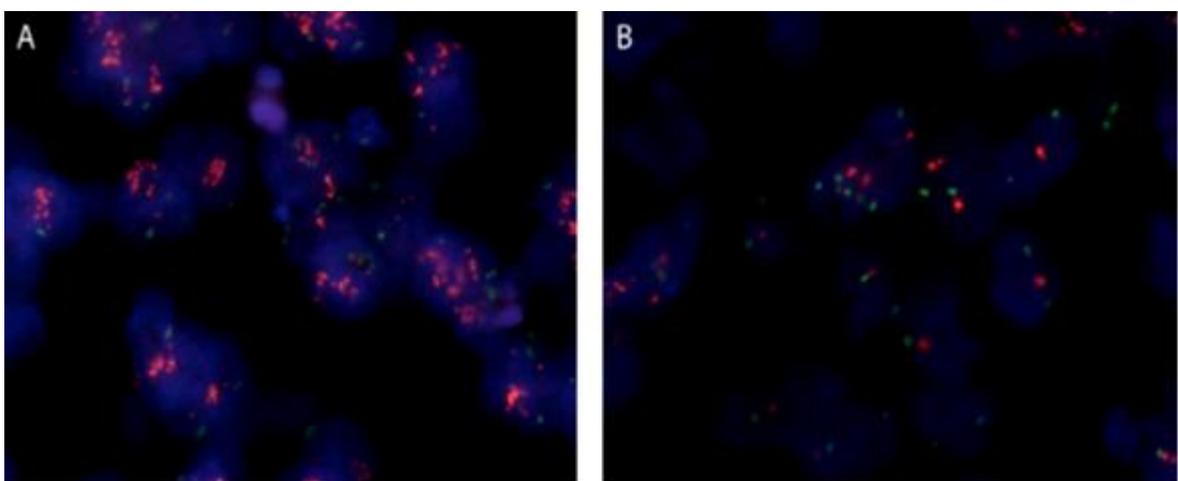


Figure 6. Hétérogénéité de l'amplification du gène (HER2) dans le carcinome séreux de l'endomètre par hybridation fluorescente in situ (FISH) (Buza, 2020)

4.4. Diagnostic différentiel

Le plus souvent se fait entre les tumeurs mal différenciées (Allen et al, 2006) et entre les dysplasies et les tumeurs bénignes. En pratique, il faut les connaître pour ne pas se laisser égarer et diminuer ainsi la fréquence des diagnostics tardifs (Baillet, 2015). Les diagnostics différentiels font recours aussi aux méthodes moléculaires (Tableau 8).

Tableau 8. Choix d'anticorps en fonction des tumeurs mal différenciées lors du diagnostic différentiel (Allen et al, 2006)

Diagnostic différentiel	Panneau d'anticorps
carcinome/sarcome (variantes épithélioïdes)	CAM5.2, AE1/AE3, S100, melan-A, HMB-45, CD45, CD30, ALK, PLAP, CD117, desmin, CD34
Mésothéliome	AE1 / AE3, CK5 / 6, calrétinine, thrombomoduline, EMA, CEA, Ber EP4, MOC 31, TI F-1

4.5. Diagnostic d'extension

4.5.1. Clinique

Précise le siège et les dimensions de la tumeur. On recherche par la suite l'extension régionale ganglionnaire et enfin d'éventuelles localisations à distance directement accessibles à l'examen clinique : ganglionnaires, cutanées, hépatiques, pleurales. On recherche aussi des signes fonctionnels pouvant traduire la présence de métastases (Baillet, 2015).

4.5.2. Par imagerie

Ce type d'examen peut être utile pour faire le bilan à la recherche de métastases avant une chirurgie et permet de préciser l'extension tumorale locale et régionale. Dans certains cas, en cas de doute, on peut utiliser la ponction cytologique guidée (Belhaddad, 2019).

4.5.3. Par l'endoscopie

Permet de mesurer l'extension en surface des tumeurs accessibles à ce moyen d'investigation et éventuellement à des organes de voisinages.

4.5.4. Par les constatations chirurgicales

Donne des informations utiles sur les structures envahies et sur l'extension éventuelle et précise si l'exérèse est histologiquement complète ou non, s'il existe un envahissement ganglionnaire régional ou non et s'il existe des ruptures capsulaires et/ou des foyers néoplasiques en dehors des ganglions.

La recherche de 2èmes cancers (appelés également 2èmes localisations) est systématique pour certaines localisations : foyers multifocaux dans le même organe (Baillet, 2015).

4.6. Stratégie diagnostique

Elle nécessite de bien connaître les avantages et les limites de chaque méthode. L'objectif de la prise en charge médicale d'un patient cancéreux est de le traiter le mieux possible, et au moindre coût. Dans la grande majorité des cas, un diagnostic anatomopathologique, avec au minimum un typage de la tumeur, est nécessaire avant le traitement. Toutefois, ceci nécessite le plus souvent un geste invasif qu'il faut mettre en balance avec les risques et l'intérêt pour le patient. Certaines méthodes ont le diagnostic pratiquement certain, mais le désagrément et le risque d'une biopsie de confirmation histologique ne sont pas compensés par le bénéfice escompté pour le patient (CoPath, 2012).

5. Traitement

Selon le type et le stade du cancer, les traitements peuvent inclure la chirurgie qui est souvent utilisée, la radiothérapie, l'hormonothérapie ou la chimiothérapie, les deux derniers sont considérés comme des traitements systémiques en cas de cancer métastatique ou récidive (Pautier et Haie-Meder, 2013). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou être associés entre eux.

Le but est d'obtenir une guérison complète, de prolonger la survie de la patiente et de réduire au maximum les symptômes liés à la maladie (Belhaddad, 2019).

5.1. Les moyens thérapeutiques

5.1.1. Chirurgie

Elle constitue la base des traitements (Sutton, 1997). Elle permet de réaliser une stadification chirurgicale et de décider de la stratégie postopératoire (Deffieux et al, 2015). Le traitement de référence consiste en une hystérectomie totale sans conservation annexielle (van der Meij et Emanuel, 2016). L'hystérectomie par voie d'abord vaginale est l'approche choisie chaque fois que possible (Agostini et al, 2003). Cependant, elle ne permet pas l'inspection des surfaces péritonéales et la cytologie ne peut pas être collectée. Elle est contre indiquée en cas des adhérences pelviennes, interventions chirurgicales antérieures dans la région pelvienne et incapacité de positionner correctement la patiente pour un accès vaginal. D'autres voies d'abord sont possibles tels que : La voie vaginale coelio-assistée, abdominale, la cœlioscopie et la cœlioscopie robot-assistée (Rafii et al, 2005 ; Belhaddad, 2019).

5.1.2. Radiothérapie

En raison de son efficacité documentée dans l'amélioration du contrôle locorégional et la réduction des taux de récurrence de la voûte vaginale, la radiothérapie a été utilisée en complément d'une intervention chirurgicale au cours des 5 dernières décennies. Plusieurs études randomisées ont établi le rôle de la radiothérapie adjuvante dans la diminution de la récurrence locale chez les patients à risque d'échec local intermédiaire à enlever (Belhaddad, 2019).

La radiothérapie externe

Permet un contrôle local au prix d'une certaine morbidité mais n'influence pas la survie globale.

La curiethérapie intracavitaire

Apparue comme une alternative à la radiothérapie externe en raison de sa morbidité globale plus faible. Des essais sont en cours pour déterminer le bénéfice potentiel supplémentaire de la chimiothérapie par rapport à la radiothérapie, ainsi que pour explorer des doses de brachythérapie plus faibles au stade précoce de la maladie (Balogun et al, 2018).

5.1.3. Hormonothérapie

Il n'y a pas de méthode standardisée convenue. La plupart des onco-gynécologues choisissent l'acétate de mégestrol comme premier choix, mais les doses et les durées ne sont pas standardisées. L'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de dépo-médroxyprogestérone et des combinaisons de tamoxifène et de progestérone ont également été suggérés. Certains auteurs suggèrent d'utiliser une thérapie cyclique pour induire un saignement mensuel, la plupart préconisent un traitement continu qui aboutit finalement à un endomètre atrophique, d'autres suggèrent un traitement via un dispositif intra-utérin. La progestérone étant mal tolérée par de nombreuses femmes ; la sensibilité des seins et la prise de poids étant des plaintes fréquentes, il est probablement préférable d'utiliser la dose la plus faible qui réussira également à inverser l'endomètre néoplasique. La dose dépend probablement de l'IMC et de la tumeur du patient. Seules les femmes présentant des adénocarcinomes endométrioïdes de grade 1 et une maladie cliniquement perçue comme confinée à l'endomètre avec la meilleure modalité radiologique disponible devraient être envisagées pour ce traitement. Des études ont suggéré que la complexité architecturale histologique et un IMC élevé sont des prédicteurs de l'échec du traitement (Duska, 2018).

5.1.4. Chimiothérapie

La chimiothérapie pour le cancer de l'endomètre a évolué au cours des quatre dernières décennies. Elle joue un rôle dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé et récurrent. Les agents ayant une activité antitumorale établie comprennent la doxorubicine, le cisplatine et le paclitaxel.

Chimiothérapie de première intention

Une association de paclitaxel avec le carboplatine analogue du cisplatine est actuellement le schéma le plus couramment utilisé pour le traitement de première intention de la maladie métastatique. Des questions subsistent sur la contribution de ces schémas thérapeutiques dans des contextes adjuvants, sur le rôle de la pharmacothérapie au-delà des traitements de première intention et sur l'intégration d'agents ciblés (Musa, 2018). Les efforts récents se sont concentrés sur l'ajout d'autres agents d'intérêt comme la metformine, le temsirolimus et le bevacizumab (Belhaddad, 2019).

Chimiothérapie de deuxième intention

Il y a très peu d'essais randomisés de chimiothérapie en deuxième intention en phase II (Thigpen et al, 2004) ou III (McMeekin et al, 2015). La plupart des résultats proviennent d'essais de phase II non randomisés, mais parfois randomisés pour l'ixabépilone (Dizon et al, 2009), l'etoposide (VP-16) (Rose et al, 1996), le paclitaxel (Lincoln et al, 2003), l'oxaliplatine (Fracasso et al, 2006), doxorubicin, cisplatine, ifosfamide, methotrexate, topotecan, vinblastine et vincristine (Musa, 2018). Les taux de réponse ont toujours été assez faibles. L'ixabépilone, un analogue synthétique de l'épothilone B, a été jugé suffisamment prometteur en phase II (Fracasso et al, 2006)

5.1.5. La thérapie ciblée

Dans le cancer de l'endomètre, de nombreux essais portant sur des inhibiteurs de mTOR à agent unique rapportent des patients occasionnels avec un bénéfice prolongé. Plusieurs études n'ont montré aucune association entre les altérations PTEN de la tumeur ou les mutations de PI3KCA et le bénéfice clinique des inhibiteurs de mTOR (Pant et al, 2012). Une étude montre l'effet de l'association d'évérolimus et de létrozole avec un taux de réponse global de 32%. Aucune toxicité significative n'est signalée. L'histologie séreuse était le facteur prédictif le plus puissant de la non-réponse. Il a été observé que les patients recevant de la metformine présentaient un taux de réponse accru au traitement (Belhaddad, 2019).

Les agents antiangiogéniques ont toujours produit un taux de réponse modeste dans le cancer de l'endomètre. Cependant, Kandoth et al (2013) ont observé des toxicités, y

compris des fistules gastro-intestinales et vaginales, des perforations intestinales et de la thromboembolie veineuse et ont été classées indésirables.

Il existe actuellement un essai de carboplatine/paclitaxel avec ou sans trastuzumab ciblant le cancer de l'endomètre séreux avec surexpression ou amplification de HER2 (Konecny et al, 2009).

De nouvelles approches d'immunothérapie basées sur des points de contrôle immunitaires des anticorps dans les tumeurs hypermutées et ultramutées et l'administration de médicaments spécifiques aux tumeurs; des inhibiteurs de petites molécules contre les voies PI3K, AKT ou mTOR; des agents anti-angiogéniques et cytotoxiques nouveaux tels que les épothilones contre le MSS et un nombre de copies biologiquement agressif élevé, les tumeurs endométriales de type séreux sont parmi les développements les plus prometteurs de cette maladie (Black et al, 2018).

5.2. Management de la fertilité

L'infertilité est également une caractéristique des femmes de moins de 40 ans atteintes d'un cancer de l'endomètre, contrairement à leurs homologues ménopausées, qui sont souvent qualifiées de (fertiles). Dans une série comportant 11 patients, (12%) ont été diagnostiqués avec un cancer de l'endomètre accidentellement lors de l'évaluation de l'infertilité (Duska et al, 2001). Une vaste étude menée en Corée a signalé un taux d'infertilité de 38,3%, ce qui était supérieur à celui de la population générale (10 à 15%) (Park et al, 2013). Il est probable que dans un bon nombre de ces cas, l'infertilité soit le résultat d'une anovulation, associée à des taux élevés d'œstrogènes circulants sans opposition. Malheureusement, toutes les données sont rétrospectives et limitent souvent l'obtention d'informations hormonales sur les patients à moins qu'elles ne soient spécifiquement documentées dans le dossier du patient (Belhaddad, 2019).

Le traitement de la tumeur ovarienne doit inclure une dilatation et un curetage (D&C) pour exclure une néoplasie endométriale sous-jacente. La possibilité d'un adénocarcinome endométrioïde sous-jacent de grade 1 (ou supérieur) doit être prise en compte lors du traitement de l'hyperplasie atypique complexe (CAH) avec des hormones dans le but de préserver la fertilité.

Des précautions doivent être prises pour exclure le carcinome comme une possibilité, soit via D&C (comme un standard), examen de diapositives par un pathologiste expert, ou les deux lors de l'examen du traitement avec des hormones et la conservation de l'utérus.

