

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 057/10

LES HYPERPLASIES DE L'ENDOMÈTRE (A propos de 57 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/04/2010

PAR

Mlle. ZOUBIR SANAE

Née le 02 Août 1980 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Endomètre - Hyperplasie - Atypie - Cancer - Progestatifs

JURY

M. MELHOUF MY ABDELILAH.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. BANANI ABDELAZIZ.....	RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUCHIKHI CHEHRAZED.....	JUGE
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	

PLAN

Introduction	3
Rappel théorique	5
I- Généralités	6
I-1: Embryologie de l'endomètre.	6
I-2: anatomie de l'endomètre.	8
I-3: physiologie et histologie de l'endomètre.	12
I-4: les effets des oestrogènes et des anti-estrogènes sur l'endomètre.	20
II- Epidémiologie :.....	22
II-1: fréquence et incidence.	22
II-2: étiologies et facteurs de risques.	23
III- Classification des hyperplasies de l'endomètre.....	28
III-1: hyperplasies endométriales sans atypie.	28
III-2 : hyperplasies endométriales atypiques.	28
IV- Anatomie-pathologique	31
IV-1 :hyperplasie sans atypie	31
IV-2 :hyperplasie avec atypie	35
V- Diagnostic positif	38
V-1:circonstances de découverte	38
V-2:l'examen clinique	38
V-3:les examens paracliniques.	39
VI- Diagnostic différentiel	46
VII- Traitement :	50
VII-1 : les moyens :	50
A-traitement médical.....	50
B-traitement chirurgical.	53
VII-2 : les indications :.....	57
A-hyperplasies sans atypie.	57
B-hyperplasies avec atypie.....	58
Matériels et méthodes.....	60
Résultats	65
1 : fréquence.....	66
2 : âge des patientes.....	67

3 : parité.....	67
4 : facteurs de risques.....	68
5 : délai de consultation.....	68
6. : signes fonctionnels.....	69
7 : examen clinique.....	70
8 : examens paracliniques.....	70
9 : traitement.....	79
10 : anatomopathologie.....	81
11 : évolution.....	82
Discussion.....	83
Conclusion.....	101
Résumé.....	103
Bibliographie.....	108

Introduction

L'hyperplasie de l'endomètre est une prolifération de l'endomètre caractérisée par une augmentation en densité de ses différents éléments.

Les hyperplasies de l'endomètre sont habituellement la conséquence d'une hyperoestrogenie relative dont les origines sont nombreuses, plus fréquentes en péri-ménopause qu'après la ménopause, elles sont simples ou complexes selon le degré de leurs anomalies architecturales, avec ou sans atypies cellulaires.

Elles se manifestent habituellement par des hémorragies utérines en péri-ménopause.

L'hystérocopie associée à la biopsie dirigée est plus pertinente que l'échographie, l'hystérosonographie ou le curetage aveugle pour faire le diagnostic.

Les hyperplasies sans atypie cellulaire, induites par insuffisance lutéale, se traitent classiquement par les progestatifs de synthèse. La voie intra-utérine (stérilet au lévonorgestrel) est plus efficace et mieux tolérée que la voie orale. En cas d'échec, un traitement chirurgical peut être proposé, conservateur (résection ou thermocoagulation endométriale) ou radical (hystérectomie) s'il existe d'autres anomalies génitales.

Les hyperplasies avec atypies cellulaires se traitent classiquement par une hystérectomie.

Le but de notre travail est de préciser les éléments de diagnostics et déterminer les méthodes thérapeutiques.

rappel théorique

I- Généralités :

I. 1/Embryologie de l'endomètre :

L'endomètre et le myomètre sont d'origine mésodermique, ces deux structures étant formées par la fusion des canaux de Müller entre la huitième et la neuvième semaine postovulatoire (fig.1)

À partir de la 20ème semaine de gestation, l'endomètre est composé d'une couche cellulaire, supportée par une épaisse couche de stroma fibroblastique.

Au-delà de la 20e semaine gestationnelle, l'épithélium de surface forme des structures glandulaires qui s'étendent au sein du muscle utérin. À la naissance, l'utérus mesure environ 4 cm de long.

La surface endométriale et les glandes sont limitées par un épithélium de type cylindrique ou cubique qui ne présente pas d'activité proliférative ou sécrétoire.

Cette muqueuse endométriale mesure moins de 0,5 mm d'épaisseur et ressemble à l'endomètre inactif des femmes ménopausées.

Pendant la période d'activité génitale, la taille et le poids de l'utérus normal varient en fonction de la parité. Pendant cette période, l'endomètre subit des modifications morphologiques.

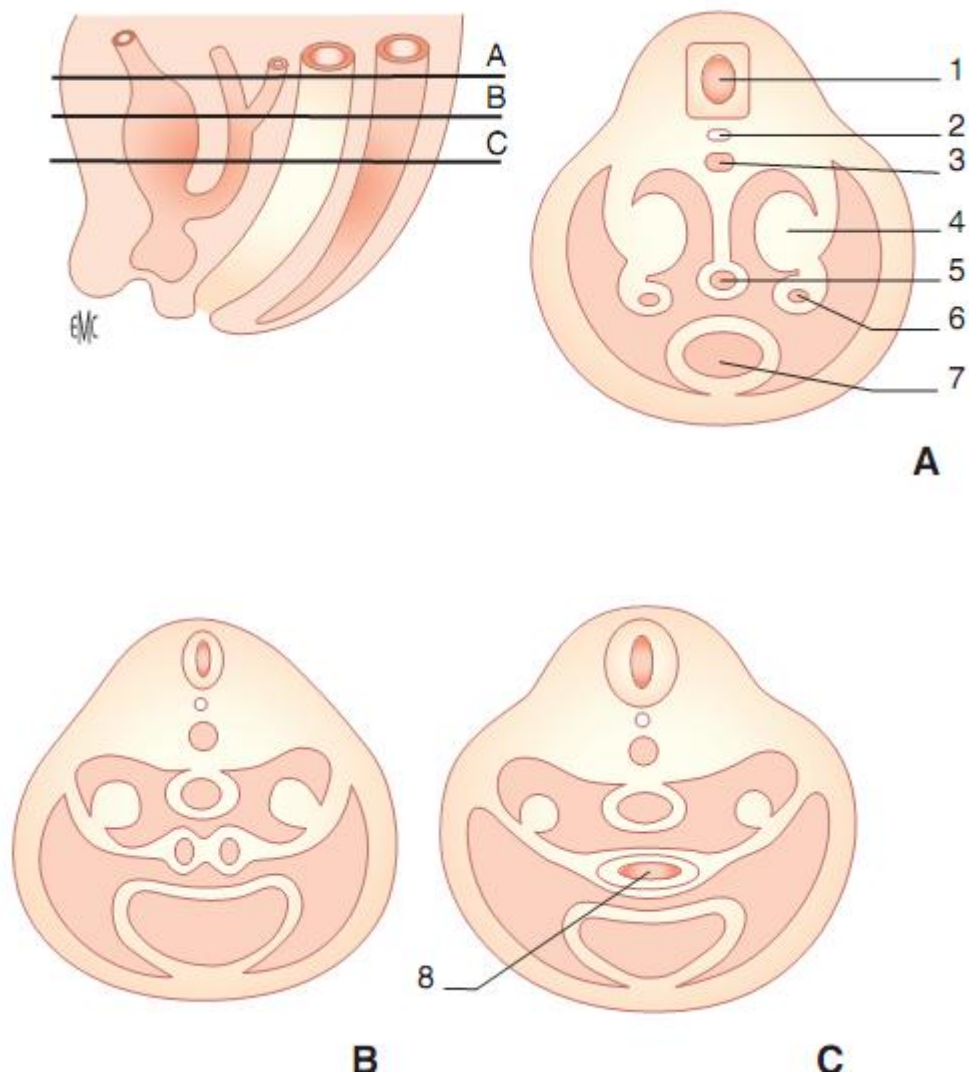


Figure 1: Embryon de 9 semaines. Fusion des canaux de Muller et formation de l'utérus. 1: tube nerveux. 2: chorde. 3 : aorte. 4 : ébauche ovarienne. 5 : intestin postérieur. 6 : canal de Muller. 7 : vessie. 8 : canaux de Muller fusionnés(1)

I-2/ anatomie de l'endomètre :

L'endomètre est constitué par un épithélium prismatique unistratifié (cilié ou non selon le stade fonctionnel) avec sa lame basale, des glandes utérines, un tissu conjonctif (stroma) hautement spécialisé riche en cellules contenant les vaisseaux sanguins, notamment les artères spiralées branches des artères utérines, ainsi qu'un système de drainage veineux (fig.2).

On distingue a l'endomètre deux couches :

- la couche fonctionnelle : siège au niveau des deux tiers supérieurs de la muqueuse, montre une épaisseur variable, elle témoigne de modifications cycliques, et elle est régulièrement éliminée.
- la couche basale : située en profondeur au niveau du tiers inférieur de l'endomètre, elle n'est que peu influencée par le cycle, et elle n'est pas éliminée par desquamation. C'est à partir d'elle que la couche fonctionnelle se reconstruit.

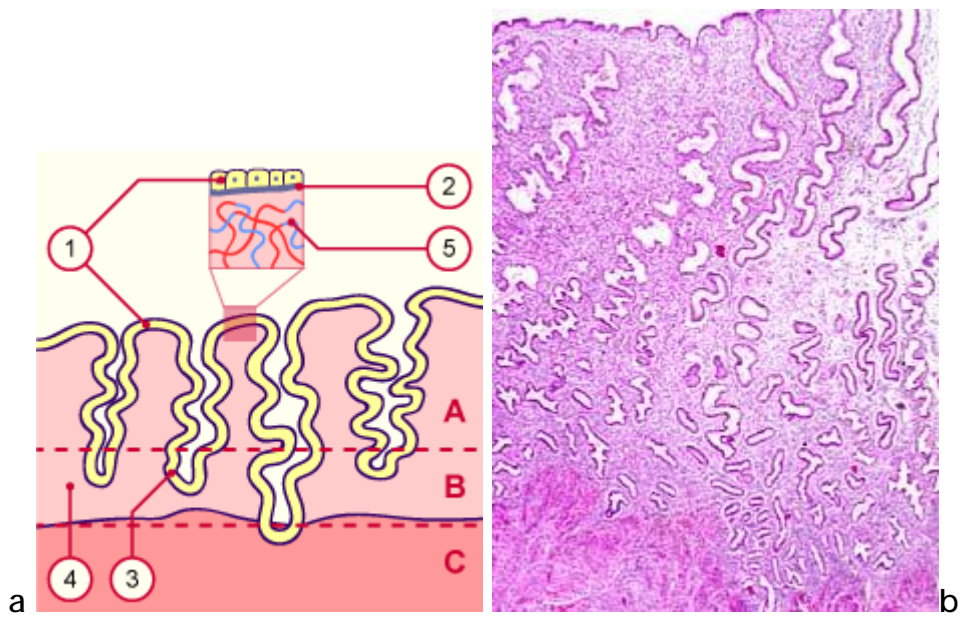
Ce tissu glandulaire est soumis à une stimulation cyclique par la gonadotrophin releasing hormone (GnRH) d'origine hypothalamique, qui agit sur la sécrétion de la follicle stimulating hormone (FSH) et de la luteinizing hormone (LH). Ces deux hormones antéhypophysaires sont libérées dans la circulation et agissent sur l'ovaire, lieu d'élaboration principal des œstrogènes et de la progestérone. Ces deux hormones agissent sur le développement de l'endomètre.

La première phase est sous la domination essentielle des œstrogènes. Ils stimulent le développement des cellules muqueuses (phase proliférative) et l'endomètre va atteindre environ 5 mm d'épaisseur (10 mm pour les deux faces de la cavité utérine) lors de l'ovulation.

Après l'ovulation débute la phase sécrétoire : le corps jaune produit la progestérone qui va s'opposer a l'action des œstrogènes en réduisant le nombre de

récepteurs, en favorisant sa conversion en œstrone et va stimuler la différenciation de l'endomètre vers une activité sécrétoire au sein du tissu glandulaire.

En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse dans les 9 à 11 jours qui suivent l'ovulation, s'accompagnant d'une chute de la sécrétion hormonale, avec survenue de la menstruation qui dure de 2 à 7 jours entraînant la perte de 40mL +/- 20mL de sang en moyenne(3).



a : structure schématique de l'endomètre

b : endomètre en phase sécrétoire

1. épithélium prismatique unistratifié
2. lame basale
3. glandes utérines
4. tissu conjonctif
5. vaisseaux sanguins

- A. couche fonctionnelle
- B. couche basale
- C. myomètre

Fig.2 : a-b : Structure schématique montrant la couche fonctionnelle et basale de l'endomètre, ainsi que les glandes utérines et le myomètre. Les cellules de l'épithélium prismatique unistratifié, la lame basale et les vaisseaux sanguins, sont représentés au plus fort grossissement dans l'encadré. Noter bien que l'extrémité de certaines glandes utérines plonge dans le myomètre ce qui permet leur régénération lors d'un curetage notamment. (2).

Anatomie vasculaire

La muqueuse endométriale est vascularisée par un important réseau qui provient des artères radiales du myomètre sous-jacent, elles-mêmes issues des deux artères latéro-utérines (fig. 3).

Ces vaisseaux pénètrent l'endomètre à intervalle régulier, donnant naissance aux artères basales. Celles-ci se contournent, donnant naissance à des branches horizontales et verticales, les premières donnant naissance à l'apport vasculaire de la couche basale de l'endomètre, les secondes formant les artérioles spiralées nourrissant la couche fonctionnelle (4).

Les artères endométriales, contrairement aux artères myométriales, sont caractérisées histologiquement par l'absence de tunique élastique, à l'exception des artères de la couche basale.