Le nombre de femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre qui souhaitent préserver leur fertilité continuera d'augmenter. Des essais prospectifs sont en cours, visant à établir un

médicament standard. Afin d'établir une nouvelle norme de soins dans ce cadre, nous avons besoin d'une meilleure compréhension au niveau moléculaire et génétique du mécanisme des différentes formulations de progestérone sur le cancer de l'endomètre au niveau des isoformes PR (Duska et al, 2018).

Partie

Expérimentale

1. Matériel et méthodes

1.1. Type, période, et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, analytique et descriptive, réalisée sur les patientes atteintes de tumeurs de l'utérus dont la prise en charge a été faite au niveau d'une clinique Privée à Alger durant une période de 8 ans allant de Janvier 2012 à Décembre 2019.

Au cours de la période du stage (comprise entre le 20/03/2020 et le 30/08/2020) et au sein de cette structure, nous avons profité de réaliser deux techniques histologiques (HE et IHC) sur quelques pièces de biopsie prélevées en 2019 chez des femmes atteintes de tumeurs utérines malignes.

1.2. Patients inclus dans l'étude

Dans ce présent travail, les sujets inclus comportaient toutes les femmes diagnostiquées porteuses de tumeur utérine par confirmation anatomopathologique et dont la prise en charge a été faite au niveau du même Clinique.

A noter que les dossiers incomplets, manquant des données importantes ont été exclus de l'étude. Pour cette raison, nous nous sommes intéressés à l'étude des tumeurs utérines malignes (TUM) dont toutes les informations ont été disponibles.

1.3. Collection des données

A partir des registres de suivi des patients, le recueil des données a été possible grâce à l'élaboration d'une fiche d'exploitation comportant les éléments épidémiologiques suivants :

- Critères personnels : avec notamment l'identité des patientes, l'âge, statut marital, et région ;
- Critères cliniques : principalement le motif de consultation (circonstance de découverte), antécédents pathologiques individuels et/ou familiaux ; résultats de l'étude clinique et paraclinique (notamment l'histopathologie) et les bilans d'extension (Annexe 1).

1.4. Etude histopathologique

L'étude histopathologique a été réalisée au niveau du laboratoire de la clinique. Nous avons effectué deux techniques : la technique histologique traditionnelle, Hémalum & Eosine (HE) et l'immunohistochimie.

a. Mode de prélèvement

Des fragments de TUM de 1cm de long et de 1cm de large ont été coupés à l'aide de bistouri, tout en s'assurant que les différentes couches des parois y figurent.

b. Technique histologique classique

Afin d'arriver à monter une lame histologique observable au microscope, les fragments prélevés doivent subir un traitement selon la technique histologique classique. Cette technique consiste en une : fixation, déshydratation, enrobage en paraffine, microtomie, coloration à l'Hémalun-Eosine et observation au microscope optique. Ces étapes sont bien décrites en annexe 2.

Dans les parois utérines, nous avons cherché :

- ✓ L'aspect de l'épithélium luminal ;
- ✓ La morphologie glandulaire ;
- ✓ L'existence des changements vasculaires, des hémorragies, des foyers de nécrose, et des atypies cellulaires au niveau du stroma.

c. L'immunohistochimie

Dans la plupart des cas de TUM, l'étude immunohistochimique est indispensable afin de pouvoir typer la tumeur en demandant un panel d'anticorps, les principaux marqueurs utilisés sont : Ac anti Ki67, Ac anti-CA125, Ac anti-Récepteurs hormonaux (œstrogènes, progestérone) (Source : DAKO, Danemark, 2011).

Chaque anticorps a été essayé sur 3 fragments de la même TUM au minimum. La méthode streptavidine-biotine peroxydase standard a été appliquée telle était décrite précédemment (Caulet-Mogendre, 1999). Cette méthode consiste en une série d'étapes qui viennent d'être élucidées.

❑ **Principe :** L'IHC est une technique qui permet la détection au niveau des cellules ou des tissus d'un antigène protéique qu'il soit cytoplasmique, membranaire ou nucléaire, spécifique pour un type ou une fonction cellulaire, par visualisation d'un complexe antigène anticorps à l'aide d'un marqueur coloré (fluorescent ou enzymatique) (Caulet-Mogendre, 1999).

❑ **Etapes de la technique :**

- Déparaffinage : les lames sont déparaffinées dans quatre bains successifs de xylène (4 fois pendant 5 minutes) puis réhydratées dans deux bains successifs d'acétone (2 fois pendant 5 minutes) et dans de l'eau distillée.
- Démasquage antigénique : afin de restaurer l'antigénicité de certains des épitopes et enlever l'excès du formol, nous avons utilisé la technique de démasquage antigénique classique à l'aide d'un four à micro-ondes. En fait, 02 passages (de 40 mn chacun) avec une température de 95°C et 98°C, respectivement, sont effectués avec des PH différents (PH 9 et 6, respectivement). Puis, les lames sont refroidies pendant 30 minutes à température ambiante et rincées à l'eau distillée.
- Cerclage des coupes au stylo DakoPen (Dako SA, Trappes, France).
- Inhibition de la peroxydase endogène: l'activité peroxydase endogène est inhibée pour faciliter la pénétration de l'AC par incubation des coupes dans une solution de méthanol à 1% de peroxyde d'hydrogène (30 Volumes) pendant 30 minutes. Ce mélange a été préparé au moment de l'utilisation.
- Equilibration de l'osmolarité dans du Tampon Phosphate Salin (PBS) dilué au 1/10ème avec 0.2 g de lait écrémé en poudre à dilution instantanée avec deux gouttes de Tween 20 par litre (P7949, Sigma-Aldrich, St Quentin Fallavier, France).
- Blocage de la fixation non spécifique des anticorps: sérum normal de chèvre dilué au 1/5ème dans du PBS dilué au 1/10ème pendant 20 minutes.
- Anticorps primaires: les anticorps primaires sont appliqués aux dilutions indiquées dans la fiche technique du produit pendant 1 heure. Ensuite, on effectue quatre rinçages de 5 minutes avec du PBS.
- Anticorps secondaire est appliqué pendant 30 minutes. Puis, on rince trois fois pendant 5 minutes dans du PBS.
- Application du complexe streptavidine-biotine-peroxydase (K0492, Dako, France) dilué au 1/100ème dans du PBS albuminé pendant 30 minutes. Puis, on rince trois fois, 5 minutes dans du PBS.
- Révélation de l'activité peroxydase par application du chromogène 3,3'-diaminobenzidine tétrahydrochloride pendant 15 à 20 minutes (M-4293, Sigma-Aldrich, France). Puis, on rince à l'eau courante. Ce chromogène est oxydé par la peroxydase et donne un précipité brun insoluble dans l'eau et les solvants organiques.
- Contre-coloration avec l'Hématoxiline de Harris (1.09253.0500, Merck, France), pendant 15 secondes. Les noyaux bleussent à l'eau courante pendant 5 minutes, puis, déshydratation.

- Montage avec lamelles dans un baume synthétique (Micromount mounting medium, Labonord, France). Toutes les incubations sont effectuées à température ambiante.

A noter que dans le but de démontrer si le marquage positif observé est spécifique, différents contrôles négatifs sont réalisés pour chaque prélèvement en remplaçant l'anticorps primaire par le sérum normal de souris ou de lapin (les contrôles négatifs sont fournis par DAKO, Danemark).

□ Analyse des images :

La lecture et l'interprétation des lames ont été faites au niveau du laboratoire d'anatomopathologie de la clinique. Les images ont été prises par un appareil photo numérique (Leica EC3, Singapore) doté d'une haute résolution 3.1 mégapixels et d'un zoom optique 0.55x, monté sur un microscope optique conventionnel (Leica Microsystems, DM 1000, Suisse). La EC3 se connecte facilement à tous les ordinateurs munis d'un port USB2, ce qui permet le réglage et la mise au point d'images sur l'écran d'ordinateur. Brièvement, les surfaces nucléaires positives (le produit de réaction brun) ont été mesurées et exprimées par rapport (%) à la surface totale des noyaux de cellules (brun + bleu hématoxyline).

A partir des lames traitées par immunohistochimie ont été notés :

- la distribution cellulaire du marquage (cytoplasmique et/ou nucléaire) ;

- la proportion de cellules marquées (estimation semi-quantitative) :

Marquage + => < 10% cellules positives ;

Marquage ++ => > 10% mais < 50% cellules positives;

Marquage +++ => 50% cellules positives mais < 90% cellules positives

Marquage ++++ => 90% cellules positives;

Marquage - => aucune cellule positive.

1.5. Analyse des résultats

L'analyse statistique a été conduite par le logiciel ; XLSTAT version 2016.02.28451. Le seuil d'erreur retenu est de 5%. Le test de l'écart réduit Z bilatérale a été proposé dans l'étude, afin de comparer entre les pourcentages observés notamment à l'examen gynécologique par échographie ainsi que l'hystéroscopie. Le test Z «écart réduit» est dit, paramétrique car il suppose que les échantillons sont distribués suivant des lois normales, ainsi dans notre étude nous avons un échantillon supérieure à 30 individus ce qui implique, que nos variables suivent la loi normale. Le test de khi2 «tableau de

contingence » a été utilisé pour comparer ente les effectifs des différents types de tumeur constatés ainsi que les autres paramètres étudiés.

2. Résultats et discussion

2.1. Nombre total des tumeurs utérines malignes

D'après la figure suivante, on a noté 56 cas de tumeur utérine maligne sur une période de 8 ans de janvier 2012 à décembre 2019. On a noté une moyenne de 7 patientes/année, avec un pic enregistré en 2019 avec 15 patientes ($P < 0.05$).

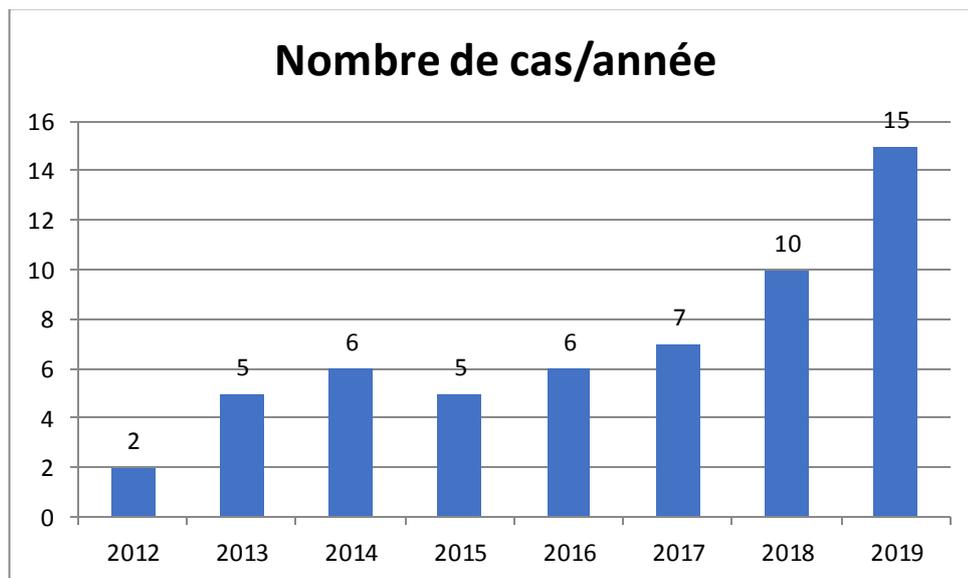


Figure 7. Nombre total des tumeurs utérines malignes par année

A travers le monde, les données des études épidémiologiques descriptives des cancers de l'utérus suggèrent qu'actuellement, il existe 319500 nouveaux cas incidents diagnostiqués par an, ainsi que 76000 décès par an (Weiss et al, 1976). Les incidences varient d'un pays à l'autre et varient substantiellement selon les pays. Elles sont les plus élevées en Amérique du Nord (23.6/100 000 habitantes) et en Europe notamment la France (14.7/100 000 habitantes) par rapport aux autres parts du monde. Cela peut être expliqué par le mode de vie dans ces pays industrialisés (régime alimentaire, prise de médicaments et culture de vie conjugale différente et non saine) (El Harrak, 2016).

D'une manière plus spécifique, l'augmentation de l'incidence des TUM en Algérie pourrait être liée à une plus grande prévalence de l'obésité et des pathologies métaboliques, en plus de l'avancement de l'âge de la première parité (Sheikh et al, 2014).

2.2. Fréquence par rapport aux autres tumeurs notées au niveau de la clinique

La figure 8 présente la répartition des TUM par rapport aux autres types de cancer de tout le corps notés chez les femmes.

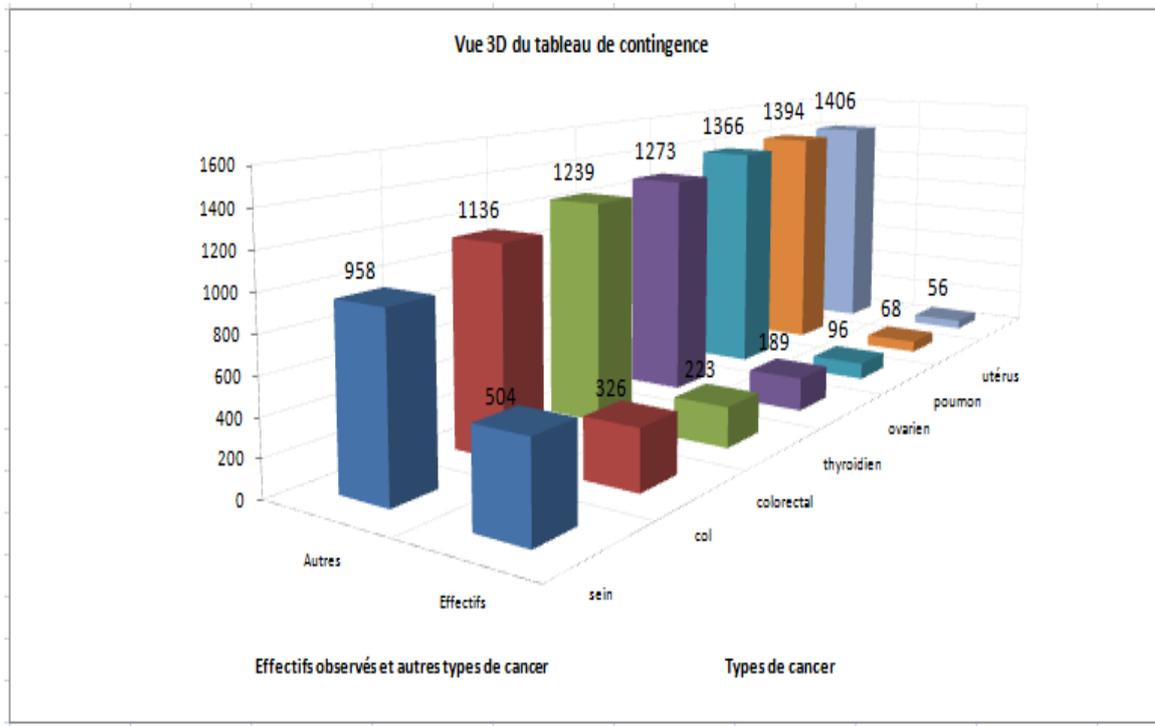


Figure 8. Répartition des TUM par rapport aux autres cancers

Dans cette étude et en comparaison avec les autres cancers, le cancer de l'utérus était le 7^{ème} cancer de la femme après le cancer du sein, du col, colorectal, thyroïdien, ovarien, et le cancer du poumon ($\chi^2=879$, $P<0.0001$). Ce résultat est proche de celui rapporté par GLOBOCAN (2018) dans la région du Grand Maghreb, notamment le Maroc et l'Algérie.

2.3. Fréquence par rapport aux autres tumeurs gynécologiques notées à la clinique

D'après la figure suivante, Le cancer de l'utérus était le 4^{ème} cancer (5.7%) après le cancer du sein (51.32%), du col (33.2%), et celui de l'ovaire (9.77) ($p<0.0001$). Notre résultat est en accord avec les données bibliographiques dans les différents pays du monde (Cook et al, 2006 ; Rahib et al, 2014) et rejoint aussi ce qui a été noté dans les pays voisins. Cependant, il faut signaler que le Maroc et la Tunisie notent plus de cas de TUM (3.5/100 000 habitantes et 3.1/100 000 habitantes, respectivement) par rapport à notre pays (2.3/100 000 habitantes).

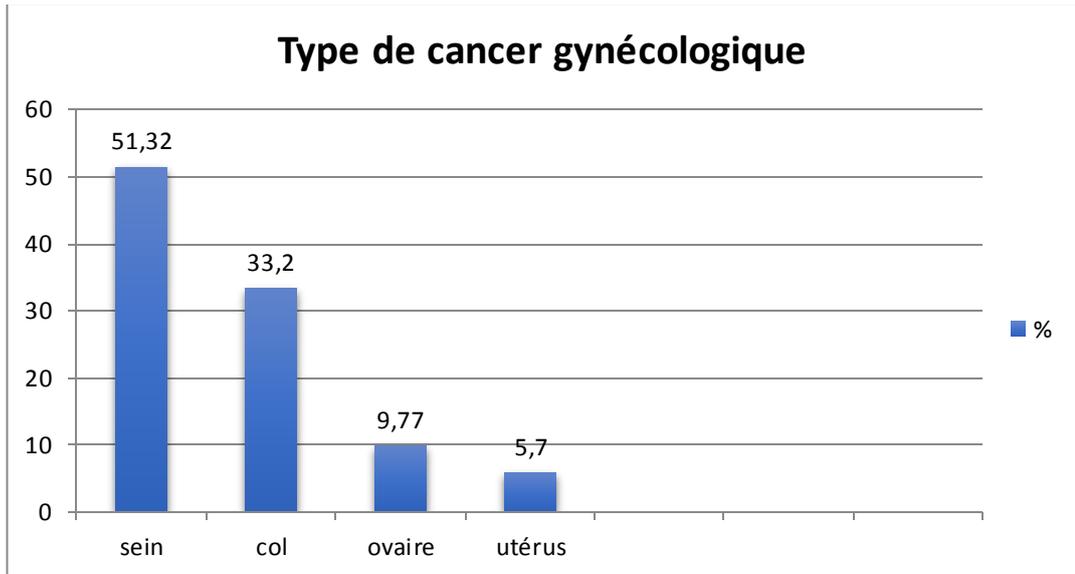


Figure 9. Répartition des TUM par rapport aux autres cancers gynécologiques

2.3. Age et statut hormonal

La figure suivante montre la tranche d'âge des femmes atteintes par les TUM.

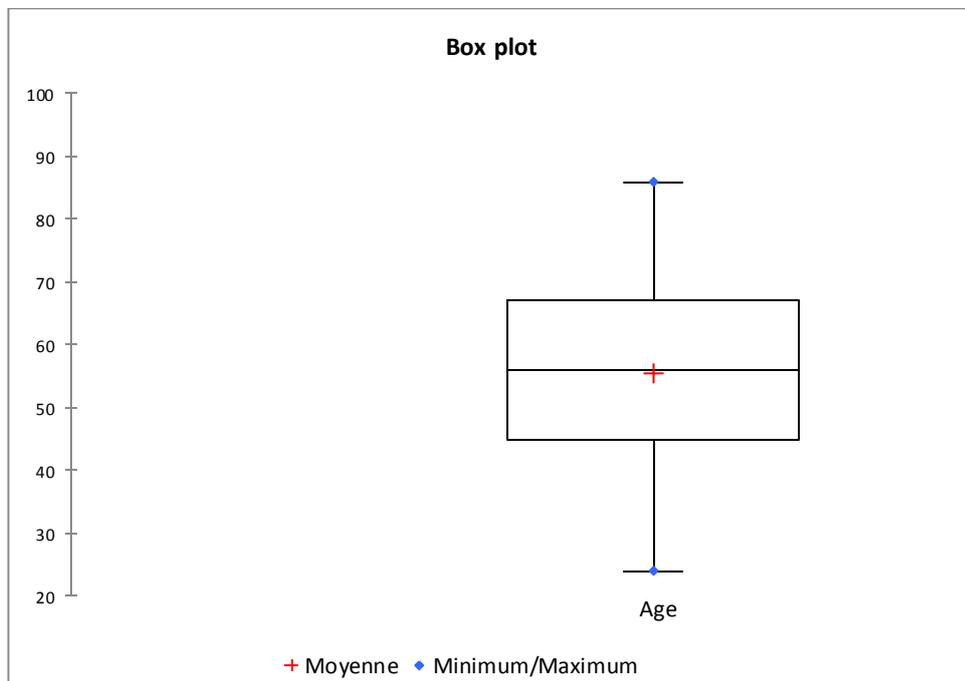


Figure 10. Age des femmes atteintes de TUM

D'après les résultats de la figure 10, l'âge moyen des femmes atteintes du TUM était de 55 ans avec des extrêmes allant de 28 à 85 ans. La tranche d'âge la plus fréquemment atteinte se situait entre 45 et 65 ans avec 39 cas soit 69.64% des cas. Ce résultat rejoint les

données de la bibliographie qui ont rapporté que plus de 90% des cas de TUM surviennent chez les femmes de plus de 50 ans. Cependant, 4% des femmes atteintes d'une TUM ont moins de 40 ans (Lee et al, 2007) et beaucoup d'entre elles souhaitent toujours conserver leur fertilité (Blair et Casas, 2009 ; Gemmell et al, 2017 ; Belhaddad, 2019).

En effet, chez les femmes non ménopausées, l'expression cyclique des œstrogènes par les ovaires favorise la prolifération de l'endomètre (DeFronzo et al, 2015 ; Felix et al, 2017). Après la ménopause, les tissus périphériques, en particulier les tissus adipeux, deviennent le site principal de la synthèse des œstrogènes (Nead et al, 2015 ; Felix et al, 2017). Les adipocytes, les pré-adipocytes et des cellules souches mésenchymateuses à l'intérieur des tissus adipeux sont la principale source d'aromatase, l'enzyme responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes et par conséquent favorise la prolifération de l'endomètre chez la femme après la ménopause (Blakemore et Naftolin 2016). De plus, les niveaux de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) diminuent avec l'augmentation de l'adiposité, ce qui augmente le pool d'œstrogènes bioactifs, même en l'absence de synthèse de novo d'œstrogènes (Vicennati et al, 2015).

2.5. Délai diagnostic

D'après les résultats de notre enquête, la plupart des patientes ont consulté dans un délai supérieur à 1 an à partir du début de la symptomatologie clinique (53.57%). 26.78% ont consulté entre 6 mois et 1 an et uniquement 19.64% dans un délai inférieur à 6 mois ($p < 0.0001$) (Figure 11).

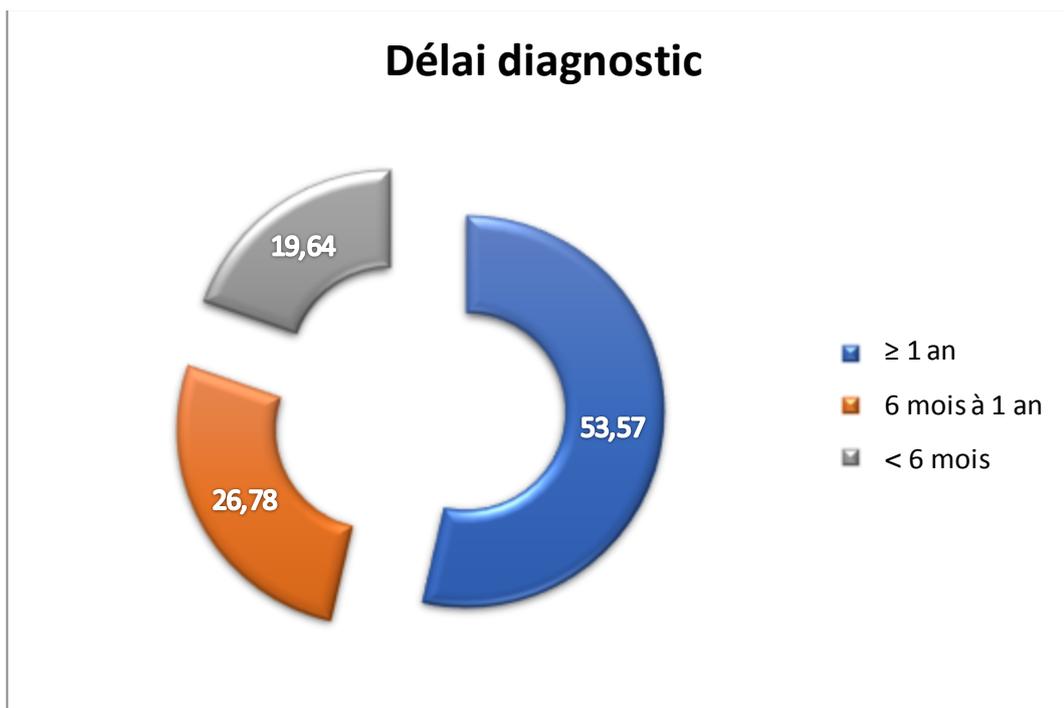


Figure 11. Répartition des femmes atteintes de TUM selon le délai diagnostic.

Cette différence peut être attribuée au niveau d’instruction des patientes. En fait, les femmes instruites sont conscientes des symptômes de la maladie et, par conséquent, elles reçoivent un diagnostic précoce, ont un meilleur accès aux soins médicaux et ont donc un taux de mortalité plus faible. Tandis que les femmes non instruites, consultent tardivement et connaissent par la suite un retard de prise en charge (Hicks et al, 1998). Bien que des études ont montré que les femmes instruites utilisaient généralement le remplacement des œstrogènes, la contraception et ont tendance à avoir une parité inférieure, par rapport aux femmes non instruites. Cela peut exposer les femmes instruites à un risque de TUM.

Notre résultat diffère de ce qui a été rapporté par d’autres auteurs qui ont noté que la majorité des TUM sont diagnostiquées précocement (80% au stade I), avec des taux de survie à cinq ans supérieurs à 95% (en absence d’une invasion locorégionale) (Gemmell et al, 2017). Cette différence peut être liée à la divergence des cultures d’un pays à l’autre.

2.6. Historique

2.6.1. Antécédents Gynéco-obstétricaux

a. Age de ménarche

L'âge moyen de ménarche était de 12 ans et demi avec des extrêmes allant de 10 ans à 19 ans. Le pic se situait entre 11 ans et 12 ans avec un pourcentage de 60 %. Les résultats sont résumés dans la figure suivante.