Les veines et les vaisseaux lymphatiques sont relativement proches du système artériel. Les lymphatiques utérins se drainent par le biais des plexus utérins vers les ganglions pelviens et lomboaortiques.

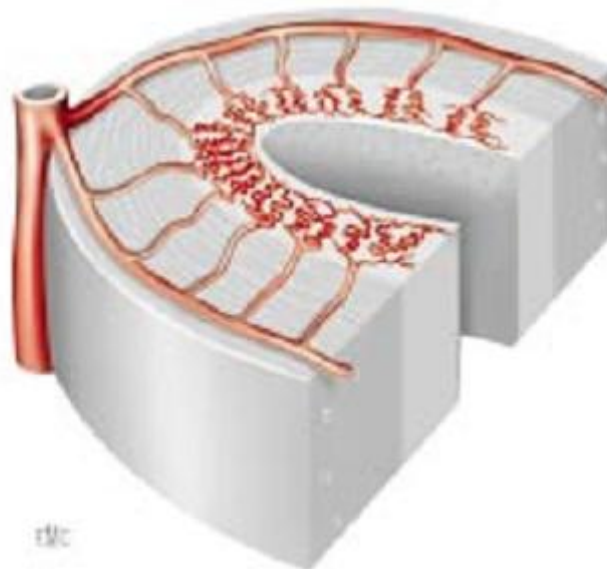


Fig.3 : schéma mettant en évidence une artère latéro-utérine donnant des artères arquées donnant elles-mêmes les artères radiales, vascularisant l'ensemble du myomètre et se terminant au niveau l'endomètre par les artères spiralées qui s'anastomosent entre elles au niveau de la couche basale et de la couche fonctionnelle(4).

I-3/Physiologie et histologie de l'endomètre normal :

Pendant la période de la reproduction, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques caractérisées par une croissance, une différenciation sécrétoire et en l'absence de fécondation, une menstruation et une régénération, ceci impliquent surtout la partie fonctionnelle de l'endomètre, au niveau de la partie basale les modifications morphologiques sont minimales.

Ces modifications morphologiques de l'endomètre sont sous le contrôle des œstrogènes et de la progestérone sécrétés par l'ovaire de manière cyclique, et des facteurs de croissance et des enzymes synthétisés par ces hormones(5).

On distingue à l'endomètre plusieurs phases :

a/ Phase proliférative :

Correspond aux 14 premiers jours du cycle et est sous la dépendance des œstrogènes sécrétés par les follicules ovariens en croissance.

Le stroma, les glandes et les vaisseaux prolifèrent pendant toute cette phase aboutissant à une augmentation du volume de la muqueuse endométriale.

Cette prolifération se traduit par une augmentation des mitoses et de la synthèse de l'ADN et de l'ARN cytoplasmique(6), ces modifications sont plus prononcées au niveau de la partie fonctionnelle du fond et du corps de l'utérus qu'au niveau de la partie basale, de l'isthme et des cornes utérines(7).

Les glandes : sont droites et perpendiculaires à la surface au début de la phase proliférative, puis deviennent volumineuses et tortueuses durant la phase proliférative intermédiaire et tardive, elles sont bordées par un épithélium pseudostratifié fait de cellules cylindriques aux noyaux en forme de cigare avec de nombreuses figures de mitoses et un petit cytoplasme éosinophile (fig4)

Le stroma : est fait de cellules peu différenciées rondes et régulières avec un noyau hyperchromatique entouré par une fine bande de cytoplasme (fig.4), des

agrégats de cellules lymphoïdes sont souvent présents dans le stroma de la phase proliférative.

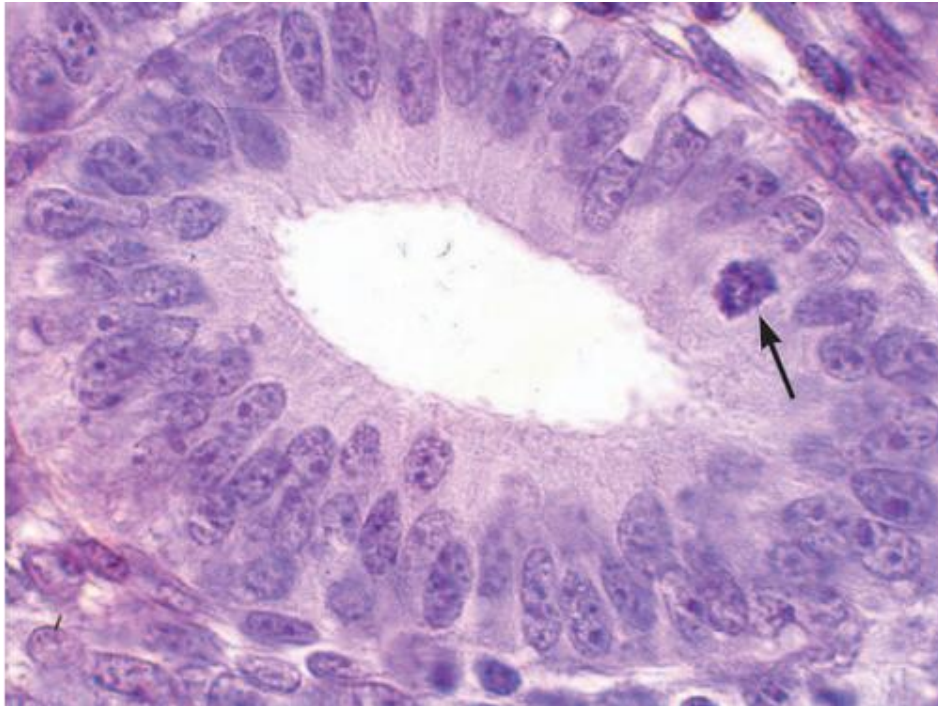


Fig.4 : Pendant la phase proliférative, les glandes sont bordées par un épithélium pseudostratifié et contiennent des figures de mitoses. grossissement*40, coloration par l'hématoxyline et l'éosine(5)

b/ Phase sécrétoire (fig.5)

Début après l'ovulation et dure du 14^{ème} au 28^{ème} jour du cycle. Cette phase est sous l'influence de la progestérone qui inhibe l'action des estrogènes.

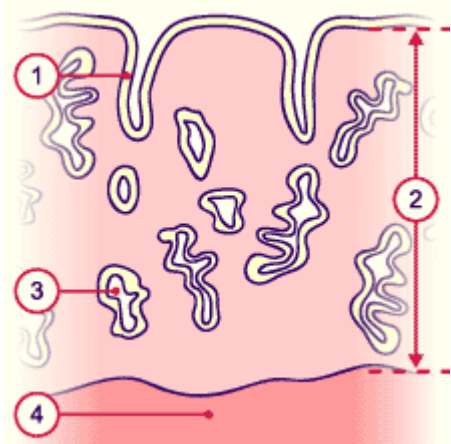
Les premières modifications se voient au niveau des glandes où la synthèse de l'ADN et des mitoses diminue puis disparaît et la prolifération s'arrête, ces glandes acquièrent des vacuoles sous-nucléaires (les vacuoles correspondent à des granules de glycogènes) dans chaque cellule au 17^{ème} jour du cycle avec des noyaux qui prennent un aspect palissadique. Ces caractères permettent d'affirmer la survenue de l'ovulation(8).

En phase sécrétoire avancée, la couche fonctionnelle atteint au 21^{ème} jour du cycle son développement idéal pour l'implantation d'un embryon, les glandes ont une forme en dents de scie et leur épithélium présente de petits replis.

Le stroma de l'endomètre est composé de fibroblastes spécialisés, à partir du 20^{ème} jour on note l'apparition d'un œdème qui se fait sous l'action des prostaglandines (PG) E2 et F2 secrétées par les cellules du stroma et synthétisées par la progestérone (9,10). La PGE2 stimule la perméabilité capillaire, favorise l'activité mitotique endothéliale et la concentration de filaments périvasculaires. Cette prolifération endothéliale conduit à un enroulement du système artériel de l'endomètre qui se manifeste sous la forme d'artères spiralées dans la partie fonctionnelle de la muqueuse (fig.6).

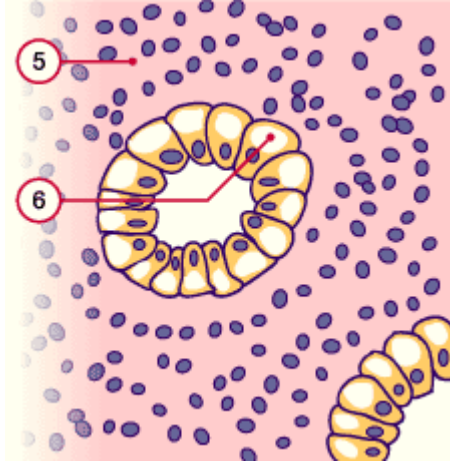
Les cellules stromales stockent du glycogène, des lipides, des protéines, à l'intention d'un éventuel embryon, elles finissent par donner de grandes cellules à noyau arrondi, ce sont les cellules prédéciduales, cette transformation déciduale commence en surface puis et s'enfonce par la suite dans la couche fonctionnelle.

Schéma 1 - Endomètre phase sécrétoire précoce (faible grossissement)



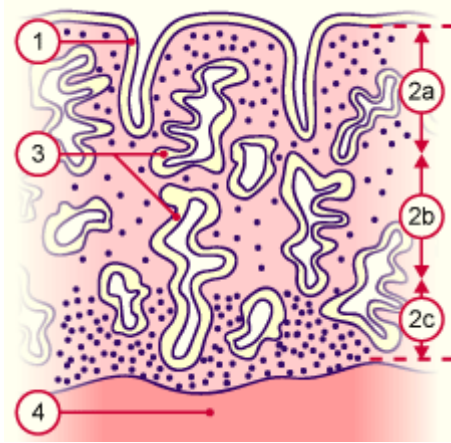
- 1 Epithélium glandulaire
- 2 Endomètre épaissi
- 3 Glandes utérines tortueuses
- 4 Myomètre

Schéma 2 - Glande utérine (fort grossissement)



- 5 Stroma de l'endomètre
- 6 Cellules épithéliales des glandes utérines avec amas de glycogène au pôle basal

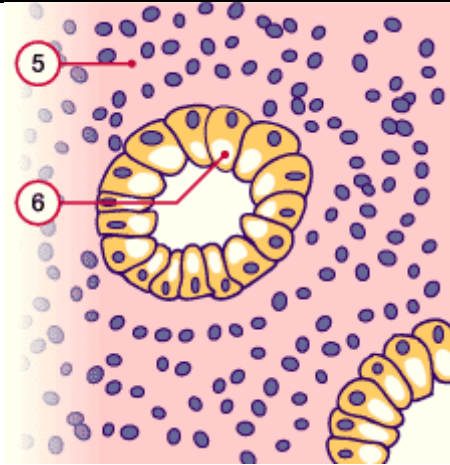
Schéma 3- Endomètre phase sécrétoire moyenne (faible grossissement)



- 1 Epithélium glandulaire
- 2a Couche compacte
- 2b Couche spongieuse
- 2c Couche basale
- 3 Glandes utérines tortueuses
- 4 Myomètre

NB 2a + 2b = couche fonctionnelle

Schéma4 - Glande utérine (fort grossissement)



- 5 Stroma de l'endomètre
- 6 Cellules épithéliales des glandes utérines avec amas de glycogène au pôle apical

Fig.5 :schémas 1-2 : phase sécrétoire précoce:l'épaisseur de l'endomètre va progressivement atteindre sa maturité, le noyau des cellules épithéliales est arrondi. En raison de la production et du stockage basal important de glycogène il se trouve en position apicale proche de la lumière .

Schémas 3-4 : Phase sécrétoire moyenne: l'endomètre atteint sa maturité, le glycogène transite du pôle basal vers le pôle apical, repoussant les noyaux des cellules épithéliales vers le pôle basal. Des amas de sécrétion chargés de glycogène sont alors évacués dans la lumière des glandes(2).

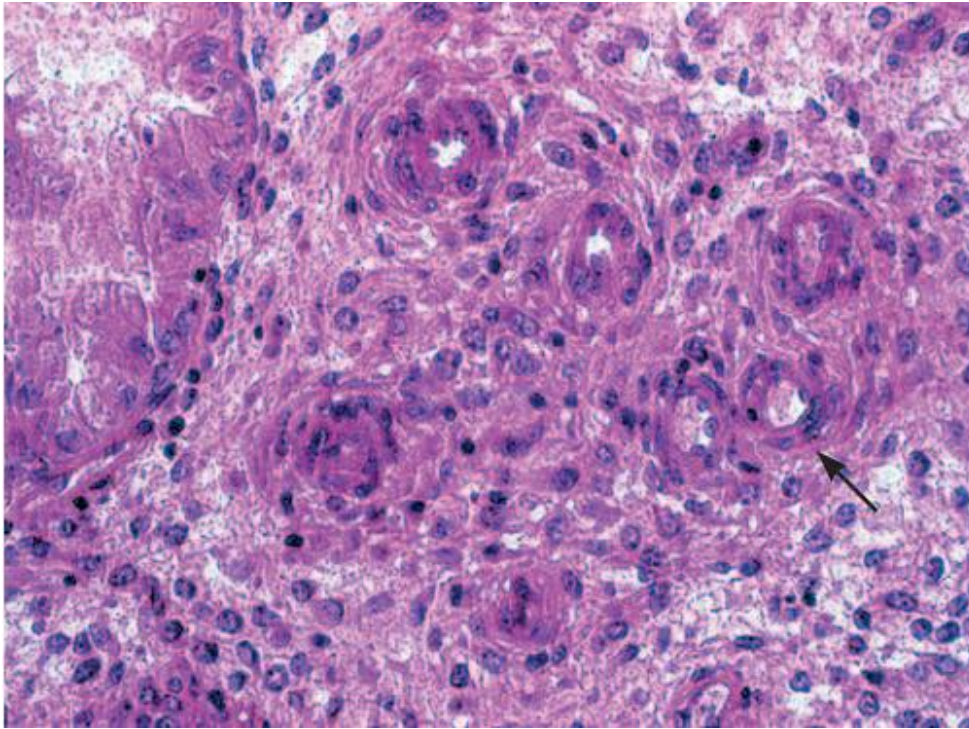


Figure 6. Le stroma contient des artères spiralées bien développées (→) qui s'entourent d'une prédécidualisation des cellules du stroma à partir du 23^e jour du cycle. Grossissement × 25. Coloration par l'hématoxyline et l'éosine.(5)

c/Phase menstruelle :

L'absence d'implantation, la régression du corps jaune provoque la chute des taux circulants de l'œstradiol et de la progestérone et provoque l'élimination de la partie fonctionnelle de l'endomètre.

La menstruation résulte d'une autodigestion enzymatique et d'une nécrose ischémique liée aux prostaglandines.

Les PGF et PGE sont à leur niveau maximal durant la phase menstruelle, les PGF provoquent une vasoconstriction et une contraction du myomètre à la limite de l'endomètre qui conduisent à l'ischémie de la partie fonctionnelle ce qui entraîne une desquamation du tissu aboutissant au sang menstruel.

Le tissu menstruel correspond à des cellules du stroma en agrégats sous forme de morules, des glandes rompues et un fond hémorragique et inflammatoire. La menstruation est stoppée par la vasoconstriction des artères de la partie basale de la muqueuse et des artères radiaires et arquées présentes dans le myomètre(5).

d/Phase régénérative :

Débute au moment de la menstruation et correspond aux premiers jours de la phase proliférative, la synthèse de l'ADN ne survient que 2 ou 3 jours après la dénudation de la partie fonctionnelle(6, 11)

Les cellules du stroma de la partie basale de la muqueuse prolifèrent pour remplacer l'endomètre qui a desquamé et ensuite participent à l'intégrité de la muqueuse.

Cette synthèse est associée à une régénération de l'épithélium avec une prolifération des glandes à partir de la partie basale et de l'épithélium de surface de la partie péritubaire et isthmique.

L'épithélium de régénération postmenstruel se lie avec les fibroblastes du stroma sous-jacent et celles-ci forment des agrégats sur lesquels l'épithélium de surface peut migrer.

Le rôle de l'estradiol dans la régénération de l'endomètre n'est pas très clair. Le niveau sérique d'estradiol est très bas durant la phase menstruelle et la régénération semble due à un mécanisme de réparation plutôt qu'à un phénomène hormonodépendant.

A partir du 5^{ème} jour du cycle, le taux sérique de l'estradiol augmente et la muqueuse endométriale prolifère sous influence estrogénique par l'intermédiaire des récepteurs qui apparaissent dans le noyau des glandes et du stroma.

e/Endomètre de la ménopause :

En l'absence d'estrogènes endogènes ou exogènes, l'endomètre devient progressivement inactif puis atrophique.

L'endomètre inactif : Conserve l'épaisseur d'un endomètre en phase proliférative mais n'a plus de signes morphologiques de prolifération, il est composé de glandes comparables à des glandes en phase proliférative mais qui deviennent parallèles à la surface de l'épithélium plutôt que perpendiculaires et qui ne contiennent plus de mitoses (Fig.7).

Le stroma devient plus compact sans séparation nette entre la partie fonctionnelle et la partie basale.

La synthèse de l'ADN est maintenue ainsi que celle des récepteurs des estrogènes, ceci explique pourquoi l'endomètre sous l'influence d'estrogènes exogènes peut régénérer et synthétiser des récepteurs de la progestérone.

Dans un endomètre atrophique :

- La muqueuse est de faible épaisseur
- les glandes sont parallèles à la surface de l'épithélium elles sont de petite taille, bordées par un épithélium cubique aplati.
- le stroma est fibreux, comparable au stroma de l'isthme.
- les vaisseaux sont oblitérés par la fibrose.

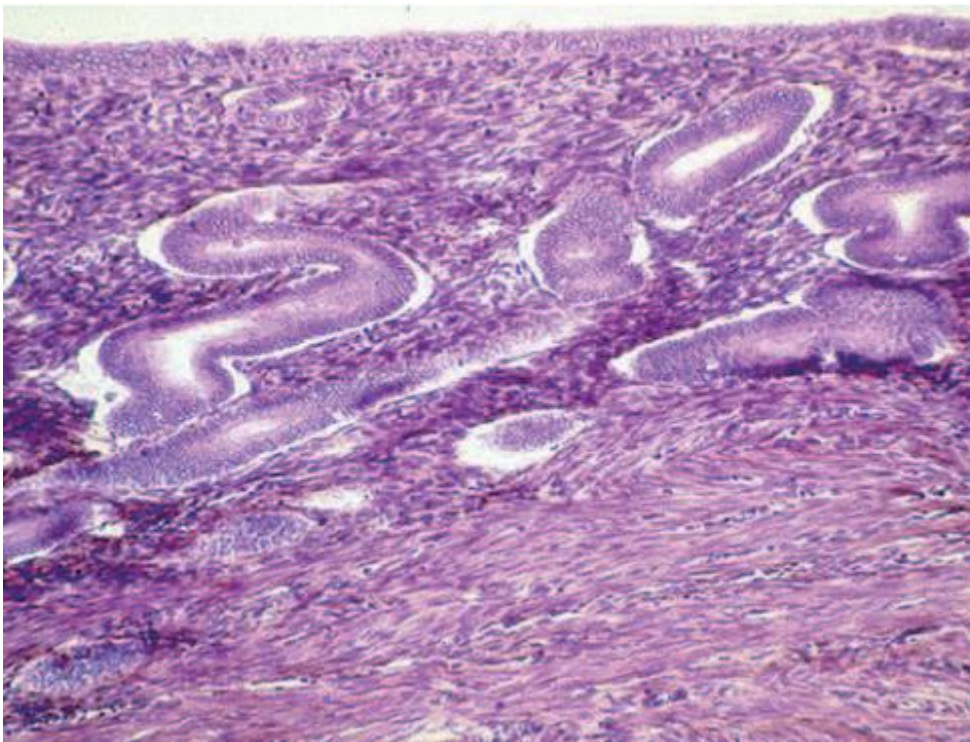


Fig.7 : les glandes d'un endomètre inactif sont parallèles à la surface et ne contiennent pas de mitoses. Grossissement*25. Coloration par l'hématoxyline et l'éosine.(5)

I-4/effets des œstrogènes et des anti-œstrogènes sur l'endomètre :

a/ Mécanismes d'action des œstrogènes :

L'action des hormones stéroïdes sur l'épithélium, le stroma et l'endothélium de l'endomètre se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui sont des protéines présentes dans les noyaux des cellules endométriales et qui ont une affinité spécifique pour les œstrogènes et la progestérone(12).

Les types classique de récepteurs aux œstrogènes sont appelés ER α et ER β , leurs synthèse est sous la dépendance des œstrogènes. Les récepteurs de la progestérone existent aussi sous deux formes PRA et PRB. La progestérone inhibe la synthèse des deux types de récepteurs des œstrogènes, Le PRB inhibe la synthèse du PRB mais non du PRA tandis que le PRA inhibe la synthèse des PRA et des PRB.

Les œstrogènes jouent un rôle important dans la prolifération des cellules endométriale, l'action mitogénique des œstrogènes se fait de façon paracrine par l'intermédiaire de facteurs de croissance, comme le facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor, EGF), le facteur de croissance pour l'insuline I et II (insulin growth factor I and II, IGFI and II), et le facteur de croissance transformant (transforming growth factor, TGF).

On identifie également des oncogènes qui sont probablement en cause dans la stimulation de la croissance de la muqueuse endométriale par un mécanisme paracrine. Ces oncogènes sont régulés par les œstrogènes.

b/Action des anti-œstrogènes sur l'endomètre :le Tamoxifène.

Le Tamoxifène est un antiœstrogène largement utilisé comme traitement adjuvant dans le cancer du sein chez les femmes ménopausées. Cette molécule a dans la plupart des cas un effet anti-œstrogénique au niveau de l'endomètre, mais elle peut avoir un faible effet œstrogénique(13) cet effet œstrogénique s'exerce par

l'intermédiaire des ER α et ER β que l'on détecte au niveau de l'endomètre de patientes traitées par Tamoxifène(14)

En 1994, Kedar et al. ont montré que le Tamoxifène était à l'origine d'une augmentation significative de la taille de l'utérus, d'un épaissement de l'endomètre, d'une diminution des index de résistance et de pulsatilité des artères utérines (15). Chez les patientes sous Tamoxifène, les anomalies endométriales peuvent correspondre à :

- des polypes, retrouvés dans 66 % des cas si l'épaisseur de l'endomètre est supérieure à 5 mm (16) ;
- une atrophie kystique, retrouvée dans 29 % des cas si l'épaisseur de l'endomètre est supérieure à 5 mm (16) ;
- une hyperplasie endométriale.
- un cancer de l'endomètre.

L'ensemble de ces anomalies correspondant à un épaissement de l'endomètre,

Sous Tamoxifène un endomètre épaissi à forme micro-kystique, doit faire évoquer : une atrophie kystique, correspondant à un processus endométrial profond, un polype ou une hyperplasie (glandulokystiques), une réactivation de foyers d'adénomyose. (17)

II. ÉPIDÉMIOLOGIE :

II. 1/ Fréquence et incidence :

La fréquence des lésions pré-néoplasiques de l'endomètre est très imprécise et très mal connue.

En effet, la plupart des prélèvements utérins sont en règle pratiqués chez des patientes symptomatiques (ménopausées et/ou métrorragies). Il apparaît difficile d'en apprécier l'incidence réelle(18).

Après la ménopause, l'involution de la muqueuse utérine se fait progressivement vers l'atrophie. Mais on peut voir persister 10% d'endomètres prolifératifs et 3% d'hyperplasies(18). De même, longtemps après l'aménorrhée peuvent réapparaître des endomètres hyperplasiques, spontanément, ou sous l'influence d'une tumeur ovarienne sécrétante(19), ou sous l'influence d'un traitement hormonal substitutif non équilibré.

L'élément péjoratif des états préneoplasiques de l'endomètre est la présence d'atypies cellulaires. Le risque de dégénérescence est alors d'environ 30 %. Les adénocarcinomes développés sur de telles lésions sont de meilleur pronostic(18).

L'incidence du cancer de l'endomètre augmente régulièrement (25/100 000), par rapport au cancer du col utérin (20/100 000), dont l'incidence diminue grâce au dépistage et au traitement des dysplasies.

Ces données, conjuguées à l'absence de résultats réellement contrôlés sur l'incidence des lésions pré-néoplasiques de l'endomètre, compliquent la mise au point d'un dépistage efficace du cancer du corps de l'utérus.

II. 2/ Étiologies et facteurs de risques :

a/ Les étiologies :

Les principales études épidémiologiques montrent que les lésions précancéreuses sont induites par une stimulation oestrogénique excessive (20).

La sécrétion continue d'estrogènes détermine une hyperplasie endométriale. Aussi est-il tentant de considérer les estrogènes comme une cause essentielle dans la constitution des états pré-cancéreux, d'autant que des facteurs endocriniens se retrouvent souvent chez les femmes présentant des lésions précancéreuses de l'endomètre. Mais l'administration d'oestrogènes induit un faible pourcentage de cancer.

Les oestrogènes seraient donc un facteur promoteur plus qu'un facteur d'initiation ou un facteur carcinogène complet [21].

Ø Le syndrome de Stein-Leventhal :

Ou syndrome des ovaires polykystiques constitue une cause connue d'hyperoestrogénie endogène, fréquemment incriminée dans la genèse des hyperplasies et des cancers de l'endomètre.

Se caractérise par une augmentation inhabituelle des androgènes dans les ovaires, ce qui nuit à la maturation des ovules. Au lieu d'être libérés au moment de l'ovulation, les ovules se transforment en kystes, qui s'accumulent dans les ovaires et augmentent parfois de volume. En plus Les femmes atteintes de ce syndrome sont souvent obèses en plus d'être anovulatoires. Elles ont donc deux facteurs de risque pour le développement de l'hyperplasie.

il associe une aménorrhée secondaire, un Hirsutisme, une infécondité par anovulation, une obésité, présence de deux gros ovaires blancs nacrés ou multi kystiques à la coelioscopie exploratrice, une hyperandrogénie, LH plasmatique élevée.

Dikran et Chamlian [22] ont retrouvé parmi 97 jeunes patientes porteuses d'une hyperplasie de l'endomètre, 24 syndrome de Stein-Leventhal.

Ø L'insuffisance lutéale;

Kaiser [23], élargit le cadre étiologique de l'hyperoestrogénie à l'ensemble des troubles fonctionnels ovariens dans lesquels l'anovulation se solde par un déficit chronique en progestérone.

Les cycles anovulatoires plus fréquents à l'approche de la ménopause pourraient expliquer l'incidence accrue des hyperplasies et des cancers de l'endomètre dans les ménopauses tardives.

Ø Les tumeurs sécrétantes de l'ovaire :

En 1936 Novak attire l'attention sur le rôle des tumeurs sécrétantes de la thèque ou de la granulosa dans la genèse des hyperplasies et du cancer de l'endomètre en raison de leur sécrétion accrue d'oestrogène. Gusberg (24) et Hertig confirment ces données et retrouvent un nombre élevé de lésions pré-néoplasiques:

Tableau n°1 : étude comparative du rôle des tumeurs sécrétantes de l'ovaire dans la genèse de lésions pré-néoplasiques et du cancer.(18)

	n	lésions pré-néoplasiques	Adénocarcinome
Gusberg- Kardon	115	43%	21%
Mansell - Hertig	75	9%	15%

Ø L'oestrogénothérapie:

Les oestrogènes peuvent être utilisés dans un but contraceptif ou comme traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Des études épidémiologiques montrent que le risque de survenue de l'hyperplasie dépend de la durée du traitement et de la dose. L'effet protecteur est

total avec l'administration d'un progestatif pendant 12 à 13 jours par mois [25]. Il a été noté l'incidence accrue des hyperplasies endométriales sous contraception orale séquentielle lorsqu'il existe une composante progestative à la fois trop faible et trop courte [26].