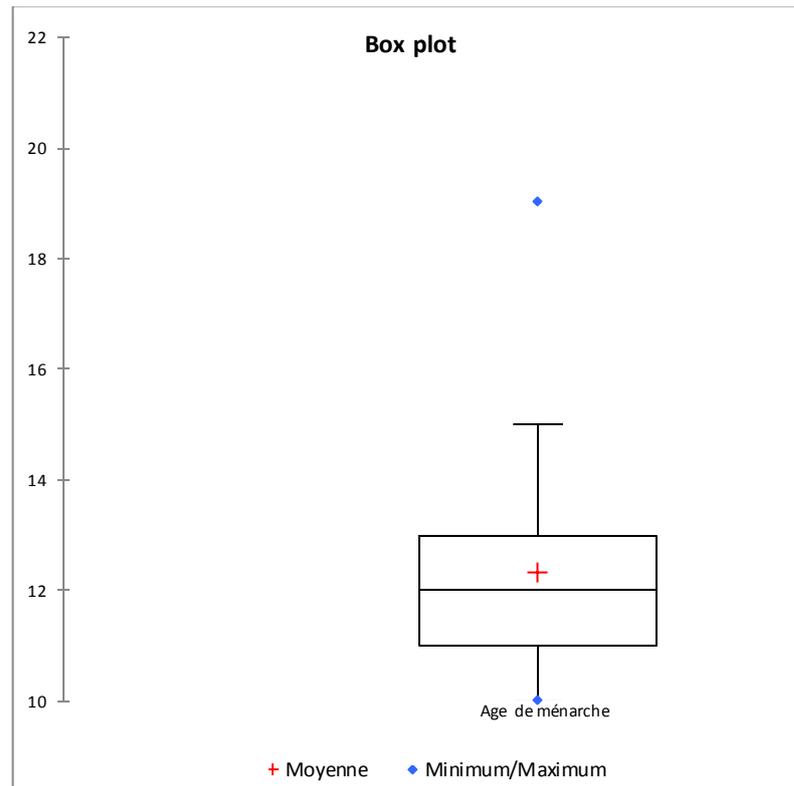


Figure 12. Répartition des femmes atteintes de TUM selon l'âge de ménarche

L'âge précoce de la ménarche (Fujita et al, 2008 ; Rice, 2010) et la ménopause tardive (Brinton et al, 1998 ; Wernli et al, 2006) sont associés à un risque accru de TUM et l'inverse est vrai (Zucchetto et al, 2009). En effet, ces femmes ont un nombre de cycles menstruels accru par rapport aux autres, et donc une exposition aux œstrogènes plus importante (Dossus et al, 2006). De plus, la ménarche précoce augmente jusqu'à 9 fois le risque de TUM, par rapport aux femmes dont la ménarche ne survient qu'à l'âge de 15 ans ou plus (Brinton et al, 1992). De même, le risque de survenue de TUM augmentait de plus de 67% chez les femmes ayant eu une ménopause entre 50 et 54 ans, comparé à celles ménopausées avant 45 ans. Le risque augmente et atteint 79% lorsque la ménopause survient après l'âge de 55 ans (Reis et al, 2009).

b. Nombre de parité

Dans cette présente étude, un grand nombre des femmes avec des TUM étaient des paucipares (41.07%) dont la parité moyenne était de 2 (Figure 13). On a noté des extrêmes allant de 0 à 6 enfants. 37.3% des patientes étaient des multipares, 21.43% étaient des nullipares, et 23.21% des primipares.

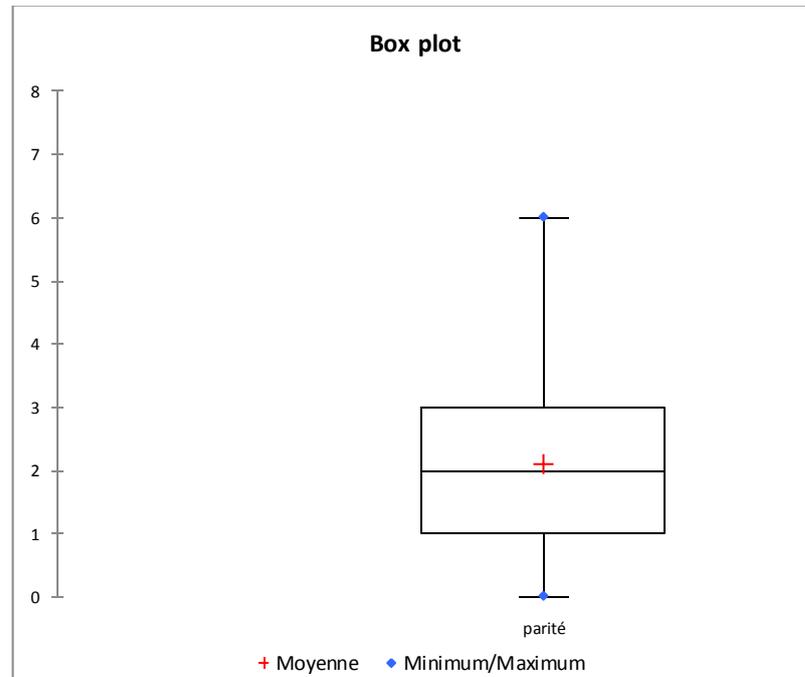


Figure 13. Répartition des femmes atteintes de TUM selon la parité

En Algérie, l'avancement de l'âge de mariage, et par la suite l'âge de la première parité, l'utilisation de plus en plus large des moyens contraceptifs, les problèmes d'infertilité, et les conditions socio-économiques peuvent expliquer ces résultats. En effet, une parité plus basse et / ou une nulliparité augmenteraient jusqu'à quatre fois plus le risque de TUM, tandis que la multiparité diminuerait ce risque jusqu'à 70% (Collinet et al, 2008 ; ACS, 2018). De plus, toute naissance supplémentaire (après la naissance du deuxième enfant) diminuerait de 10% le risque de développer la pathologie pour chaque nouvel enfant. (Wernli et al, 2006) Cela est dû au fait que la parité entraîne une modification de l'équilibre hormonal entraînant une augmentation de la progestérone et une diminution de la quantité d'œstrogènes, ce qui supprime l'activité mitotique et proliférative de l'endomètre. L'excrétion du tissu endométrial pendant l'accouchement pourrait être la raison de l'élimination des cellules initiées ou précancéreuses (Ali, 2013 ; Troisi et al, 2018).

c. Autres antécédents gynéco-obstétricaux

Dans ce travail, plus de la moitié des patientes ont souffert d'infertilité (57.14%). 21.43% ont subi un avortement, 17.86% et 5.36% étaient suivies pour syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et cancer du sein sous radiothérapie et hormonothérapie au Tamoxifène, respectivement; et avec le même pourcentage, 7.14% avaient des polypes ou fibrome ($p < 0.05$) (Figure 14).

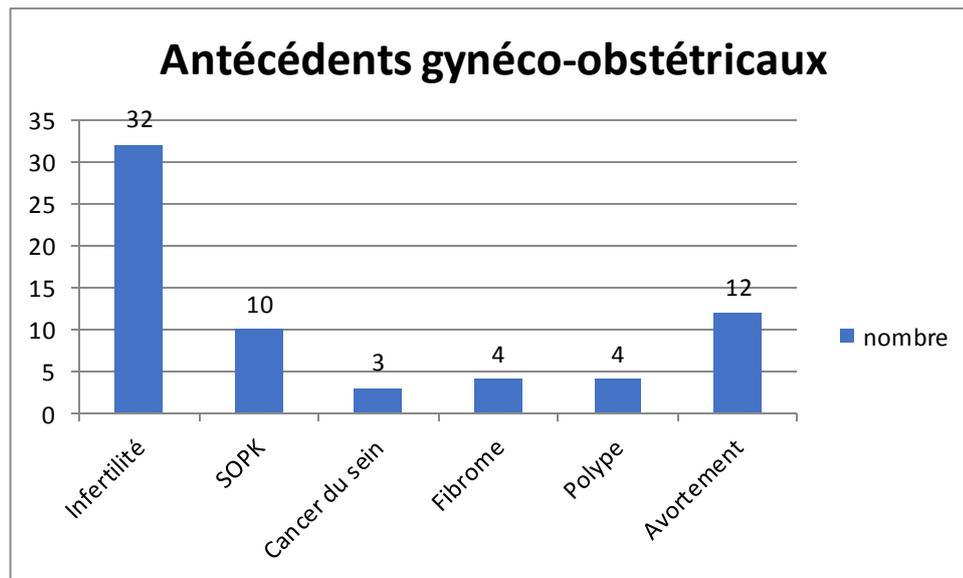


Figure 14. Répartition des femmes atteintes de TUM selon les antécédents gynécologiques

Il est bien connu que l'infertilité est un facteur de risque classique de la TUM. La majorité des jeunes patients atteints (<40 ans) souffrent d'anovulation chronique (Evans-Metcalf et al, 1998 ; Uharček et al, 2008) associée avec la présence des taux élevés d'œstrogènes dans le sérum, ce qui constitue une raison suffisante pour augmenter le risque de TUM (Evans-Metcalf et al, 1998).

Ainsi, les femmes atteintes du SOPK ou de tumeurs ovariennes (notamment la TCG) sécrétant des œstrogènes sont plus susceptibles d'avoir une TUM (Elliott et al, 2001 ; Pillay et al, 2006). L'anovulation ou l'oligo-ovulation associée au SOPK chez les femmes non ménopausées entraîne un endomètre exposé de manière chronique à l'œstradiol. En fin de compte, cela provoque une prolifération et peut éventuellement conduire à des changements néoplasiques (Kulie et al, 2011).

De même, les patientes ayant des antécédents de cancer du sein invasif ont un risque plus élevé de développer une TUM par la suite. Le risque élevé chez ces patientes est dû

en plus du traitement au tamoxifène, aux facteurs étiologiques communs tels que la susceptibilité génétique et au traitement hormonal substitutif (Bats et al, 2017). Il faut noter que ce risque diffère selon le statut ménopausique : les femmes préménopausées traitées au tamoxifène ne présentent aucun risque accru de TUM, alors que ce risque est de 4.0 chez les femmes ménopausées (Lafranconi et al, 2017).

2.6.2. Médicaux

Les antécédents médicaux les plus souvent retrouvés étaient l'obésité dans 41.07% des cas, l'HTA dans 32.14% des cas et le diabète dans 35.71% des cas. D'autres tares étaient parfois associées comme la présence d'une cardiopathie dans 3.57% des cas, une pathologie thyroïdienne dans 26.78% de ces cas ($p < 0.05$) (Figure 15).

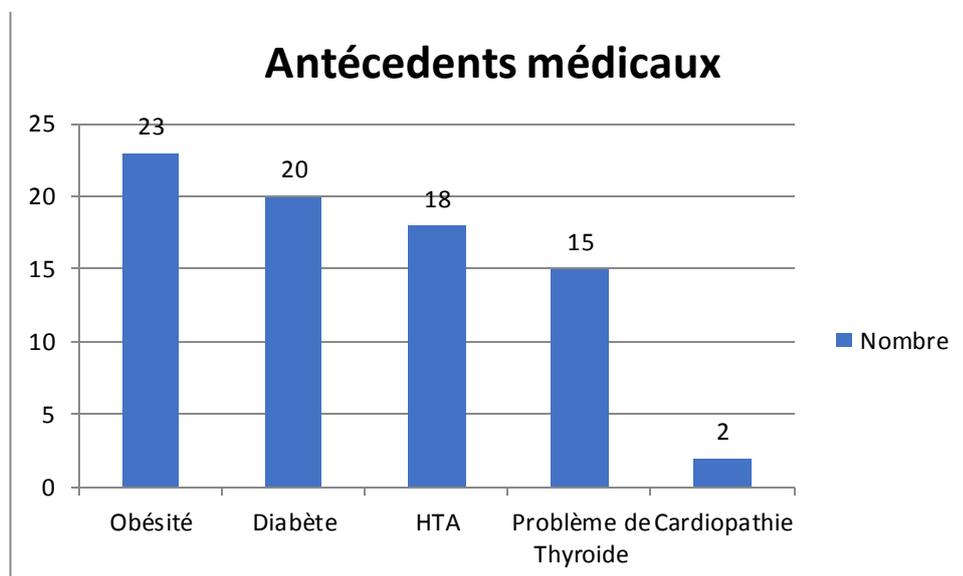


Figure 15. Répartition des femmes atteintes de TUM selon les antécédents médicaux

L'obésité contribue à l'augmentation du risque de TUM en phase post-ménopausique par divers mécanismes. Une adiposité accrue augmente l'activité de l'aromatase, ce qui conduit à la conversion des androgènes en œstrogènes, afin de promouvoir directement la prolifération de l'endomètre et la transcription des gènes proprolifératifs. De plus, l'inflammation chronique associée à l'adiposité viscérale est médiée par les adipokines proinflammatoires et conduit à une hyperinsulinémie, à une augmentation du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF1) et à une hyperglycémie, qui alimentent la prolifération de l'endomètre. Une diminution concomitante des cytokines anti-inflammatoires est également observée. L'inflammation et une augmentation des métabolites d'œstrogènes contribuent également aux dommages de l'ADN et à l'instabilité

génétique (Bendifallah, 2017). Il faut noter aussi qu'un nombre considérable de preuves montre qu'un excès de poids corporel est associé non seulement à des risques de développer un cancer du corps de l'utérus (endomètre) mais aussi celui de l'ovaire (ACS, 2018).

Les mécanismes biologiques pouvant expliquer la relation cause à effet de l'hypertension artérielle sur le risque de cancer de l'endomètre ne sont pas clairs à l'heure actuelle. Il a été suggéré qu'une hypertension à long terme pourrait conduire à une sénescence cellulaire et à une inhibition de l'apoptose (Hamet, 1997). Il a également été suggéré que les médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension pourraient augmenter le risque de cancer.

La résistance à l'insuline et l'élévation du peptide C, marqueur de la libération d'insuline, augmentent le risque de TUM (Gunter et al, 2008). Les études ont montré que le risque de TUM était plus de deux fois plus élevé chez les femmes atteintes de diabète (Perez-Lopez et al, 2017). De multiples mécanismes plausibles pour expliquer cette observation. Tout d'abord, l'insuline diminue les niveaux de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) en inhibant sa production dans le foie (Maggino et al, 1993). Comme la SHBG se lie généralement aux œstrogènes et à d'autres hormones sexuelles, des niveaux plus bas de SHBG entraînent une augmentation des œstrogènes biodisponibles (Kazer, 1995). Par conséquent, il a été observé que les femmes diabétiques ménopausées présentaient des taux d'œstrogènes urinaires supérieurs à ceux des femmes non diabétiques ménopausées, indépendamment de leur poids corporel (Quinn et al, 1981).

2.6.3. Antécédents familiaux

Les histoires de famille avec les cancers sont répertoriées comme suit :

- 3 antécédents de cancer du sein chez une sœur ;
- 5 antécédents de TUM chez la mère.

Dans ce contexte, on retrouve environ deux fois plus de risques de TUM chez les femmes ayant un antécédent familial de la pathologie chez un parent au premier degré. On note aussi que le risque de TUM est d'environ 17% chez les femmes ayant un membre de la famille au premier degré atteint de cancer colorectal. Ces associations indiquent l'existence de facteurs génétiques dans la TUM (Win et al, 2015). Certaines études ont rapporté que l'association entre antécédents familiaux et risque de TUM était plus fort si

plusieurs membres de la famille sont touchés (Bharati et al, 2014) et si les membres affectés sont plus proches (Seger et al, 2015).