Ø Le Tamoxifène (27)

Des modifications histopathologiques de l'utérus sous Tamoxifène ont été décrites, notamment les polypes, l'endomètre prolifératif et l'endomètre hyperplasique(28).

Le Tamoxifène provoque une augmentation significative de l'épaisseur endométriale mesurée par échographie et une augmentation en histologie endométriale anormale, y compris l'adénocarcinome endométrial (29).

b/ Les facteurs de risque :

Les hyperplasies adénomateuses de l'endomètre partagent avec l'adénocarcinome endométrial les mêmes facteurs de risque: obésité, nulliparité, hypertension artérielle, diabète.(18)

1/l'âge de survenue :

L'âge moyen est de 51 ans en cas d'hyperplasie simple, et de 56 ans en cas d'hyperplasie atypique [30].

Selon Pfeiderer (31) le RR=5.2 après 60 ans, et il est de 1.7 pour une ménopause survenue après 55 ans.

2/ l'obésité :

L'obésité constitue le facteur de risque le plus fréquemment cité dans la littérature: elle est présente dans 21 à 83 % des hyperplasies. L'aromatase accrue de l'androstenedione en estrone, notamment dans les tissus adipeux, contribue chez les obèses à l'augmentation des oestrogènes circulants(18). Selon Pfeiderer (31) le R.R=1.9 au dessus de 80 kg

Dikran [22] retrouve dans une série concernant 97 patientes suivies pour une hyperplasie de l'endomètre 23% d'obésité.

3/ le diabète :

Le diabète augmente indirectement la fréquence de l'hyperplasie par le biais de l'obésité.

4/l'hypertension artérielle :

Beaucoup rapportée dans la littérature mais aucune explication biologique n'as été retrouvée.

5/ la parité :

La grossesse confère une protection contre l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre par interruption de la stimulation continue de l'endomètre par les oestrogènes.

Selon Pfeiderer le RR =1.4 pour la nulliparité. Selon l'étude menée par Dikran concernant 97 patientes la nulliparité a été retrouvée dans 55% des cas, elle constitue le facteur de risque le plus important.

Tableau n°2 : les différents facteurs de risque de l'hyperplasie de l'endomètre dans l'étude menée par Dikran. (22)

Obésité	23%
Nulliparité	55%
Hypertension Artérielle	3%
Diabète	2%

6/l'hérédité :

La meilleure forme documentée est une forme du cancer de l'endomètre familial survenant dans le cadre du syndrome de Lynch II.

Ce syndrome est caractérisé par la survenue précoce de plusieurs cas familiaux de cancers, notamment colorectaux et endométriaux.(32)

Il se transmet selon un mode autosomique dominant Il est responsable de 6 % des cancers de l'endomètre, de 2 % des cancers de l'ovaire et de 1 à 3 % des cancers colorectaux parmi les patients de moins de 60 ans (33, 34, 35).

Il est spéculatif que les femmes ayant des antécédents familiaux de ce syndrome sont plus enclins à développer une hyperplasie de l'endomètre ou une progression plus directe de tumeurs bénignes de l'endomètre a un cancer de celui-ci.(27)

III.LA CLASSIFICATION DES HYPERPLASIES DE L'ENDOMÈTRE

La classification de la Société Internationale de Gynécopathologie, adoptée par l'OMS, divise les hyperplasies en deux groupes : sans atypie cellulaire, ce qui correspond à une véritable hyperplasie, et avec atypies cellulaires, authentique lésion précancéreuse devant être considérée comme une néoplasie intra-épithéliale (36, 37).

III-1 Les hyperplasies endométriales sans atypie :

Sont composées d'hyperplasie simple et d'hyperplasie complexe :

- L'hyperplasie simple :

Regroupe les formes anciennement appelées endomètre prolifératif persistant et hyperplasie glandulo-kystique.

Elle se traduit par le développement hétérogène et irrégulier de la muqueuse augmentant ainsi l'épaisseur de l'endomètre. La prolifération lente et continue des cellules épithéliales provoque une dilatation kystique de certaines glandes alors que d'autres restent atrophiques dans un contexte d'hypertrophie stromale.

- L'hyperplasie complexe :

Désigne l'ex-forme adénomateuse. La prolifération cellulaire est augmentée, les glandes sont ramifiées et contournées et le chorion cytogène est peu abondant. Les cellules épithéliales restent polarisées et ne présentent pas d'atypie.

III-2 Les hyperplasies endométriales atypiques :

Peuvent être simples ou complexes, mais elles comportent un nombre variable de glandes aux atypies cellulaires évidentes :

- désordres architecturaux : pluristratification cellulaire, perte de polarité cellulaire.
- anomalies cellulaires : augmentation du volume cellulaire, hétérogénéité en taille et en forme des cellules.

- atypies cyto-nucléaires : hyperchromatisme nucléaire, nucléole proéminent et à membrane épaisse, perte de la polarité nucléaire.

Cette classification repose sur le lien prouvé entre l'atypie et le risque de développer un adénocarcinome endométrial (38, 39). En effet, les différentes études montrent que les hyperplasies simples ou complexes sans atypie ne sont pas précancéreuses, tandis que les hyperplasies avec atypies le sont significativement (tableau 3).

Tableau n° 3 : risque de dégénérescence en cancer de 170 hyperplasies endométriales non traitées et suivies pendant une durée moyenne de 13 ans(38).

Hyperplasies endométriales non traitées (n=170)	N total (%)	N cancer (%)
Hyperplasies simples	93 (55)	1 (1)
Hyperplasies complexes	29 (17)	1 (3)
Hyperplasies simples + atypies	13 (8)	1(8)
Hyperplasies complexes + atypies	35(20)	10 (29)

Le tableau ci-dessous récapitule les différents critères anatomopathologiques adaptés par l'OMS pour faire cette classification, ainsi que la classification détaillée et sa correspondance ancienne.

Tableau n°4 : classification des hyperplasie de l'endomètre.(40)

Classification des hyperplasies de l'endomètre					
- Critères anatomopathologiques N		Atypies cytologiques : - Augmentation de la taille des noyaux . - Chromatine densifiée, mottée ou parfois clarifiée avec nucléoles proéminents - Membranes nucléaires épaissies à contours irréguliers.		Atypies architecturales : - la désorganisation architecturale - bourgeonnements et branchement endoluminaux; - glandes adossées dos à dos projections papillaires dans la lumière glandulaire, donnant des aspects pseudo-cribriformes sur certaines incidences de coupes.	Anciennes Correspondances
- Classification des hyperplasies de l'endomètre L					
Hyperplasie sans atypie	Hyperplasie simple sans atypie	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'atypie cytologique 	* Absence de désorganisation architecturale * Les glandes peuvent avoir un calibre soit normal, soit kystisé, soit les deux	- Hyperplasie glandulo-kystique ; - Hyperplasie polypoïde	
	Hyperplasie complexe sans atypie	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'atypie cytologique 	* Présence d'une désorganisation architecturale	- Hyperplasie adénomateuse légère - Endomètre prolifératif persistant.	
Hyperplasie avec atypies	Hyperplasie simple avec atypies	<ul style="list-style-type: none"> • Présence atypies cytologiques 	* Absence de désorganisation architecturale	- L'ancienne hyperplasie adénomateuse modérée.	
	Hyperplasie complexe avec atypies	<ul style="list-style-type: none"> • Présence atypies cytologiques 	* Présence d'une désorganisation architecturale.	- Hyperplasie adénomateuse sévère ; - Hyperplasie adénomateuse atypique - Adénocarcinome in situ.	

IV. ANATOMOPATHOLOGIE :

IV- 1/ hyperplasie sans atypie :

Ø Hyperplasie simple :

Précédemment dénommé "kystique", les glandes prolifèrent avec une taille et une forme irrégulière, elles sont séparées par un stroma abondant (Fig. 8 et Fig. 9).

C'est une lésion comportant une densification des glandes avec augmentation du rapport glandes/stroma léger à modéré mais homogène (41).

L'architecture glandulaire est caractérisée par des replis et de discrets bourgeonnements. Les Glandes intercalaires sont souvent dilatées et ont un aspect kystique.

Sur le plan cytologique, l'épithélium glandulaire ressemble à l'endomètre prolifératif. Les cellules sont cylindriques à cytoplasme amphophile avec des noyaux pseudostratifiés qui maintiennent leur orientation vers la membrane basale sous-jacente. Les noyaux sont de forme ovale avec des contours lisses, et les petits nucléoles sont peu visibles. Par définition, un considérable stroma est présent dans l'hyperplasie simple. (42).

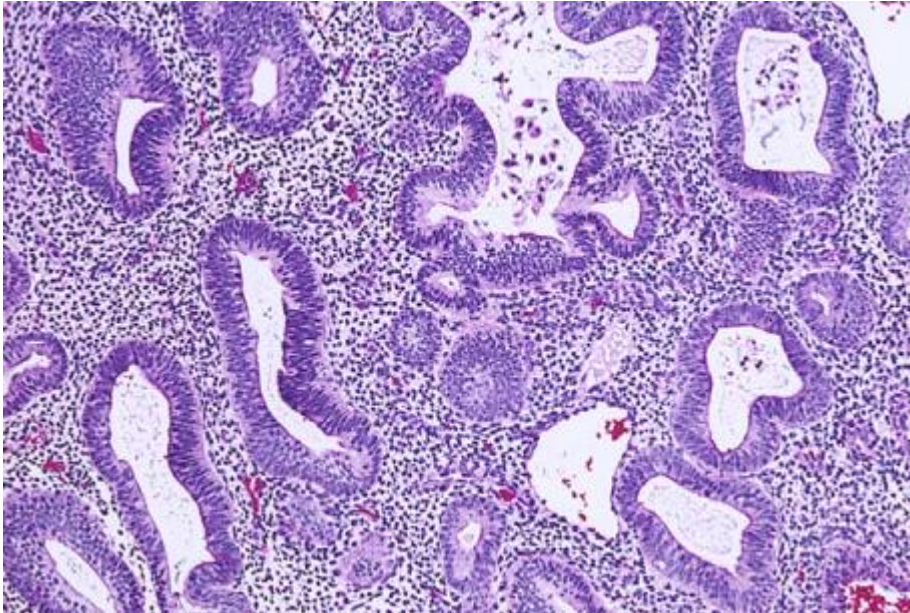


Fig. 8. Hyperplasie simple sans atypie: Les glandes sont séparées par un stroma abondant. Les différentes glandes sont de taille et de forme irrégulières avec des glandes dilatées et kystiques occasionnellement.(42)

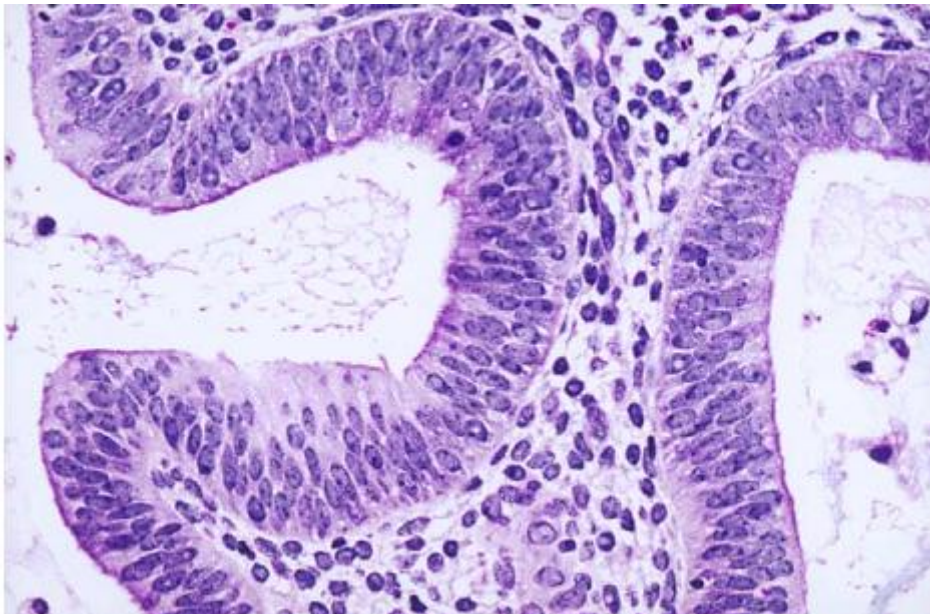


Fig. 9: hyperplasie simple sans atypie. À fort grossissement l'épithélium ressemble aux glandes endométriales de la phase proliférative. Les noyaux sont pseudostratifiés, montrant l'orientation vers la membrane basale. Les nucléoles sont uniformes et ovales(42).

Ø Hyperplasie complexe :

Contrairement à l'hyperplasie simple, hyperplasie complexe, correspond aux lésions comportant une très forte densification des glandes et une augmentation majeure du rapport glandes/stroma avec hétérogénéité et complexité des structures glandulaires(41) (fig. 10).

Les glandes présentent une complexité architecturale accrue avec des replis et des formes kystiques qui impliquent une partie de l'endomètre, elles sont étroitement accolées et malgré ça, un stroma en petite quantité est toujours présent(42).(fig.11)

Ainsi c'est la quantité de glandes qui différencie l'hyperplasie complexe de l'hyperplasie simple.

Des formes mixtes ou une hyperplasie simple et complexe coexistent sont souvent retrouvées.

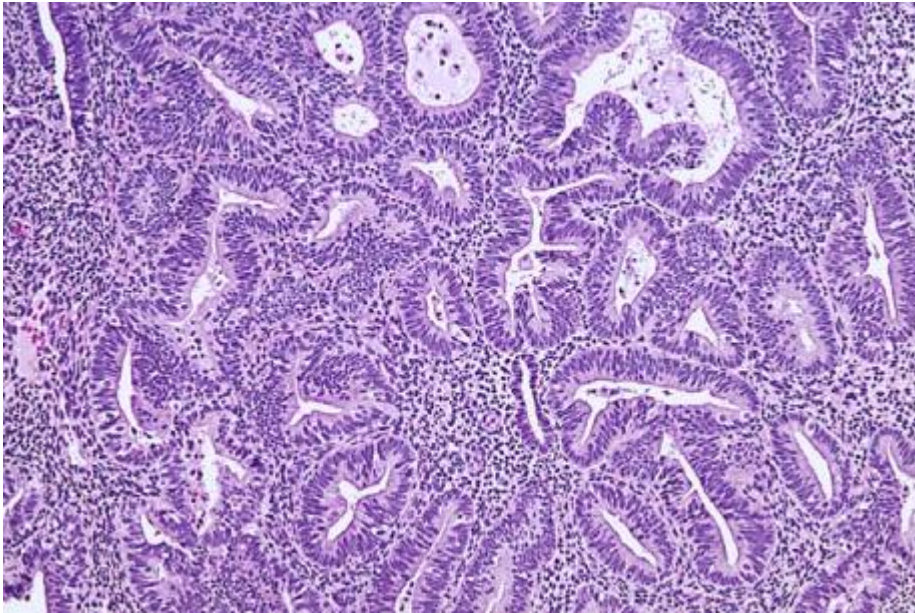


Fig.10 : hyperplasie complexe sans atypie : Les glandes sont rapprochées et sont de taille et de forme irrégulières(43).

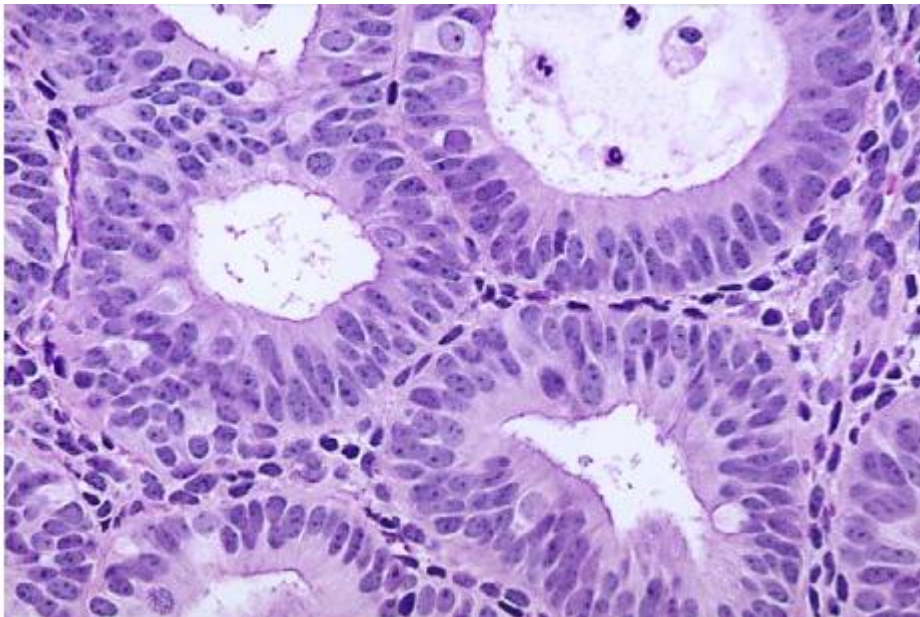


Fig.11 : hyperplasie complexe sans atypie. Les glandes sont très rapprochées mais restent séparées par du stroma.(42)

IV-2/hyperplasie avec atypie

L'hyperplasie atypique peut avoir une architecture simple ou complexe (fig. 12), (fig.13).

Le diagnostic d'atypie est basé principalement sur des caractéristiques spécifiques nucléaires : Les atypies cytonucléaires sont souvent focales et se définissent par la présence d'une stratification nucléaire variable, d'une perte de la polarité et d'un rapport nucléo- cytoplasmique élevé. Le noyau, souvent irrégulier en taille et en forme, comporte une membrane nucléaire irrégulière et épaissie et un nucléole proéminent. De plus, le noyau est souvent rond comparé au noyau ovalaire de l'endomètre prolifératif et de l'hyperplasie simple sans atypie. La chromatine est dense ou clarifiée. L'activité mitotique est variable et souvent faible [43].

Plusieurs noyaux sont grands de taille et arrondies plutôt qu'ovales et peuvent avoir une membrane nucléaire irrégulière, ces irrégularités nucléaires sont généralement accompagnées d'une stratification de 2 à 4 cellules avec une perte de la polarité nucléaire par rapport à la membrane basale (fig.14).

La chromatine est centralement dispersée et forme des blocs le long de la membrane nucléaire ce qui lui donne un aspect vésiculaire distinctif fortement caractéristique de l'atypie endométriale. Les nucléoles peuvent être proéminents.

Le cytoplasme des cellules glandulaires atypiques est souvent abondant et éosinophile, cette éosinophilie utile quand elle est présente au diagnostic, mais elle n'est pas spécifique de l'hyperplasie atypique.

Des foyers de métaplasies sont souvent observés dans l'hyperplasie atypique : éosinophile, tubaire(ciliée), sécrétoire, mucineuse, et malpighienne (fig.15). (45)

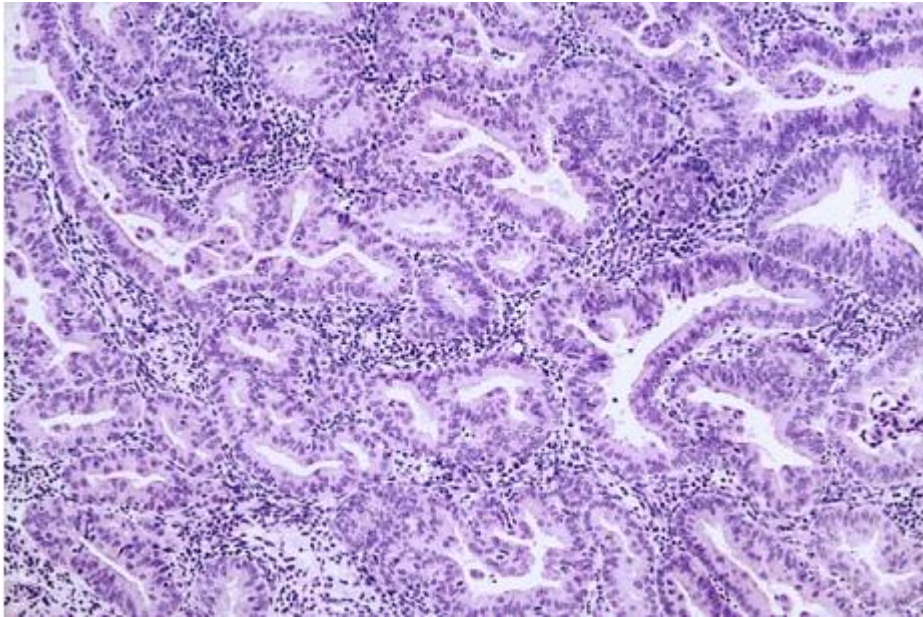


Fig.12 : hyperplasie complexe avec atypie les glandes sont étroitement accolées, les bordures sont très irrégulières mais avec un stroma entourant chaque glande.(42)

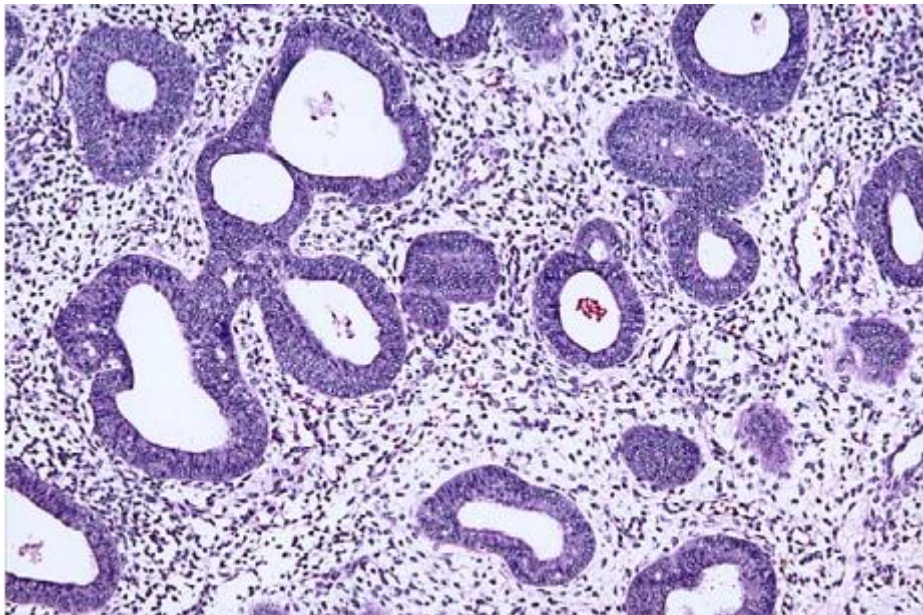


Fig.13 : hyperplasie simple avec atypie, Les glandes sont largement espacées dans le stroma. Les noyaux sont nettement stratifiés et fortement irréguliers, indiquant l'atypie cytologique(42).

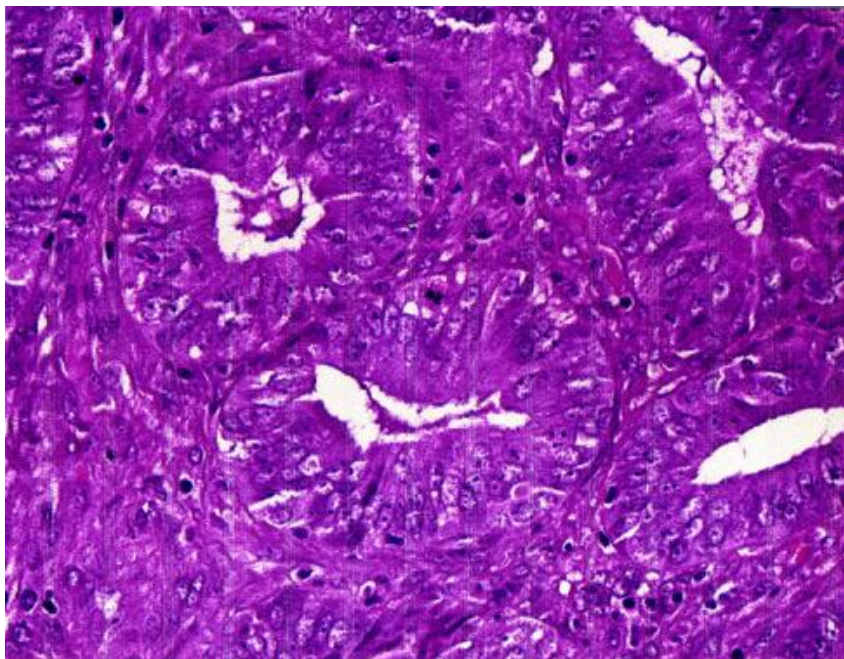


Fig.14 : stratification cellulaire avec perte de la polarité.les noyaux sont ronds, clarifiés comportant un nucléole proéminent.(44)

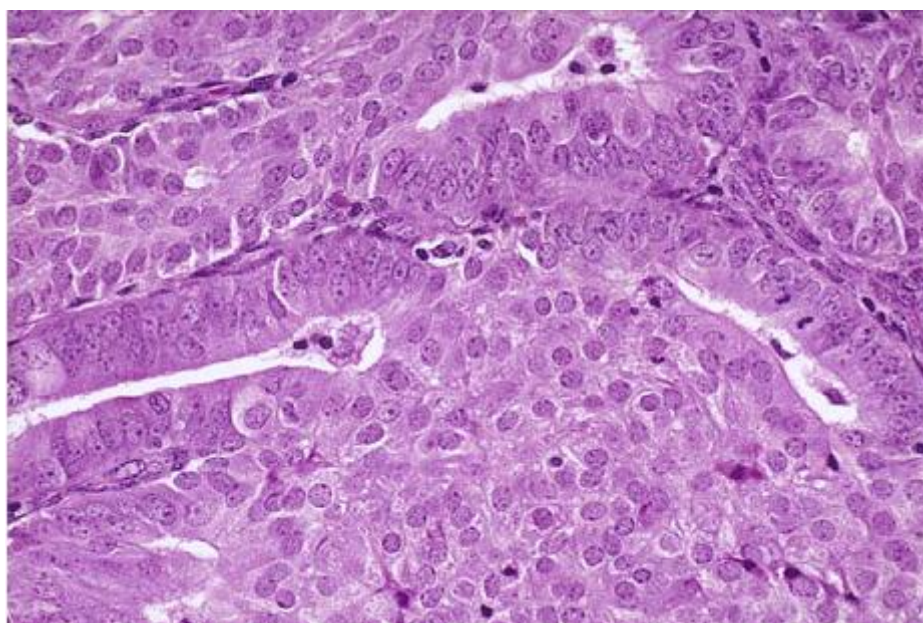


Fig.15: hyperplasie complexe avec atypie et métaplasie malpighienne (42)

V. DIAGNOSTIC POSITIF :

V-1/les circonstances de découverte :

- Le signe d'appel habituel est l'hémorragie utérine :

. Les ménorragies sont les plus fréquentes : règles augmentées en abondance (hyperménorrhée > 80 ml) et en durée (> 7 jours).

. Des métrorragies peuvent survenir isolées au sein d'un cycle menstruel normal ou associées à des ménorragies (ménométrorragies).