2.7. Examen clinique

2.7.1. Circonstances de découverte

Les métrorragies étaient le motif de consultation le plus fréquent (89.28 %); ces métrorragies étaient associées à des leucorrhées dans 44.64 % des cas. 48 patientes se plaignaient de douleur pelvienne soit 85.71% et 10 patientes se présentaient pour masse pelvienne soit un taux de 17.86%. Notant aussi que chez 16.07% des patientes, l'état général était altéré ($p < 0.05$) (Figure 16).

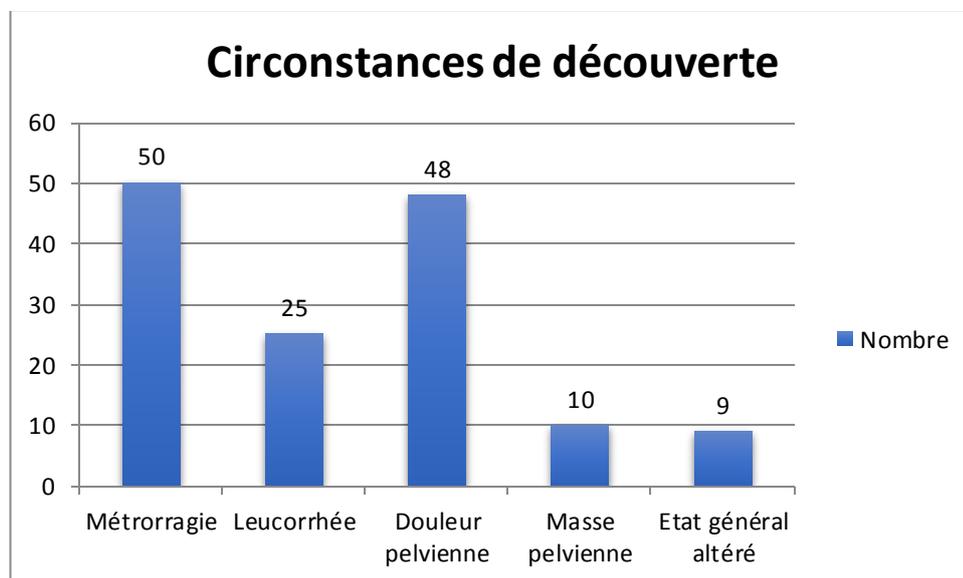


Figure 16. Circonstances de découverte des TUM

La richesse de la symptomatologie clinique dans cette étude peut traduire le stade avancé des patientes au moment du diagnostic. Il faut signaler que l'hémorragie, si elle survient au cours des années précédant la ménopause complète, risque d'être confondue avec des pertes sanguines fonctionnelles iatrogènes ou organo-fonctionnelles, ce qui a pour effet de retarder les investigations nécessaires à la découverte de la TUM pré-ménopausique (Belhaddad, 2019).

2.7.2. Examen gynécologique

a. L'échographie

Les avantages de l'examen échographique sont une large disponibilité, un faible coût, un temps d'examen court, la non invasivité incluant l'absence de rayonnement ionisant, ni de produit de contraste (Lemercier et al, 2000).

Elle a été pratiquée chez toutes les patientes par voie sus-pubienne puis par voie endovaginale (pour les patientes mariées). Elle était pathologique dans 100% des cas. Elle a montré un épaissement endométrial et une infiltration du myomètre. En effet, chez les femmes ayant des saignements post-ménopausiques, une simple mesure de l'épaisseur de l'endomètre peut discriminer de manière fiable les femmes présentant un risque faible ou élevé de TUM ; une épaisseur de l'endomètre inférieure ou égale à 4 mm diminuent de 1 à 10 le risque de la pathologie chez la femme non utilisatrices d'hormonothérapie substitutive (Ferrazzi et al, 1997 ; Van den Bosch et al, 2007). Les études affirment que la reproductibilité de la mesure de l'épaisseur de l'endomètre par échographie transvaginale s'est avérée très précise dans les études portant sur des femmes présentant des saignements post-ménopausiques pour des examinateurs expérimentés (Epstein et Blomqvist, 2014). Néanmoins, elle est examinateur-dépendante. De plus, l'obésité affecte aussi la qualité de l'image. En effet, la graisse intra-abdominale, place souvent l'utérus dans une position verticale, ce qui rend la visualisation de l'endomètre plus difficile. (Lemercier et al, 2000).

b. Hystéroskopie

Dans notre série, l'hystéroskopie a été réalisé chez 22 de nos patientes soit 39.28 %, sous anesthésie générale tandis que 61% des cas ne l'ont pas fait ($p < 0.05$) (Figure 17). D'une manière générale, elle a montré des images suspectes ayant nécessité d'être complétées par des biopsies.

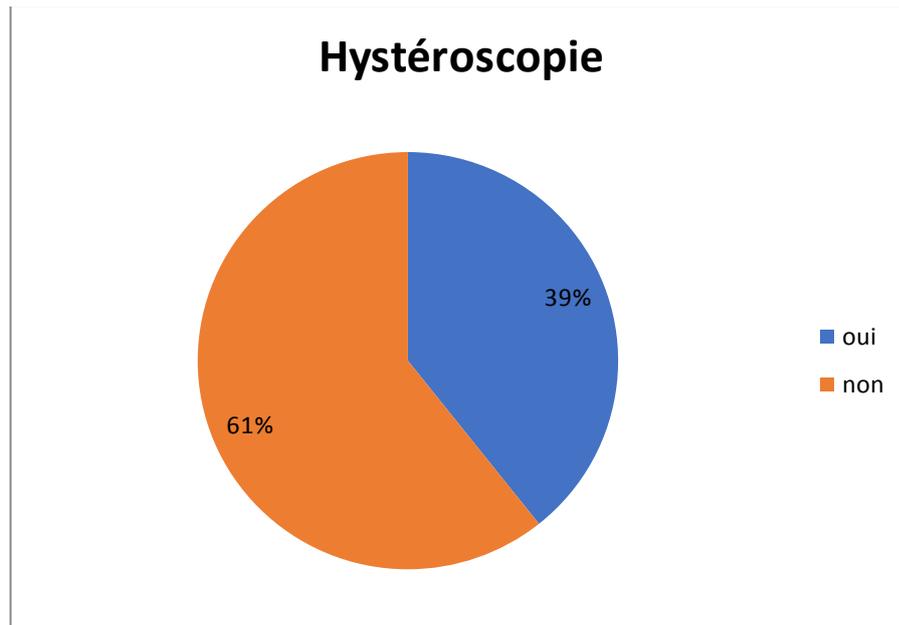


Figure 17. Répartition des femmes atteintes de TUM selon l'hystérocopie

La biopsie sous hystérocopie reste le Gold standard pour le diagnostic positif de la TUM. La cavité utérine est visualisée endoscopiquement et le matériel tissulaire est recueilli pour examen histologique sous contrôle visuel (Lax et Kurman, 1997). Cette technique est plus précise dans le diagnostic du cancer par rapport à la dilatation et curetage utérin (Clark et al, 2002). Elle est peu invasive, simple et sûre avec une bonne spécificité et sensibilité (Symonds, 2001 ; Dueholm et al, 2015). Cependant, plusieurs auteurs ont souligné qu'elle pouvait provoquer la relocalisation néoplasique des cellules à travers les trompes de Fallope jusqu'à la cavité péritonéale (Egarter et al, 1996 ; Polyzos et al, 2010) en facilitant la propagation des cellules tumorales malignes dans la cavité péritonéale surtout chez les femmes avec des stades avancés de TUM (Lax et Kurman, 1997).

c. Le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle

Dans notre travail, le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle a été réalisé dans 40 cas soit 71.43% des cas, 29% des cas ne l'ont pas subi ($p < 0.05$) (Figure 18). Il a été utilisé à défaut de l'hystérocopie.

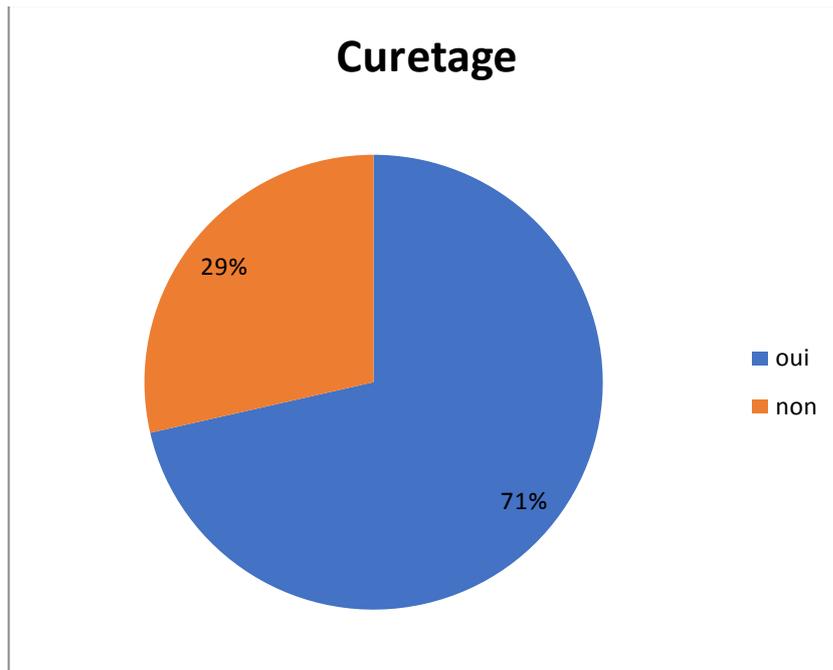


Figure 18. Répartition des femmes atteintes de TUM selon le curetage

Le curetage biopsique de l'endomètre consiste à dilater l'orifice du col de l'utérus pour prélever un petit échantillon de tissus de l'endomètre (paroi interne de l'utérus) au moyen d'une curette. Les fragments de tissus recueillis sont destinés à être examinés au microscope dans un laboratoire d'analyse (Belhadad, 2019). De manière générale, cet examen est sans danger et il n'entraîne des complications que très rarement. Ces complications très rares incluent : la perforation de l'utérus, des dommages au niveau du col de l'utérus, l'apparition d'un tissu cicatriciel au niveau de la paroi utérine, et l'infection. Le curetage est toujours la procédure standard pour évaluer les lésions de l'endomètre telles que le carcinome et l'hyperplasie, mais cette procédure présente plusieurs carences. Outre sa tendance à causer des douleurs et des blessures, il peut donner lieu à des diagnostics faussement négatifs car il ne peut évaluer que moins de la moitié de la cavité utérine (Kipp et al. 2008).

d. L'anatomopathologie

L'analyse anatomopathologique de la biopsie de l'endomètre est d'un grand intérêt pour le clinicien puisqu'elle permet de poser le diagnostic de certitude de la TUM tout en précisant le type histologique et le grade histopronostique et enfin d'orienter la prise en charge thérapeutique.

*Macroscopie

Les tumeurs étaient de taille et de morphologie variables. Elles variaient de 2 cm à 65 cm avec une taille moyenne de 26 cm. Elles prenaient souvent un aspect végétant. Mal limitées et non encapsulées, elles présentaient parfois des foyers de nécrose et d'hémorragie.

*Microscopie

Type histologique

Dans cette étude, l'adénocarcinome endométrioïde était le type histologique le plus rencontré (39 cas). Notre résultat est en accord avec ce qui a été rapporté par CoPath, (2013). Ce type de cancer était suivi par l'adénocarcinome non endométrioïde (13 cas), et enfin, 4 cas de carcinosarcome ($p < 0.05$) (Figure 19).

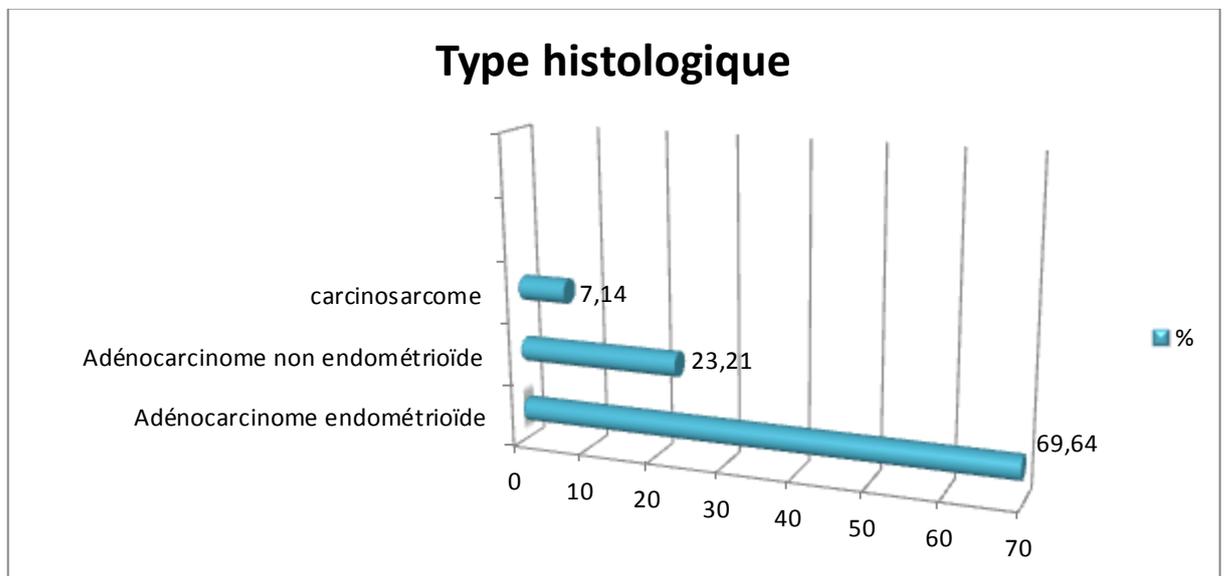


Figure 19. Répartition des TUM selon l'histologie

En fait, le cancer de type endométrioïde (Figure 20) est un cancer hormono-dépendant qui survient dans un contexte d'hyperœstrogénie. Il se développe à partir de lésions épithéliales précurseurs comme l'hyperplasie glandulaire atypique. Ce type histologique est de bon pronostic. On peut parfois observer un contingent malpighien dans la tumeur (CoPath, 2013).