Après la ménopause, la survenue de métrorragies fait craindre une prolifération endométriale organique (hyperplasie atypique, adénocarcinome).

Ces hémorragies sont classiquement isolées. Elles doivent faire rechercher des lésions organiques concomitantes si elles s'associent à d'autres signes cliniques (douleurs, dyspareunie, signes de compression des organes de voisinage).(46)

Les hyperplasies peuvent coexister avec les fibromes et l'adénomyose, car le terrain hormonal est le même.

- Les hyperplasies de l'endomètre peuvent être découvertes fortuitement suite à une échographie abdomino-pelvienne ou à une hystéroscopie réalisée au cours d'un bilan d'infertilité par exemple.

V-2/ L'examen clinique :

1/ L'examen général :

Apprécie l'état général de la patiente, la tension artérielle, l'obésité...

Cependant, le diagnostic de l'hyperplasie de l'endomètre peut être des fois de découverte fortuite, d'où l'intérêt d'un dépistage chez la population à risque.

Cette latence clinique des hyperplasies de l'endomètre a été soulignée par plusieurs auteurs notamment KOSS et COLL (47).

2/l'examen gynécologique :

L'examen gynécologique est souvent normal, parfois rendu difficile par l'obésité de la patiente.

L'examen au spéculum:

Le vagin peut être atrophique, comme il peut être humide et trophique, la présence d'une glaire témoigne le plus souvent d'une hyperestrogénie.

Le col peut être sain, comme il peut être le siège d'une infection (exocervicite ou endocervicite), on peut également avoir un polype accroché par le col, selon DARGENT(48), tout polype visible au niveau du col mérite l'attention, car 5% de ces polypes sont en fait endométriaux, et 10 à 15% sont associés à un polype endométrial : le polype est l'expression anatomique de l'hyperplasie adénomateuse : polype sentinelle.

Le toucher vaginal :

Combiné au palper abdominal trouve souvent un utérus de taille normal, parfois il peut être légèrement augmenté de volume et mou ou bosselé en cas de fibrome associé.

Le toucher rectal :

Il apprécie l'état des paramètres qui sont le plus souvent souples.

V-3/ les examens paracliniques :

1/L'échographie :

C'est l'imagerie de première intention pour l'exploration des organes génitaux internes, par la richesse des informations fournies, sa facilité de réalisation, son innocuité et son faible coût.

Deux voies d'abord sont possibles:

✓ La voie transabdominale :

- Vessie en semi-réplétion, la réplétion vésicale fournit la fenêtre acoustique nécessaire à la vision d'ensemble du petit bassin permettant de situer les organes dans le pelvis et de mesurer l'utérus.
- On utilise une sonde de 3,5 à 5 mHz pour cette voie.

✓ La voie endovaginale

- la vessie doit être vide
- on utilise une sonde endocavitaire de 5 à 10 mHz pour la voie endovaginale. Cette sonde longiligne, de 1 à 2 cm de diamètre, est recouverte d'un préservatif et introduite dans un des culs-de-sac vaginaux. Grâce à la proximité des organes, l'utérus et les ovaires, l'urètre et les parois inférieures et postérieures de la vessie sont mieux analysés que par voie sus pubienne.

L'échographie endovaginale est réalisée classiquement en première intention devant des hémorragies génitales, Elle permet d'évaluer l'épaisseur de la muqueuse utérine.

À l'échographie endovaginale et en cas d'hypertrophie, l'endomètre apparaît épaissi, mesuré à plus 15mm d'épaisseur, l'interface endomètre - myomètre est bien net et la ligne cavitaire est moins bien visible mais toujours centrale

Cet épaississement endométrial peut être :

- homogène, hypo-échogène en première partie de cycle, hyper-échogène en deuxième partie de cycle,
- kystique (formations kystiques de 1 à 2 mm correspondant à la dilatation des canaux glandulaires),
- hétérogène avec des plages hyper-échogènes (en cas d'hyperplasie polypoïde). (17)

Cependant, la définition de l'hypertrophie endométriale à partir d'un seuil donné n'est pas univoque, les valeurs seuils retenues diffèrent selon qu'il existe ou non, une imprégnation hormonale et s'appliquent à des mesures réalisées plutôt en première partie de cycle :

- En période d'activité génitale : on évoque une hypertrophie à partir de 15-20 mm, et 8 mm en cas de traitement hormonal substitutif.(49)
- Chez les femmes ménopausées :

l'hypertrophie de la muqueuse est définie par une épaisseur supérieure à 4 ou 5 mm selon les séries avec une excellente valeur prédictive négative, y compris chez les femmes recevant un traitement hormonal substitutif (50, 51).

NB : Le terme d'hyperplasie est un terme histologique et en imagerie on parlera d'hypertrophie de l'endomètre

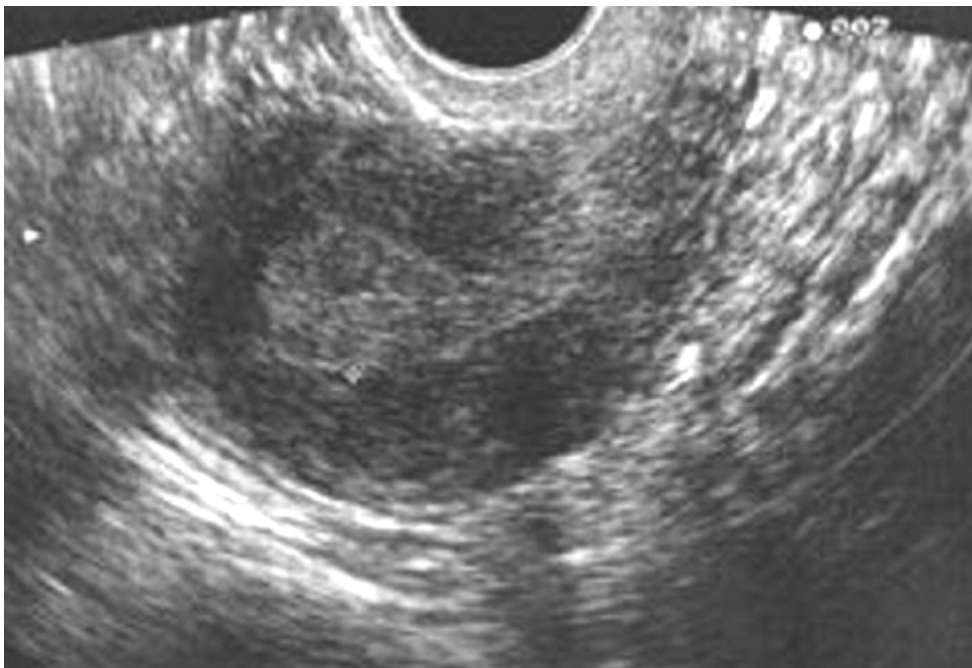


Fig.16 :épaississement échographique de l'endomètre(17mm), qui est hétérogène :hyperplasie simple sans atypie.(52)

2/L'hystérosalpingographie :

Est un examen radiologique, qui consiste à opacifier par injection endo-utérine d'un produit de contraste faiblement iodé, toute la cavité utérine, depuis l'endocol jusqu'aux cornes, et les trompes, de bout en bout.

Ses contre indications sont :

- la grossesse
- le saignement abondant
- l'allergie a l'iode.

Elle doit être réalisée en dehors des saignements, en phase folliculaire, le diagnostic de grossesse étant écarté.

Son interprétation doit être rigoureuse. La numérisation des hystérosalpingographies ne semble pas apporter d'amélioration à la sensibilité de la technique(53).

En hystérogographie en cas d'hyperplasie endométriale s'observent les classiques images d'empreinte en début de réplétion (fig.17).

moins aisément réalisable qu'une échographie pelvienne et endovaginale, elle ne " visualise " pas directement la lésion et ne permet pas son prélèvement comme pour l'hystérocopie ambulatoire.(53)

Actuellement l'hystérosalpingographie n'a pas place dans le diagnostic d'une hyperplasie endométriale(54).

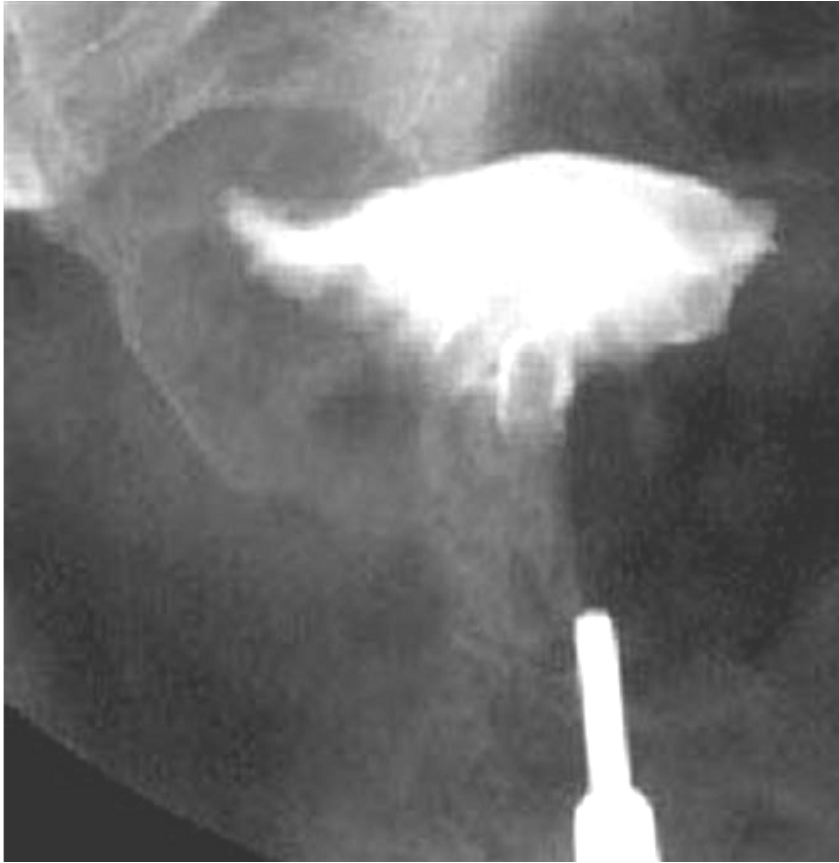


Fig.17 :hysterosalpingographie :image d’empreinte en début de remplissage.hyperplasie polypoïde.(52)

3/Le Doppler

Couplé à l'échographie permet la mesure des index de résistance et de pulsatilité des artères utérines et l'analyse de la vascularisation endométriale.

Les femmes ménopausées ayant une hyperplasie ou un cancer ont un endomètre épaissi et des index de résistance et de pulsatilité respectivement inférieurs à 0,9 et 2, comparées à celles qui ont une muqueuse normale (55). Mais le seul facteur de risque significatif en analyse multivariée c'est l'épaisseur de l'endomètre.

Devant un endomètre hypertrophique, le Doppler couleur peut orienter le diagnostic s'il montre un signal vasculaire intra-tumoral (51). Le type de signal pourrait être prédictif du risque néoplasique(56).

4/L'hystérosonographie

L'hystérosonographie optimise la valeur de l'échographie par l'injection de sérum physiologique dans la cavité utérine.

Elle facilite notamment le diagnostic différentiel entre hyperplasie et volumineux polype(57,58), puisque l'injection endocavitaire de sérum physiologique permet de bien différencier un épaissement diffus (hyperplasie), d'un épaissement focalisé (polype).(fig.18)

Elle combine l'exploration de la cavité utérine à celle du myomètre, en définissant d'éventuelles lésions associées (fibrome) et en précisant la profondeur d'extension des lésions organiques.

Toutefois, elle ne paraît pas déterminante pour évaluer le type d'hypertrophie endométriale par rapport à la simple échographie, sa sensibilité et sa spécificité étant respectivement de l'ordre de 50 % et 90 % [59].

Par ailleurs, la vision indirecte des anomalies endocavitaires et la faible sensibilité de l'échographie pour les lésions inférieures à 3 mm sont des facteurs limitant sa pertinence diagnostique.



Fig.18 :hystérosonographie :endomètre épaissi et homogène de contours réguliers renfermant une image kystique(flèche) :hyperplasie glandulokystique.(17)

5/L'hystérocopie :

L'hystérocopie est une exploration « minimalement » invasive pouvant être réalisée sans analgésie par l'utilisation d'un petit hystérocopie souple en milieu liquide.

Elle a l'avantage de visualiser directement la muqueuse utérine et de préciser la topographie des lésions, ce qui explique sa pertinence diagnostique.

Un endomètre hyperplasique est une muqueuse hypertrophique formée de larges lambeaux chevelus flottant dans la cavité.

L'hystérocopie permet de réaliser des biopsies orientées, car le type d'hyperplasie ne peut être défini par ce seul examen (12).

6/La biopsie de l'endomètre par la Pipelle® de Cornier :

C'est une méthode simple et peu douloureuse. Les échecs sont surtout techniques.

La qualité des prélèvements obtenus par la Pipelle® semble aussi bonne que celle du curetage lorsque le matériel est en quantité suffisante (61).

Ces méthodes aveugles reflètent mal la réalité de la pathologie endométriale.

En effet, dans une série de 33 femmes chez qui le curetage a été en faveur d'une hyperplasie atypique et qui ont eu une hystérectomie, 24 « échecs » diagnostiques ont été notés (73 %), soit par excès (15 hyperplasies sans atypie), soit par défaut (9 adénocarcinomes)(62)

VI. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Une variété de lésions bénignes et malignes, peuvent être confondues avec les hyperplasies endométriales [63].

Les polypes : (42)

Sont une source fréquente de confusion dans le diagnostic différentiel de l'hyperplasie.

En général, les polypes sont des lésions focales et l'endomètre environnant est normal.