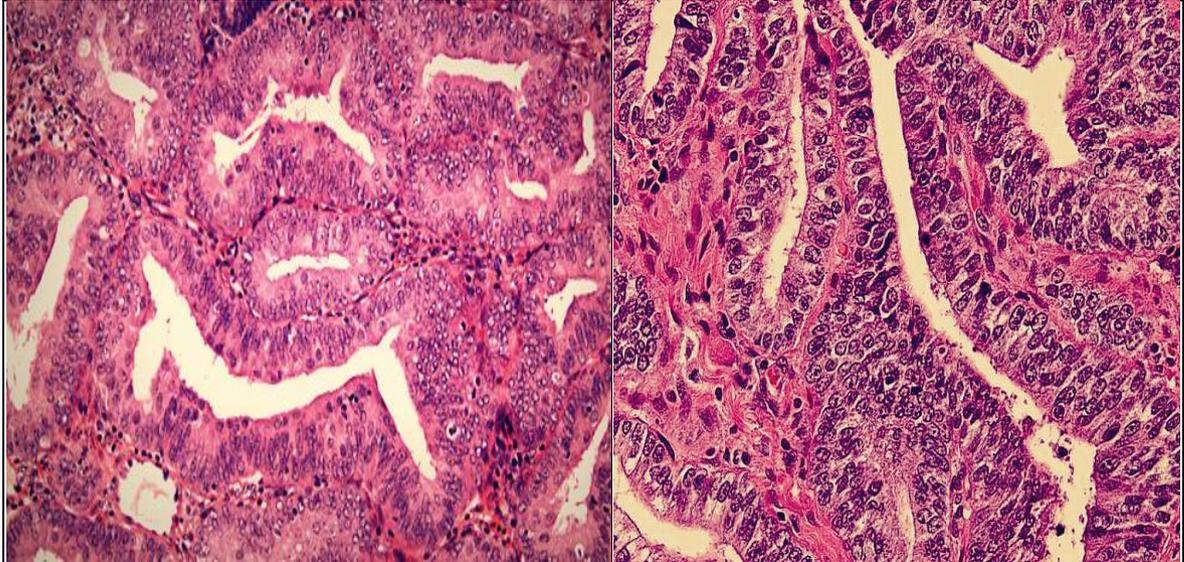


Fig. 20. Adénocarcinome endométriöide de bas grade ; glandes dos à dos (aspect cribriforme), noyaux arrondis, pâles et vésiculaires, sans composant solide

(Photo personnelle, 2020).

Profil immuno-histochimique

L'immunohistochimie peut être utilisée dans le diagnostic du type histologique de la TUM. Cependant, aucun marqueur n'est complètement sensible ou spécifique pour un type histologique donné (Chekmareva et al, 2008). L'immunohistochimie a été réalisée dans la plupart des cas avec les Ac anti Ki67, RH et l'anticorps anti-CA125. La figure suivante montre l'expression du facteur Estrogen Receptor β (ER β) dans l'adénocarcinome endométriöide.

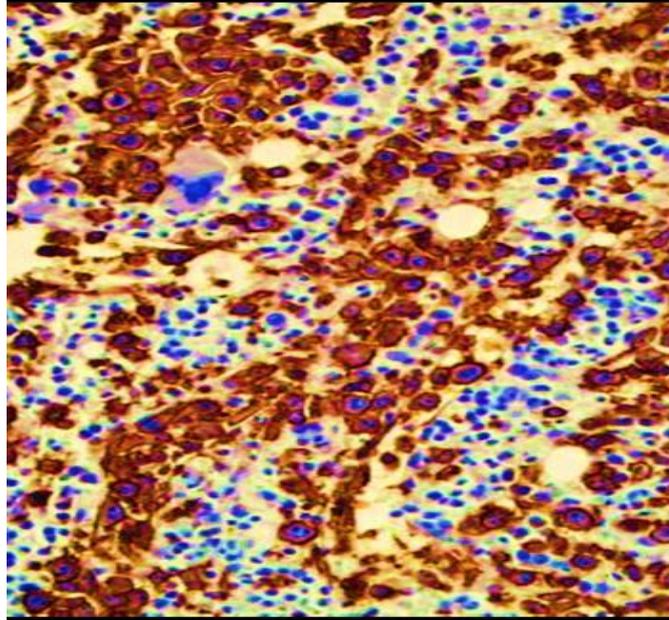


Figure 21. Expression immunohistochimique à l'anticorps anti-ER β . Positivité intense dans les parois de l'adénocarcinome endométrioïde. Echelle=20 μ m. (Photo personnelle, 2020).

Classification selon la FIGO 2009

Le cancer de l'endomètre est organisé chirurgico-pathologiquement selon le système FIGO ou TNM. Le diagnostic final du stade est donc post-opératoire (Rafii et al, 2005). La classification révisée des stades FIGO de 2009 a facilité l'analyse radiologique de la propagation de la tumeur dans l'utérus, les principaux problèmes d'évaluation radiologique ayant été éliminés (Pecorelli, 2009 ; Dueholm et al, 2014).

Selon la classification de la FIGO 2009, la plus grande majorité des patientes de notre série avaient un stade IV (64.28%). 26.78% étaient en stade II de l'évolution tumorale, tandis que 8.93% avaient un stade III (Figure 22). Cela traduit le stade avancé de la plupart des cas qui peut être lié au retard de consultation et de prise en charge par la suite.

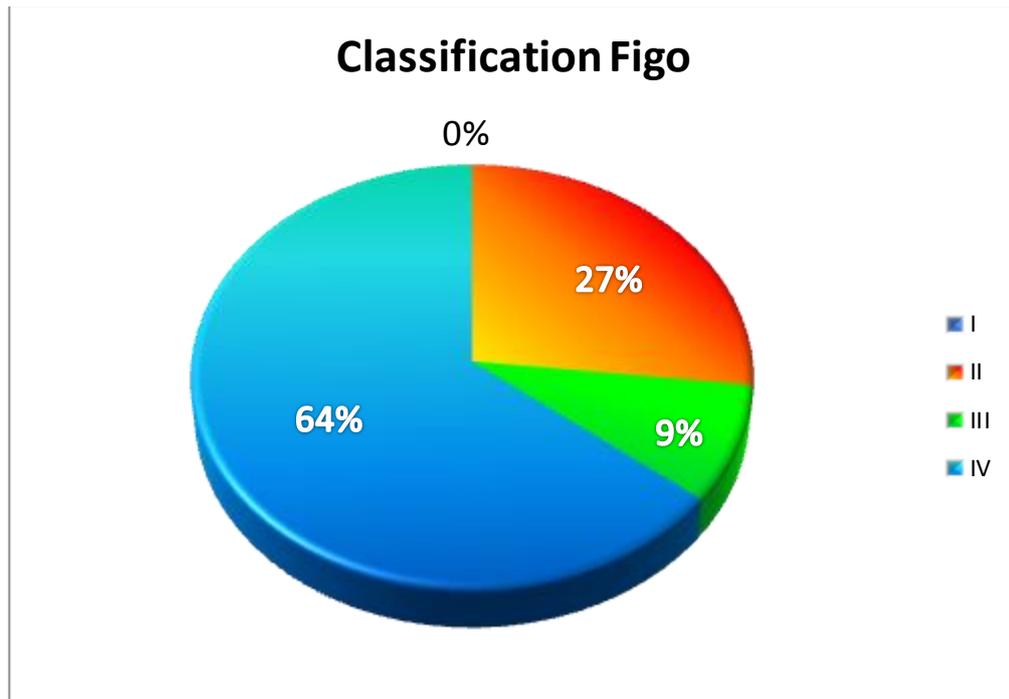


Figure 22. Répartition des TUM selon la classification Figo 2009

2.7.3. Le bilan d'extension

Les bilans radiologiques demandés dans le cadre de l'évaluation de l'extension tumorale étaient l'IRM pelvienne, la TDM abdomino-pelvienne, et la TDM thoracique. Le PET-Scan au FDG n'a jamais été demandé. Les résultats de ces bilans étaient comme suit :

- **L'IRM pelvienne**

Cet examen permet d'étudier la profondeur de l'invasion du myomètre, l'extension au col utérin et les métastases des ganglions lymphatiques ce qui permet de poser une stadification IRM de la tumeur, et ainsi planifier l'acte chirurgical et même le traitement néoadjuvant en cas de cancer avancé de l'endomètre (Kinkel et al, 2009 ; Sala et al, 2013). Il existe de plus en plus de preuves que, lorsque les résultats de stadification par IRM et de biopsie hystéroscopique sont combinés, les femmes à risque élevé de métastases ganglionnaires peuvent être identifiées avant l'opération (Spencer et al, 2008 ; Ortoft et al, 2013 ; Bendifallah et al, 2017).

L'IRM pelvienne a été réalisée chez 33 patientes soit 58.93% des cas (contre 23 femmes qui ne l'ont pas faite) ($p < 0.05$) (Figure 23). Il a été noté:

- Dans 12 cas : une néoformation intra-utérine de l'endomètre sans signe d'extension locorégionale ;

- Dans 16 cas: une extension au myomètre dépassant pas 50% ;
- Dans 5 cas : des adénopathies locorégionales (iliaques externes bilatérales dont les plus volumineuses à gauche, latero-pelvienne, hypogastrique gauche, intra et retro-péritonéale).

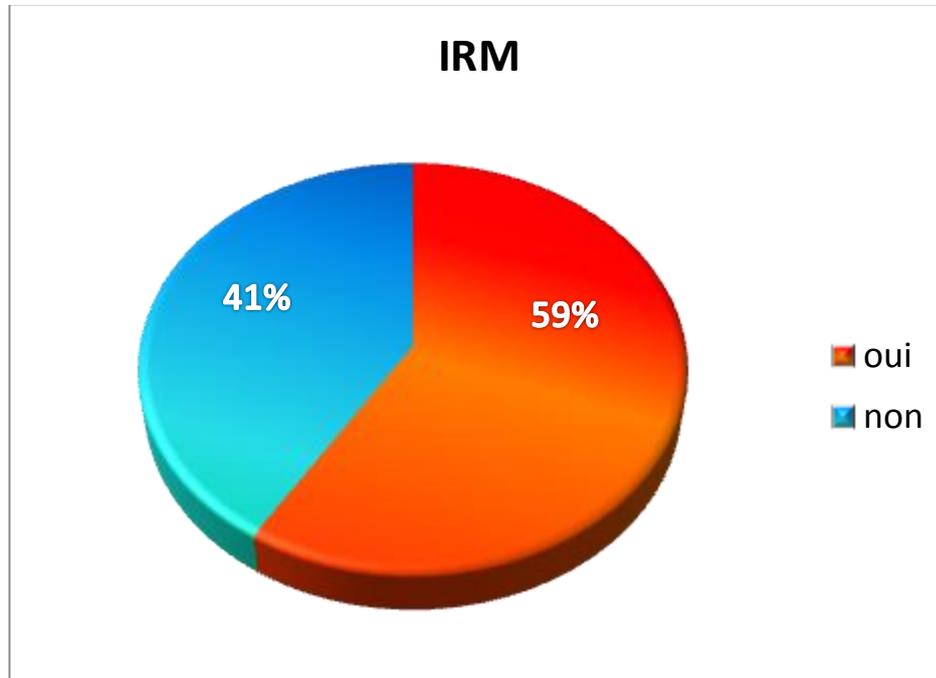


Figure 23. Répartition des femmes atteintes de TUM selon l'IRM

Bien qu'il a été demandé chez toutes les patientes ayant des stades présumés avancés, certaines ne l'ont pas réalisée à cause des contraintes économiques.

- **La TDM**

La TDM du thorax, de l'abdomen et du pelvis est largement utilisée en préopératoire pour la détection des métastases ganglionnaires et de la propagation à distance de la TUM. La TDM a été réalisée chez les patientes ayant un stade présomptif élevé et/ou présentant des signes cliniques d'appel vers d'autres organes à distance ou ayant des facteurs de mauvais pronostic (Tohic et al, 2008). Elle a été performante pour la mise en évidence des métastases abdominales et thoraciques.

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne a été demandé chez 26 patients soit 46.42% objectivant les résultats suivante :

- Ascite + infiltration du sigmoïde dans 6 cas.
- Adénopathie lombo-aortique dans 5 cas.

- Infiltration de la paroi rectale + rupture de la jonction pyélo-urétérale gauche dans 5 cas.
- Multiples localisations secondaires pulmonaires, hépatiques et osseuses chez 8 patientes.
- Aspect d'hydrocholécyste, associé à une macrolithiase vésiculaire chez 8 patientes.

3. Conclusion

Les TUM sont parmi les cancers les plus fréquents de la sphère génitale avec une nature potentiellement mortelle. Elles surviennent surtout chez les femmes ménopausées. Les facteurs étiologiques essentiels sont représentés par la ménopause, la nulliparité, l'infertilité, les troubles hormonaux, certaines maladies métaboliques et génétiques, sans oublier la composante hérédité. Le diagnostic est évoqué sur l'existence des saignements (principalement), ou des douleurs abdominales. Malheureusement, la plupart des patientes ont consulté dans un délai un peu tard par rapport au début de la symptomatologie clinique. Le diagnostic est affirmé par l'examen anatomo pathologique. Le type histologique le plus fréquent dans notre étude était l'adénocarcinome endométrioïde. Les bilans d'extension par IRM et TDM ont permis de reclassifier les TUM et de noter des localisations secondaires. Le pronostic est fonction de nombreux facteurs cliniques et histologique. La taille de la tumeur, son épaisseur, type histologique et sa différenciation, le moment de la consultation, l'envahissement ganglionnaire et les métastases représentent les facteurs pronostiques les plus importants.