La forme polypoïde, le stroma dense, et les vaisseaux à paroi épaisse sont des critères important pour reconnaître un polype ordinaire. Cependant, des fois il est difficile de faire cette distinction avec certitude dans une petite biopsie. Dans ce cas l'hystéroscopie est nécessaire pour établir le diagnostic correct.

la Métaplasie épithéliale :

se produit fréquemment en cas d'hyperplasie (64,65,66). La plupart de ces lésions représentent des altérations de l'épithélium qui sont soit des changements dégénératifs ou régénératifs. Ces changements cellulaires ne sont pas propres à l'hyperplasie, mais ils imitent souvent les caractéristiques de l'hyperplasie cellulaire et compliquent l'interprétation.

D'autres lésions pathologiques peuvent imiter l'hyperplasie atypique :

- ü l'endométrite: qui peut avoir comme conséquence des changements glandulaires et une distribution irrégulière du stroma.
- ü l'adenomyome polypoïde atypique : dans cette lésion, les glandes sont très irrégulières et les changements cytologiques de l'épithélium sont similaires à ceux de l'hyperplasie atypique [67,68]. dans l'adenomyome atypique, c'est les cellules musculaires lisses autour des glandes qui définissent cette lésion en dehors de l'hyperplasie atypique.

Le carcinome intraépithélial de l'endomètre :

Est différent de l'hyperplasie atypique il est le précurseur du carcinome séreux [69,70]. C'est une lésion glandulaire non invasive caractérisée par des cellules épithéliales avec des anomalies nucléaires marquées.

Carcinome intra-épithéliales de l'endomètre ne s'associe pas à l'hyperplasie et ne se produit pas dans le cadre clinique de l'exposition accrue aux œstrogènes, mais il est plutôt observé dans l'endomètre atrophique des femmes âgées ménopausées. L'anomalie se produit souvent au sein d'un polype [71].

La lésion implique l'épithélium de surface mais elle peut s'étendre aux glandes atrophique. Les cellules sont polygonales avec des noyaux très irréguliers.

Contrairement à une hyperplasie atypique, le carcinome intra-épithéliale de l'endomètre, comporte un degré beaucoup plus grand d'anomalie nucléaire avec des cellules malignes montrant les caractéristiques particulières de la chromatine, les mitoses, y compris les mitoses atypiques, sont très évidentes.

L'adénocarcinome Bien-différencié :

Ce diagnostic est établi facilement quand il y'a invasion du myomètre, ainsi le diagnostic du cancer est basée sur l'identification de l'invasion du stroma endométrial.

Il ya 3 critères essentiels, tout d'eux identifie l'invasion du stroma endométrial:

- Une confluence des glandes, ininterrompues par le stroma, elles fusionnent et forment des structures cribriformes (fig. 19)
- un développement papillaire massif (fig.20)
- une infiltration des glandes irrégulières associées à une altération de stroma fibroblastique (réaction desmoplastique).(64,72,73)

L'augmentation des degrés d'atypie nucléaire, l'activité mitotique, et la stratification sont aussi associés à une fréquence plus élevée de carcinome mais avec un taux plus faible par rapport aux critères principales de l'invasion stromale.

Ces critères utilisés pour déterminer la présence de l'invasion sont très efficaces et permettent le diagnostic d'hyperplasie atypique ou carcinome.

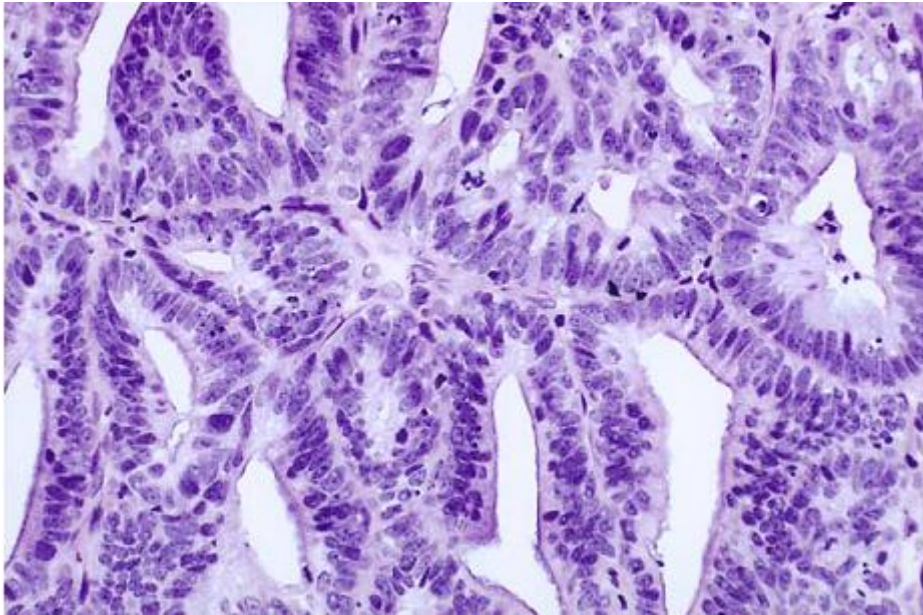


Fig. 19 : adénocarcinome bien-différencié. Les glandes d'aspect cribiforme avec disparition du stroma Il s'agit du modèle le plus couramment observés dans un carcinome bien-différencié.(42)

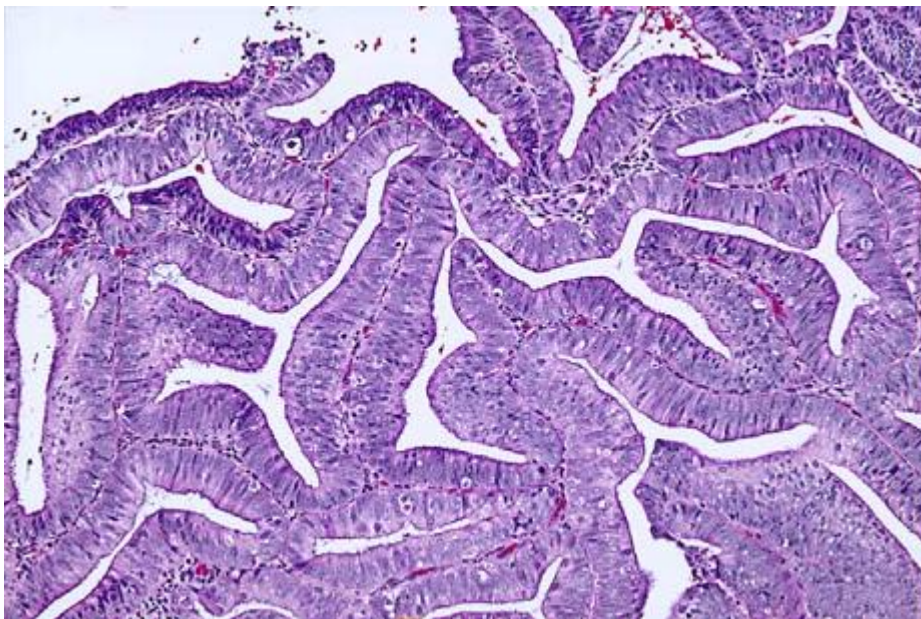


Fig. 20. adénocarcinome bien-différencié, modèle papillaire. Un modèle papillaire vaste comme celui-ci indique le carcinome. Les noyaux portent une atypie minime.(42)

VII. TRAITEMENT :

VII-1/ Les moyens : (46)

A / traitement médical :

a/Les progestatifs :

Les progestatifs de synthèse par voie orale :

-But : traiter l'insuffisance de sécrétion du corps jaune entraînant l'hyperplasie endométriale et ses conséquences.

Le traitement de référence (littérature internationale) consiste à utiliser la médroxyprogestérone(Farlutal,Gestoral), à dose de 5 à 10 mg par jour, pendant 10 à 12 jours par mois pendant 3 mois, avec un résultat favorable dans 75 à 90 % des cas (74).

La tendance actuelle est d'utiliser les norpregnanes assez bien tolérés qui peuvent être administrés longtemps. Ainsi, la promegestone (surgestone) qui est un dérivé de la norpregnane prescrite chez 28 femmes à raison de 0,5 mg/j, 21 jours par mois pendant 4 cycles, a permis dans 80 % des cas une régression de l'hyperplasie endométriale sans atypie vérifiée par hystéroscopie et histologie(75).

-Les complications : certaines femmes, après avoir saigné par hyperplasie endométriale, peuvent encore saigner par atrophie iatrogène.

Dans ces conditions lorsque le traitement est correctement prescrit et régulièrement suivi, changer de progestatif ne sert à rien : une alternative médicochirurgicale est indiquée.

Une hyperplasie endométriale avec atypies cellulaires peut justifier un traitement progestatif chez des femmes jeunes ou ayant un désir de grossesse.

Le stérilet au levonorgestrel :

Testé par de nombreux auteurs plus intéressés par l'action progestative du Mirena® que par son action contraceptive.

La forte concentration du norstéroïde à l'intérieur de l'utérus contraste avec sa faible résorption systémique.

L'atrophie de l'endomètre a été confirmée par une surveillance échographique de l'utérus chez 25 femmes ménorragiques, l'épaisseur moyenne de l'endomètre étant de 9 mm lors de la pose et de 3 mm au bout de 6 mois(76).

Contrairement à beaucoup d'autres traitements, l'efficacité augmente avec le temps.

Les effets secondaires de type androgénique sont modestes, mais peuvent être la cause d'un retrait prématuré (8 à 16 %).(46)

La comparaison morphométrique à l'aide du D-score (volume stromal, taille des noyaux et surface glandulaire) montre une plus forte réduction de la taille des noyaux chez les femmes à risque intermédiaire de néoplasie endométriale lorsqu'elles sont traitées par le stérilet plutôt que par médroxyprogestérone orale. La forte concentration locale en progestatifs, ainsi que la compliance et l'observance de la voie intra-utérine expliquent le succès du Mirena® dans cette indication.

Le stérilet au levonorgestrel a pu également faire régresser des hyperplasies atypiques ou des adénocarcinomes chez des patientes fragiles pour lesquelles le traitement chirurgical a été contre-indiqué (77). Un autre cas d'hyperplasie atypique traité transitoirement par Mirena® a pu permettre la naissance d'un enfant vivant après FIV (78).

b/Les analogues de la LH-RH :

Les analogues de la LH-RH ont été proposés pour traiter les hyperplasies endométriales avec succès.

Quarante-deux femmes non ménopausées ayant une hyperplasie endométriale simple (30 cas) ou complexe (12 cas dont 2 avec atypies) ont été traitées par analogues de la LH-RH (leuprolide) pendant 6 mois (79). La durée moyenne du suivi histopathologique et clinique a été respectivement de 19 mois et 31 mois. Trente-cinq femmes (83 %) ont retrouvé un endomètre d'aspect fonctionnel normal ou atrophique et les 7 autres (17 %) résistant au traitement médical ont été traitées par une hystérectomie.

Les analogues de la LH-RH ont pu être associés à une résection endométriale partielle dans des cas très sélectionnés d'hyperplasies endométriales avec atypies cellulaires chez 2 femmes de moins de 40 ans, dont une a donné naissance à un enfant par FIV (80).

c/Les autres médicaments :

Le danazol :

Est un dérivé de la 17 éthinyl testostérone, c'est un puissant antigonadotrope central qui inhibe la sécrétion hypophysaire de LH et FSH.

Le danazol a été proposé pour traiter les hyperplasies endométriales en alternative aux progestatifs.

Les femmes répondent rapidement à ce stéroïde très atrophiant dérivé de la testostérone (81). Une atrophie ou une normalisation de l'endomètre est obtenue dans 75 à 100 % des cas(46). Mais les petites séries rapportées sont hétérogènes, incluant des femmes ménopausées ou non, traitées à des doses variables en quantité (200 à 600 mg/j) et en durée (1 à 6 mois)(81, 82, 83, 84).

La mauvaise observance due aux effets secondaires androgéniques a conduit au développement d'autres voies d'administration :

- la voie intra-vaginale : 200 mg par jour de danazol par voie vaginale ont permis de faire régresser l'hyperplasie endométriale de 20 femmes non ménopausées après 3 mois de traitement(85).

- Le dispositif intra-utérin : le DIU au danazol mise au point au Japon dans les années 90 est efficace pour traiter les hyperplasies endométriales, même atypiques, mais ce stérilet n'est pas commercialisé au maroc et un taux de récurrence de 20 % après ablation du système est rapporté(86).

Les antiaromatases :

Inhibent la transformation de l'androstènedione et de la testostérone, respectivement en oestradiol et en oestrone.

Les antiaromatases ont été testés pour traiter l'hyperplasie endométriale des femmes obèses ménopausées.

Les androgènes produits au cours de cette période sont convertis en œstrogènes par une aromatase située principalement dans le tissu adipeux. La production œstrogénique persistante a un effet prolifératif sur l'endomètre et l'hyperplasie endométriale peut dégénérer en néoplasie chez ces femmes à risque.

B/Traitement chirurgical

a/Le curetage biopsique :

Le curetage biopsique abrase les couches superficielles de l'endomètre hyperplasique, mais il laisse en place la couche basale qui va progressivement se régénérer, expliquant le taux de récurrence de 50 % à 1 an (87).

De plus, il n'intéresse jamais la totalité de la cavité utérine et peut ignorer d'éventuelles lésions atypiques.

L'association curetage et progestatifs est très efficace à court terme, mais les effets secondaires du traitement médical limitent la généralisation de ce protocole(46).

b/Les résections et réductions endométriales :

Les endométrectomies :

Développées dans les années 80 pour traiter à la fois la muqueuse endométriale et les fibres de la couche musculaire interne du myomètre (à la différence du curetage) et éviter la régénération des glandes endométriales.

Ø Les techniques de 1^{re} génération :

Utilisent le résecteur, le laser Yag ou la roller-ball sous hystéroscopie en milieu liquide.