4. Recommandations

Suite à ce modeste travail, nous recommandons :

- Les femmes à risque accru de TUM en raison d'antécédents d'œstrogénothérapie non contrariée, de ménopause tardive, de traitement au tamoxifène, de nulliparité, d'infertilité ou de défaut d'ovulation, d'obésité, de diabète ou d'hypertension doivent être informées des risques et des symptômes de la TUM et être fortement encouragées à signaler tout saignement inattendu ou saignotement à leur médecin.
- Au moment de la ménopause, les femmes doivent être fortement encouragées à signaler tout saignement vaginal, écoulement ou spotting à leur médecin afin de s'assurer qu'elles reçoivent un traitement approprié pour tout trouble précancéreux de l'utérus.

- Les femmes asymptomatiques présentant des facteurs de risque de TUM et présentant un épaissement de l'endomètre et d'autres résultats positifs aux ultrasons, telles qu'une augmentation de la vascularisation, une inhomogénéité de l'endomètre, un fluide particulaire ou un endomètre épaissi de plus de 11 mm, doivent être prises en charge au cas par cas.
- Les femmes préménopausées traitées au tamoxifène ne nécessitent pas de surveillance supplémentaire par rapport aux soins gynécologiques de routine. Les femmes ménopausées prenant du tamoxifène doivent être informées des symptômes d'hyperplasie de l'endomètre ou de cancer.
- Les femmes présentant un risque élevé de TUM comprennent les porteuses connues de mutations génétiques associées au HNPCC, celles qui ont une probabilité substantielle d'être porteuses d'une mutation (c'est-à-dire qu'une mutation est connue dans la famille) et les femmes sans résultats de tests génétiques, mais qui viennent de familles avec une prédisposition dominante autosomique au cancer du côlon doivent subir un dépistage annuel commençant à 35 ans en raison du risque élevé de TUM.

Enfin, nous souhaitons que notre travail soit étalé sur plusieurs structures hospitalières dans les différentes régions du pays, avec un nombre très élevé de sujets et l'inclusion de facteurs influençant autres que ceux déterminés dans notre étude. De même, compléter la fiche d'enquête par le critère conduite thérapeutique tout en ressortant le taux de mortalité.

Références

- Abeler VM, Kjorstad KE (1991). Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 40: 207-217.
- ACS, 2018. *Global Cancer Facts & Figures 4th Edition*. Atlanta: American Cancer Society.
- Agostini A, Bretelle F, Cravello L (2003). Hystérectomie vaginale chez les femmes nullipares sans prolapsus: une étude comparative prospective. *BJOG*. 110, 515 – 518.
- Ali AT (2013). Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol*; 78(5):448-59.
- Allen DC (2006). *Histopathology reporting. Guidelines for surgical cancer, 2nd Ed*, Springer: 239-293.
- Baillet (2015). Cours : Cancérologie. Chapitre 3. Université Pierre et Marie Curie. Faculté de médecine. Service de radiothérapie. Niveau DCEM3.
- Balogun O, Lymberis S, Schiff PB (2018). Early-Stage Endometrial Cancer: Radiation—Less May Be More *In* Muggia F, Santin AD, Oliva E (2018). *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment*. Springer p: 183-200.
- Bats AS, Rossi L, Le Frere-Belda MA, Narjoz C, Courmou C, Gosset M, Ngo C, Delomenie M, Nos C, Blons H, Laurent-Puig P, Lecuru F (2017). Lynch syndrome and endometrial cancer. *Bull Cancer*. 104(12):1013-1021.
- Belhaddad E-H (2019). La prise en charge du cancer de l'endomètre au CHU Med VI de Marrakech entre 2009 et 2017. Thèse N° 027. Faculté de médecine. Univ. Marrakech.
- Bendifallah S, Ballester M, Darai E (2017). Endometrial cancer: Predictive models and clinical impact. *Bull Cancer*. 104(12):1022-1031.
- Benedet JL. (2006). History of the Annual Report. *Int J Gynecol Obstet*; 95(Suppl. 1): S1–2.
- Benkirane Saad (2019). Echographie endovaginale, CHU de Tanger, 07 Mars 2019. Faculté de médecine et de pharmacie, Tanger. Maroc.
- Bergeron, C. (2006). Histologie et physiologie de l'endomètre normal. *EMC - Gynécologie*, 1(3), 1–8. doi : 10.1016/s0246-1064(06)43137-6.
- Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM, Le Marchand L, Gallinger S, Haile RW, et al (2014). Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer? *Gynecol Oncol*; 133:287-92.
- Black JD, Roque DM, Gold LI, and Santin AD (2018). Future Directions and New Targets in Endometrial Cancer *In* Muggia F, Santin AD, Oliva E (2018). *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment*. Springer p: 259-271.
- Blair AR, Casas CM (2009). Gynecologic Cancers. *Prim Care Clin Office Pract*, 36, 115–130 doi:10.1016/j.pop.2008.10.001.

- Blakemore J, Naftolin F (2016). Aromatase: Contributions à la physiologie et à la maladie chez les femmes et les hommes. *Physiology (Bethesda)* ; 31: 258 – 269.
- Bouhadeh, F. Asselah, A. Boudriche, N. Chaoui, F/Z. Benserai, A. Kaddouri-Slimani et Collaborateurs (2016). *Cytopathologie de Dépistage des Précurseurs et du Cancer du Col de l'Utérus*. INSP, 2nd Edition : 7-20.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Statistiques mondiales sur le cancer 2018: Estimations GLOBOCAN de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays. *CA Cancer J Clin.* 68 : 394–424.
- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al (1992). Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*; 167:1317–1325.
- Brochet M, Dahdouh E, Marino-Martinez C, Fanny D, Morand A, Provencher S (2014). *Petit guide en infertilité*. P: 56-60.
- Buza N (2020). HER2 Testing in Endometrial Serous Carcinoma: Time for Standardized Pathology Practice to Meet the Clinical Demand. *Arch Pathol Lab Med*. DOI: 10.5858/arpa.2020-0207-ra.
- Carcopino X, Levêque J, Riethmuller D (2013). *Cancers Gynécologiques Pelviens*. Elsevier Masson. 352p.
- Calet-Mogendre, S (1999). Immunohistochimie : Aspects techniques actuels ; Applications pratiques et scientifiques en anatomie et cytologie pathologiques”, *Rev. Fr. Histotechnol.* 12 (1), 23- 34.
- Chekmareva M, Ellenson LH, Pirog EC (2008). Différences immunohistochimiques entre les adénocarcinomes mucineux et microglandulaires de l'endomètre et de l'épithélium endocervical bénin. *Int J Gynecol Pathol* ; 27 (4): 547–554.
- Clark TJ, Voit D, Gupta JK, et al (2002). Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* ; 288(13): 1610–1621.
- Collinet P, Poncelet P, Vinatier D (2008). Cancer de l'endomètre. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37. Hors-série 2. F57-F63.
- Cook LS, Weiss NS, Doherty JA, et al (2006). Endometrial cancer. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. p. 1027–43
- CoPath (2012). *Anatomie-pathologique*. Polycopie. Collège Français des Pathologistes. Chapitres 1, 7, 8, 9, 10 et 11.
- CoPath (2013). *Tumeurs du Corps Utérin*. Polycopie. Collège Français des Pathologistes. Université Médicale Virtuelle Francophone.
- Deffieux X, et al. (2015). Hystérectomie pour pathologie bénigne : recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 44(10): 1219-1227.

- DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 23;1:15019.
- Denoix PF, Schwartz D. (1959). General rules for classification of cancers and presentation of the therapeutic results. *Mem Acad Chir*; 85 : 415–24.
- Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, Sharma SK, Disilvestro P, Alvarez RD (2009). Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: gynecologic oncology group trial 129-P. *J Clin Oncol*. 27:3104–8.
- Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al (2010). Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*; 127:442–451.
- Drake RL, Wayne Vogl A, Mitchell, AWM, Tibbitts RM, Richardson PE (2020). *GRAY'S ATLAS OF ANATOMY*. 3rd Ed. Elsevier.
- Dueholm M, Hjorth IM, Secher P, et al (2015). Structured Hysteroscopic Evaluation of Endometrium in Women With Postmenopausal Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* ; 22(7): 1215–1224
- Dueholm M, Müller C, Rydbjerg S, Hansen ES (2014). An Ultrasound Algorithm for the Identification of Endometrial Cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* ;43:557-68.
- Duska LR (2018). Primary Hormonal Therapy of Endometrial Cancer *In* Muggia F, Santin AD, Oliva E (2018). *Uterine Cancer : Screening, Diagnosis, and Treatment*. Springer p:151-169.
- Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF (2001). Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*. 83(2):388–93.
- Egarter C, Krestan C, Kurz C (1996). Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. *Gynecol Oncol* ; 63(1): 143–144.
- El-Harrak M, (2016). Education thérapeutique des patients atteints de cancer. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Univ. Mohamed V, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat. Maroc.
- Ellenson LH (2007). Endometrial Carcinoma—Molecular Genetic Aspects *In* Giordano et al (2007). *Molecular Pathology of Gynecologic Cancer*. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey p: 99-108.
- Elliott JL, SL Hosford, RI Demopoulos, Perloe M, Sills ES (2001). Adénocarcinome de l'endomètre et syndrome des ovaires polykystiques: facteurs de risque, gestion et pronostic. *South Med J*; 94: 529–531.
- Epstein E, Blomqvist L (2014). Imaging in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Jul; 28(5):721-39.
- Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP (1998). Profil des femmes de 45 ans et moins atteintes d'un cancer de l'endomètre. *Obstet Gynecol* ; 91: 349–354.

- Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME (2017). Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Adv Exp Med Biol*; 943:3-46.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. (2015). Incidence du cancer et mortalité dans le monde: sources, méthodes et principaux modèles dans GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 136 : E359–86.
- Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D (1996). Épaisseur de l'endomètre échographique: un test utile pour prédire l'atrophie chez les patients présentant des saignements post-ménopausiques. Une étude multicentrique italienne. *Ultrasound Obstet Gynecol* ; 7 : 315 - 321 .
- Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, Adler LM, Sorosky JI, Rose PG (2006). Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 103:523–6.
- Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, et al (2008). Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *Tohoku J Exp Med* ; 216:297–307.
- Furberg AS et Thune I (2003). Anomalies métaboliques (hypertension, hyperglycémie et surpoids), mode de vie (apport énergétique élevé et inactivité physique) et risque de cancer de l'endomètre dans une cohorte norvégienne. *Int J Cancer*, 104: 669–676.
- Garnier M, [Delamare J](#), [Delamare F](#), [Delamare L](#), [Gélis-Malville É](#), (2008). Dictionnaire illustré des termes de médecine. 29ème Ed, [Maloine](#). p885.
- Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM (2017). The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. Jul 1; 23(4):481-500.
- GLOBOCAN, 2018. <https://gco.iarc.fr/today/>. (Consulté le 20-03-2020 à 18:00h).
- Goodman A (2018). Endometrial Cancer: Screening, Diagnosis, and Surgical Staging *In* Muggia F, Santin AD, Oliva E. Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment. Springer p:13-24.
- Gospodarowicz M, Benedet L, Hutter RV, Fleming I, Henson DE, Sobin LH (1998). History and international developments in cancer staging. *Cancer Prev Control* ; 2(6):262-268.
- Graziottin A et Gambini D (2015). Anatomy and physiology of genital organs-women, *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 130 (3rd series). Elsevier.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, et al (2008). A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Apr; 17(4):921-9
- Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Zaidi Z, Boukharouba H, Moussaoui H, Kara L, Ayat A, Makhrouk K, Bouchaïbi I, Atoui, Virdone S and Serraino D (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther* ; 3:100-104.

- Hamet P (1997). Cancer and hypertension: a potential for crosstalk. *J Hypertens* ; 15(12 Pt 2):1573-7.
- Hicks ML, Phillips JL, Parham G, et al (1998). Le rapport national de base de données sur le cancer sur le carcinome de l'endomètre chez les femmes afro-américaines. *Cancer*; 83: 2629 à 2637.
- IARC (2001). Weight Control and Physical Activity, IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol.6.
- IARC (2003). Les causes du cancer, disponible sur : <https://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs/online/wcr/2003/wcrf-2.pdf>. (Consulté le 20 Mai 2020, à 20 :00h).
- IARC (2018). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continues update project expert report, 36p.
- INSP (2019). <http://www.insp.dz/index.php/publications/registres-des-tumeurs-d-alger.html> (Consulté le 20 Mars 2020, à 19 :00h)
- IPLH (2012). CD Physiologie de la Reproduction, diapos. Institut Politique Léon Harmel. Disponible sur http://etudiant.iplh.fr/IPLH_S05A/?C=D;O=A (consulté le 20.04.2020 à 14 :00h).
- Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB (2000). Une étude de cohorte sur les facteurs nutritionnels et le cancer de l'endomètre. *Eur J Epidemiol* 16: 899–905.
- Just PA, Borghese B, Alexandre J (2015). Classification des carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire. *Correspondances en Onco-Théranostic* ; Vol. IV - n° 4.
- Kamina, P., Richer, J. P., Scépi, M., Faure, J. P., et Demondion, X. (2006). Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. *EMC - Gynécologie*, 1(1), 1-28.
- Kandoth C, Nikolaus Schultz, Andrew D. Cherniack, Rehan Akbani, Yuexin Liu, Hui Shen, A. Gordon Robertson, Itai Pashtan, Ronglai Shen, Christopher C. Benz, Christina Yau, Peter W. Laird, Li Ding, Wei Zhang, Gordon B. Mills, Raju Kucherlapati, Elaine R. Mardis & Douglas A. Levine (2013). Cancer Genome Atlas Research Network, Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497(7447):67-73.
- Kazer RR (1995). Insulin resistance, insulin-like growth factor I and breast cancer: a hypothesis. *Int J Cancer*. 62(4):403-6.
- Kinkel K, R Forstner, Danza FM, Oleaga L, et al (2009). Stadification du cancer de l'endomètre en IRM: recommandations de la Société européenne de radiologie urogénitale. *Eur Radiol*; 19: 1565–74.
- Kipp BR, Medeiros F, Campion MB, Distad TJ, Peterson LM, Keeney GL, Halling KC, Clayton AC (2008). Direct uterine sampling with the Tao brush sampler using a liquid-based preparation method for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia: a feasibility study. *Cancer* 114(4):228–235.
- Kohler C (2011). Appareil génital féminin, Enseignement Histologie, Polycopie, Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC), Université Médicale Virtuelle Francophone. p:75-89.

- Konecny GE, Santos L, Winterhoff B, et al (2009). HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer. *Br J Cancer* 100:89-95.
- Kottmeier HL. (1982). Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. FIGO ; 1982.
- Kulie T, Slattengren A, Redmer J, chefs H, Eglash A, Schragger S (2011). L'obésité et la santé des femmes: un examen fondé sur des preuves. *J Am Board Fam Med* ; 24: 75–85.
- Lafranconi A, Micek A, Galvano F, Rossetti S, Del Pup L, Berretta M, Facchini G (2017). Coffee Decreases the Risk of Endometrial Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2017 Nov 9 ; 9(11). pii: E1223.
- Lax SF, Kurman RJ (1997). A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol* ; 81:228-32.
- Lee NK, MK Cheung, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Osann K, Chan JK (2007). Facteurs pronostiques du cancer de l'utérus chez les femmes en âge de procréer. *Obstet Gynecol. mars*; 109 (3): 655-62.
- Lemercier E, Genevois A, Dacher JN, Benozio M, Descargues G, Marpeau L (2000). L'endomètre : quelle imagerie ? *Journal de radiologie*; 81: 1845-1855
- Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF (2003). Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 88:277–81.
- Maggino T, Pirrone F, Velluti F, Bucciante G (1993). The role of the endocrine factors and obesity in hormone-dependent gynecological neoplasias. *Eur J Gynaecol Oncol* ; 14(2):119-26.
- Marieb EN (1999). Anatomie et physiologie humaines – Traduction de la 4ème édition américaine par Jean-Pierre Artigau, France Boudreault, Annie Desbiens, Marie-Claude Désorcy. Adaptation française de René Lachaine, Ed Renouveau Pédagogique Inc., 1053-1060.
- McMeekin S, Dizon D, Barter J, et al. (2015). Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 138:18–23.
- Meirinha A, Barros JF (2015). Fisiologia sexual feminina. *In Manual De Medicina Sexual, Visão Multidisciplinar*. Fortunato Barros et Rute Figueiredo. p: 233-235
- Melissa AM et Daniel WC (2010). Molecular Pathogenesis of Endometrial and Ovarian Cancer, *Cancer Biomark* ; 9(0).
- Musa F (2018). Treatment of Advanced and Recurrent Carcinoma: Chemotherapy *In Muggia F, Santin AD, Oliva E (2018). Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment*. Springer p: 223-234.
- Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, et al (2015). Evidence of a Causal Association between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 107(9):djv178.

- Netter FH (2014). Atlas d'anatomie humaine 6^{ème} Ed. Traduction de Pierre Kamina et Jean-Pierre Richer. Elsevier : 349–353.
- Ortoft G, Dueholm M, Mathiesen O, Hansen ES (2013). Stadification préopératoire du cancer de l'endomètre par TVS, IRM et hystérocopie. AOGS ; 92: 536–45.
- Pant A, Lee II, Lu Z, et al (2012). Inhibition of AKT with the orally active allosteric AKT inhibitor, MK-2206, sensitizes endometrial cancer cells to progestin. PLoS One 7(7):e41593.
- Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. (2013). Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. Obstet Gynecol. 121(1):136–42.
- Pautier P et Haie-Meder C (2013). Le cancer de l'endomètre. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. 29p.
- Pecorelli S (2009). Evaluation de la FIGO révisée pour le carcinome de la vulve, du col utérin et de l'endomètre. Int J Gynaecol Obstet ; 105: 104–4
- Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Gianuzzi X, Palma-Ardiles G, Hernandez-Fernandez W, Hernandez AV (2017). Systematic review and meta-analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus. Maturitas. 2017 Jul;101:6-11
- Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, et al (2006). L'association entre les ovaires polykystiques et le cancer de l'endomètre. Hum Reprod ; 21: 924–929.
- Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J (1997). Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 6: 387-400.
- Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, et al (2010). Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer; 20(2): 261–267.
- Quinn MA, Ruffe H, Brown JB, Ennis G Aust N Z (1981). Circulating gonadotrophins and urinary oestrogens in postmenopausal diabetic women. J Obstet Gynaecol ; 21(4):234-6.
- Rafii A, Samain E, Levardon M (2005). Hystérectomie vaginale pour troubles bénins chez les femmes obèses: une étude prospective. BJOG. 112:223 – 227.
- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res ; 74(11):2913–21.
- Ramanah R, Parratte B (2013). Anatomie chirurgicale pelvipérinéale. In *Cancers Gynécologiques Pelviens*. Xavier Carcopino, Jean Levêque, Didier Riethmuller. Ed. Elsevier Masson : 3-14.
- Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA (2006). Diversité immunophénotypique des adénocarcinomes de l'endomètre: implications pour le diagnostic différentiel. Contre Pathol. 19 (8): 1091-100.

- Reis N, Beji NK (2009). Facteurs de risque de cancer de l'endomètre chez les femmes turques: résultats d'une étude cas-contrôle en milieu hospitalier. *Eur J Oncol Nurs*; 13: 122-127.
- Rice LW (2010). Hormone prevention strategies for breast, endometrial and ovarian cancers. *Gynecol Oncol* ; 118:202–207.
- Roghi-Emilie (2015). Lien entre une fixation pelvienne idiopathique et les dysfonctions de flexion plantaire et de cuboïde par la latéralité. Thèse. Institut Dauphine d'ostéopathie. Paris.
- Rose PG, Blessing JA, Lewandowski GS, Creasman WT, Webster KD (1996). A phase II trial of prolonged oral etoposide (VP-16) as second-line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 63:101–4.
- Rouanet JP, Filhastre M, Mares P, Maubon A (2005). Anatomie IRM du pelvis féminin. Principales applications en pathologie gynécologique. Ed : SAURAMPS MEDICAL.
- Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al (2013). Le rôle supplémentaire de l'IRM dans la stratification du traitement des patients atteints de tumeurs malignes gynécologiques: ce que les radiologues doivent savoir. *Radiologie* ; 266: 717–40
- Seeger HM, Soisson AP, Dodson MK, Rowe KG, CannonAlbright LA (2011). Familial clustering of endometrial cancer in a well-defined population. *Gynecol Oncol* ; 122:75-8.
- Selbey JV, Friedman GD, Herrinton LJ (1996). Pharmaceuticals other than hormones. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 489-501.
- Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, et al (2014). USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned ? *Future Oncol* ; 10(16):2561–8.
- Shetty MK Editor (2013). *Breast and Gynecological Cancers An Integrated Approach for Screening and Early Diagnosis in Developing Countries*. Elsevier. p:1-18.
- Soslow RA and Oliva E (2009). Uterine Cancer: Pathology. In Muggia et Oliva (2009). *Uterine Cancer Screening, Diagnosis, and Treatment*, Humana Press, Springer Science+Business Media. New York.
- Spencer JA, Messiou C, Swift S (2008). Mise en scène du cancer de l'endomètre: nécessaire ou souhaitable. *Imagerie du cancer* ; 8: 1–5.
- Suarez AA, Felix AS, et Cohn DE (2017). Bokhman Redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century. *Gynecologic Oncology*, 144(2), 243–249. doi:10.1016/j.ygyno.2016.12.010
- Sutton C (1997). Hystérectomie: une perspective historique. *Ballon. Clin. Obstet. Gynaecol*. 11, 1 – 22.
- Symonds I (2001). Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* ; 15(3): 381–391.
- Tachdjian G, Brisset S, Courtot AM, Schoëvaërt D, Tosca L (2016). *Embryologie et Histologie Humaines*. Elsevier Masson.

- Taghzouti H (2017). Confrontation échographique, hystéroscopique et histologique des lésions intracavitaires en période de périménopause (à propos de 46 cas). Thèse N° 104/17. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Faculté de médecine et de pharmacie. Fès, Maroc.
- Taylan, E., & Oktay, K. (2019). Fertility preservation in gynecologic cancers. *Gynecologic Oncology*. doi:10.1016/j.ygyno.2019.09.012.
- Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al (2004). Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22:3902-3908.
- Tohic AL, Dhainaut C, Yazbeck C (2008). Hystérectomie pour une pathologie utérine bénigne chez les femmes sans accouchement vaginal préalable. *Obstet. Gynecol*; 111, 829 - 837.
- Torre LA, Farhad I, Siegel RL, Ward ME et Ahmedin J (2017). Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers* ; (26) (4) 444-457.
- Tortora GJ (1990). *Principles Anatomy & Physiology*. Ed. Addison-Wesley Educational Publishers. p : 841-860.
- Troglia Patrick (2014). 150-fiches-visuelles-de-biologie. 3ème Ed. DUNODE, Paris. p 54-55.
- Troisi R, Bjørge T, Gissler M, et al (2018). The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med*; 283(5):430-445.
- Uharček P, Mlynček M, Ravinger J, et al (2008). Prognostic factors in women 45 years of age or younger with endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*; 18:324-328.
- Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Domali E, Vergote I, Moerman P, Amant F, Timmerman D (2007). Un endomètre fin et régulier à l'échographie est très peu probable chez les patients atteints d'un cancer de l'endomètre. *Ultrasound Obstet Gynecol* ; 29 : 674 - 679 .
- Van der Meij E et Emanuel MH (2016). Hystérectomie pour saignement menstruel abondant Volume: 12 numéro: 1, page (s): 63-69.
- Vermersch C (2007). *Imagerie Du Pelvis De La Femme Adulte*. Groupement d'Imagerie Médicale (Pr. Laurent BRUNEREAU). Hôpital Bretonneau. CHRU Hopitaux de Tours. France.
- Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, et al (2015). Maladies prolifératives liées à l'obésité: interaction entre le tissu adipeux et les oestrogènes chez la femme ménopausée. *Horm Mol Biol Clin Investig* 21 : 75 – 87.
- Weiss NS, Szekely DR, Austin DF (1976). Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *N Engl J Med* ; 294(23):1259–62.
- Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB (2006). Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control* ; 17:949–955.
- Wilczyński, M., Danielska, J., & Wilczyński, J. (2016). An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Menopausal Review*, 2, 63–68. doi:10.5114/pm.2016.61186

Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND3.0 IGO.

Win AK, Reece JC, Ryan S (2015). Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):89-98.

Wittekind Ch, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH (2005), TNM-Atlas. Guide illustré de la Classification TNM/pTNM des tumeurs malignes. 5th Ed. French version. Springer.

Zhang S, Gong TT, Liu FH et al (2019). Fardeau mondial, régional et national du cancer de l'endomètre, 1990-2017: résultats de l'étude sur la charge mondiale de la maladie, 2017. *Front Oncol.* 9: 1440. doi: 10.3389 / fonc.2019.01440.

Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, et al (2009). Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev*; 18:316–321.

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'enquête

Numéro du dossier :

1/ Identité

Nom et prénom (Facultatifs):

Age :

Origine / Région :

Profession :

Statut marital :

2/ Motif de consultation (Circonstances de découverte)

- | | | |
|----------------------------------|-------|-------|
| – Métrorragies : | -Oui | -Non |
| – Leucorrhées : | -Oui | -Non |
| – Douleurs pelviennes : | -Oui | -Non |
| – Masse pelvienne : | - Oui | - Non |
| – Signes urinaires : | -Oui | -Non |
| – Signes digestifs : | -Oui | -Non |
| – Adénopathie inguinale : | -Oui | -Non |
| – Altération de l'état général : | -Oui | -Non |
| – Métastase : | -Oui | -Non |
| – Autre à préciser : | | |

3/ Antécédents

Personnels :

• Médicaux :

HTA :

Diabète :

Obésité :

- Ménopause :
- Antécédents de syndrome d'HNPCC / Lynch:
- Antécédents de cancers :

Si oui, préciser :

- Gynéco-Obstétricaux :

- Age de ménarche :
- Age de la première grossesse :
- Parité :
- Gestité :
- Contraception :-Oui :-Non :

Si oui :

Méthode:

Durée :

- Chirurgicaux :

Familiaux

- Antécédents de cancer de l'utérus: - Oui - Non
- Antécédent de cancer de l'ovaire : - Oui - Non
- Antécédent de cancer du sein : - Oui - Non
- Antécédent de cancer du côlon : - Oui - Non
- Antécédents d'autres cancers : - Oui - Non
- Antécédent de syndrome de Lynch/ HNPCC :
- Autres antécédents :

4/ Etude clinique

Examen général

- Etat général : Conservé Altéré

- c. Envahissement ganglionnaire : - Oui - Non
- d. Emboles vasculaires : - Oui -Non
- e. IHC : - Oui - Non

Annexe 2 : Technique histologique classique

COLORATION TOPOGRAPHIQUE: HEMALUN EOSINE

I- PRINCIPE :

Coloration des noyaux par une laque aluminique l'hémalum, et des fonds par un seul colorant acide : l'éosine.

II- REACTIFS:

- Hematoxyline de Harris :
- Eosine à 1.5 .

III- MODE OPERATOIRE.

1. Déparaffiner :

- 5 min xylène
- 7 min xylène

2. hydrater :

- A° 100° → 60s à agitations.
- A° 90° → 60s à agitations.
- A° 70° → 60s à agitations.
- E.D : 03 mn

3. Coloration :

- l'hématine 45 s

-Laver pdt 3 mn à l'eau courante (+sieurs bains).

-Colorer 4 min à l'éosine (pour la différenciation se fait par alcool 70° et 90°).

- Rinçage à E.D

4. Déshydrater :

- A° 70° → 30s à agitations.

- A° 90° → 30s à agitations.

- A° 100° → 02mn à agitations

5. **Eclaircir :**

--5 min xylène

-5 min xylène

6. **Monter :** résine (Eukitt)

IV- RESULTATS.

NOYAU : VIOLET ET FOND : ROSE.