L'intérêt de la résection est de pouvoir obtenir l'examen anatomo-pathologique complet de l'ensemble des copeaux chez les femmes ayant une hyperplasie endométriale.

Les résultats sur les hémorragies sont excellents avec plus de 90 % des femmes en hypo- ou en aménorrhée à 1 an et 70 à 75 % de succès à 5 ans (88, 89, 90).

Les essais comparatifs entre endométrectomie et hystérectomie ont permis de préciser les résultats de ces traitements (91). En limitant les indications du traitement conservateur aux femmes proches de la ménopause ayant un utérus de taille subnormale sans douleurs pelviennes, ni pathologie myométriale, c'est-à-dire essentiellement aux hyperplasies endométriales, l'endométrectomie est presque aussi efficace que l'hystérectomie abdominale. La différence entre endométrectomie et hystérectomie vaginale à 2 ans semble plus nuancée (92).

Le risque carcinogène des résections et réductions endométriales est souvent évoqué : La stimulation d'un résidu endométrial fundique pourrait dégénérer en néoplasie sans saignement en cas de synéchie isthmique, retardant ainsi le diagnostic. cela n'a jamais été rapporté si l'histologie est en faveur d'une hyperplasie simple sans atypie. Inversement, les cas recensés d'adénocarcinome endométrial après endométrectomie avaient en commun une

histologie endométriale initiale péjorative (hyperplasies adénomateuses, atypies cellulaires) et un état clinique à haut risque (âges extrêmes \ll 40 ans ou $>$ 52 ans, obésité, diabète, hypertension, antécédents de cancer) (93).

Des complications peuvent survenir, de fréquence et de gravité variable selon les séries : .résorptions massives de glycoColle (0,5 à 4 %),

. perforations utérines (1 à 8 %),

.hémorragies (1 à 22 %),

.infections (0,5 à 6 %) (94).

Ø Les techniques de 2^e génération :

Ont été conçues pour diminuer les risques et les complications de l'hystérocopie opératoire qu'elles n'utilisent plus (95). Réalisant une destruction thermique de la muqueuse, elles doivent être précédées d'une hystérocopie diagnostique et d'une biopsie endométriale.

La thermocoagulation :

Ø Par ballonnet (Thermachoice™, Gynecare, Cavaterm™, Wallsten) :

Est une technique opératoire simple, rapide et reproductible, éliminant ainsi la dextérité et la compétence chirurgicale des critères de succès.

L'action de la chaleur diffusée par ce ballonnet a été prouvée par les études in vitro et in vivo (96). La destruction de l'endomètre hyperplasique se fait sur toute son épaisseur et la couche basale est également traitée.

Aucune complication grave n'a été décrite, en particulier pas de brûlure des organes voisins par diffusion thermique.

Les résultats à court, moyen et long terme sont superposables à ceux de l'endométréctomie [97, 98].

Ses contre-indications sont :

§ les myomes intra-cavitaires

§ les polypes

§ l'adénomyose diffuse et profonde

§ un utérus augmenté de taille (hystérométrie > 12 cm) ou un utérus malformé qui pourrait rendre imparfaite l'application du ballonnet.

Elle s'applique donc idéalement aux femmes ayant une hyperplasie de l'endomètre isolée.

Ø D'autres techniques de thermocoagulation :

Ont été développées utilisant :

§ Une énergie thermique transmise par un courant électrique bipolaire (Novasure™, Cytoc),

§ Le laser interstitiel (Gynelase®, ESC/Sharplan),

§ Une instillation intra-cavitaire directe de sérum chaud (HydroThermAblator™, Boston Scientific),

§ Une énergie micro-onde (Microwave Endometrial Ablation, Microsulis).

Ces techniques provoquent plus d'aménorrhée que le ballonnet (99).

L'aménorrhée, classiquement irréversible, peut être considérée comme une garantie que l'endomètre est détruit de façon optimale. Des contrôles postopératoires de la cavité utérine ont montré l'absence de régénérescence de la muqueuse qui est remplacée par du tissu fibreux et nécrotique.

c/L'hystérectomie :

L'hystérectomie est facilement proposée aux femmes ayant une hyperplasie endométriale symptomatique résistant au traitement médical car la guérison est assurée dans tous les cas.

Actuellement ses indications sont :

§ les femmes de plus de 40 ans.

§ les échecs du traitement médical et ou de la résection endométriale.

§ les pathologies gynécologiques associées.

§ la non possibilité de suivre un traitement médical.

3 voies d'abord sont possibles :

- § par voie abdominale.
- § par voie vaginale.
- § hystérectomie vaginale par coelio-chirurgie.

Trente à 40 % des hystérectomies ont été réalisées pour des troubles fonctionnels de type hyperplasie, indépendamment du type histologique, au début des années 1990 et aucune anomalie organique n'était retrouvée dans la moitié des cas (100). Or, une hystérectomie, même effectuée par les voies naturelles, n'est pas dénuée de risques : 0,05 à 0,2 % de mortalité(101), et une morbidité de 1,5 à 9 % en fonction de la voie d'abord (102).

VII-2/ Les Indications : (46)

La prise en charge des femmes ayant une hyperplasie de l'endomètre est fonction du type d'hyperplasie et du risque de dégénérescence néoplasique, de la symptomatologie et de la décision de la patiente vis-à-vis du maintien de sa fertilité.

A/Hyperplasies sans atypie :

ü En périménopause :

Une hyperplasie endométriale sans atypie se traite classiquement lorsqu'elle est symptomatique et se manifeste par des hémorragies utérines fonctionnelles.

Les progestatifs de synthèse représentent le traitement de référence des hyperplasies sans atypie. La voie intra-utérine a démontré sa supériorité sur la voie orale sur des critères de tolérance, d'observance et d'efficacité.

Les autres traitements médicaux (agonistes du GnRH, danazol, anti-aromatases) ont des indications marginales dans des cas sélectionnés. Leur coût, l'absence d'AMM, le manque d'études approfondies et les effets secondaires limitant

la durée de prescription et l'observance ne leur permettent pas d'être utilisés en routine pour traiter les hyperplasies.

Devant un échec des progestatifs oraux, on peut proposer l'insertion d'un stérilet au levonorgestrel ou une endomérectomie par résection ou thermocoagulation.

L'absence de protocoles validés dans la littérature ne permet pas de définir une stratégie thérapeutique unique pour les hyperplasies résistant ou récidivant malgré 3 mois de progestatifs oraux ou 12 mois après l'insertion d'un Mirena®. Un traitement chirurgical doit cependant être discuté, conservateur ou radical :

§ Lorsque l'hyperplasie est isolée, un traitement conservateur peut être proposé : résection ou thermocoagulation endométriale précédée d'un curetage biopsique.

§ Lorsque l'hyperplasie est associée à une pathologie organique (fibrome, adénomyose) ou devant des facteurs de risque de cancer de l'endomètre, l'hystérectomie reste indiquée.

Toutes ces options doivent être discutées avec les patientes qui participent au projet thérapeutique (103).

ü Après la ménopause :

Il est souhaitable de prendre en charge chirurgicalement les hyperplasies en raison du risque carcinogène : hystéroscopie diagnostique et curetage biopsique si la patiente est asymptomatique ; hystéroscopie avec résection ou réduction endométriale si métrorragies.

B/Hyperplasies avec atypies :

L'hystérectomie est le traitement de référence des hyperplasies endométriales avec atypies, compte-tenu de l'histoire naturelle de ces lésions frontières de l'endomètre (104,105)

Toutefois, dans des cas très sélectionnés, une hyperplasie endométriale avec atypies cellulaires peut justifier un traitement progestatif ou par analogues de la LH-RH chez des femmes jeunes ayant un désir de grossesse ou chez celles ayant un terrain fragile qui contre-indique la chirurgie (106, 78)

Ainsi, un traitement progestatif peut être proposé chez une femme informée et consentante avec une évaluation de la réponse par hystérocopie et biopsie à 3 et 6 mois. En l'absence d'atypie, une grossesse est autorisée avec réalisation d'une hystérectomie 6 mois après l'accouchement d'un enfant vivant. En l'absence de grossesse rapide, la cavité utérine est contrôlée par hystérocopie et biopsie tous les 6 mois. En présence d'atypie, une hystérectomie totale non conservatrice doit être pratiquée [107].

Matériels et méthodes

Notre travail représente une étude rétrospective portant sur 57 cas d'hyperplasie de l'endomètre colligés entre janvier 2001 et Décembre 2007 dans le service de gynécologie du CHU HASSAN II de Fès.

Le but de ce travail est d'étudier les moyens diagnostics et thérapeutiques adaptés à notre contexte marocain pour cette pathologie.

Dans la majorité des cas le diagnostic a été suspecté cliniquement et confirmé histologiquement sur un prélèvement endométrial ou sur pièce opératoire.

La plupart de nos patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical soit d'emblée ou après échec du traitement médical

Tous les renseignements cliniques, paracliniques, thérapeutiques, et évolutives ont été répertoriées dans une fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation des hyperplasies de l'endomètre

A/ IDENTITÉ

-Nom et prénom :

-Age :

-Origine :

-Mutualiste :

-NE :

-Profession :

-Niveau socio- économique :

B/ ANTECEDANTS ET FACTEURS DE RISQUES

1/Gyneco-obstetricaux

.Age de menarche :

.Gestité :

.Parité : -Nullipare

-Paucipare

-Multipare

.Contraception hormonale : oui non

.Ménopause : oui non

2/Médicaux :

.HTA : oui non

.Diabète : oui non

.Obésité : oui non

.Autres :

3/Chirurgicaux : oui non

Lesquels :

C/ DIAGNOSTIC POSITIF

1/Clinique :

a/signes fonctionnels :

- .Ménorragies :
- .Métrorragies :
- .Menometrorragies :
- .Douleurs pelviennes :
- .Autres :

b/évolution des symptômes :

- . Début des symptômes :
- . Aggravation :
- . Durée des symptômes :
- . Traitements reçus ;
- . Réponses au traitement : oui non
- .autres :

c/examen clinique :

- .Utérus augmenté de volume :
- .Masse latero-utérine :
- .Autres :

d/Examen des autres appareils

2/Para clinique

a/Imagerie

- .Echographie pelvienne :
Résultats.....
- .Doppler couleur :
Résultats.....
- .Hystérosalpingographie :
Résultats.....

.Hysteroscopie :
Résultats.....

b/Histologie

.Biopsie de l'endomètre :
Résultats.....

3/Pathologies associés a l'hyperplasie de l'endomètre :

D/TRAITEMENT

1/Médical

- .Les progestatifs
- .Les analogues de LH-RH
- .Autres médicaments

2/Chirurgical

- .Le curetage biopsique
- .Les endometrectomies
- .La thermocoagulation
- .L'hystérectomie

–résultat anatomo-pathologique de la pièce opératoire :

E/EVOLUTION

- .Suivi : oui non
- .Clinique :
- .Para clinique :

Résultats

1/ la fréquence :

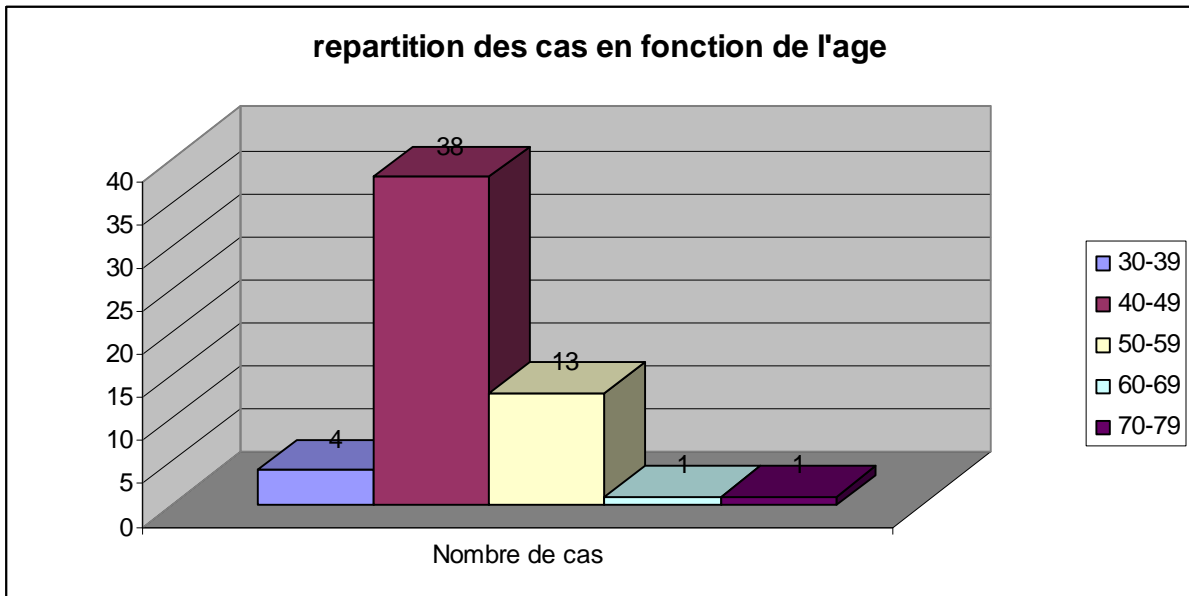
Tableau n°5 : la fréquence des hyperplasies endométriales sur une durée de 7 ans.

Années	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Hystérectomie	58	74	70	67	69	79	92
Hyperplasie de l'endomètre	8	9	4	7	6	6	5

Sur les 509 cas d'hystérectomies effectuées (toutes indication opératoire confondues) au service de gynécologie du CHU HASSAN II de Fès sur une période de 7ans allant de 2001à 2007, on note 45 cas d'hyperplasie de l'endomètre, soit une fréquence de 8,9%.

Néanmoins, cette fréquence est sous estimée car un certain nombre de patientes qui présentaient une hyperplasie de l'endomètre ont bénéficié d'un traitement médical.

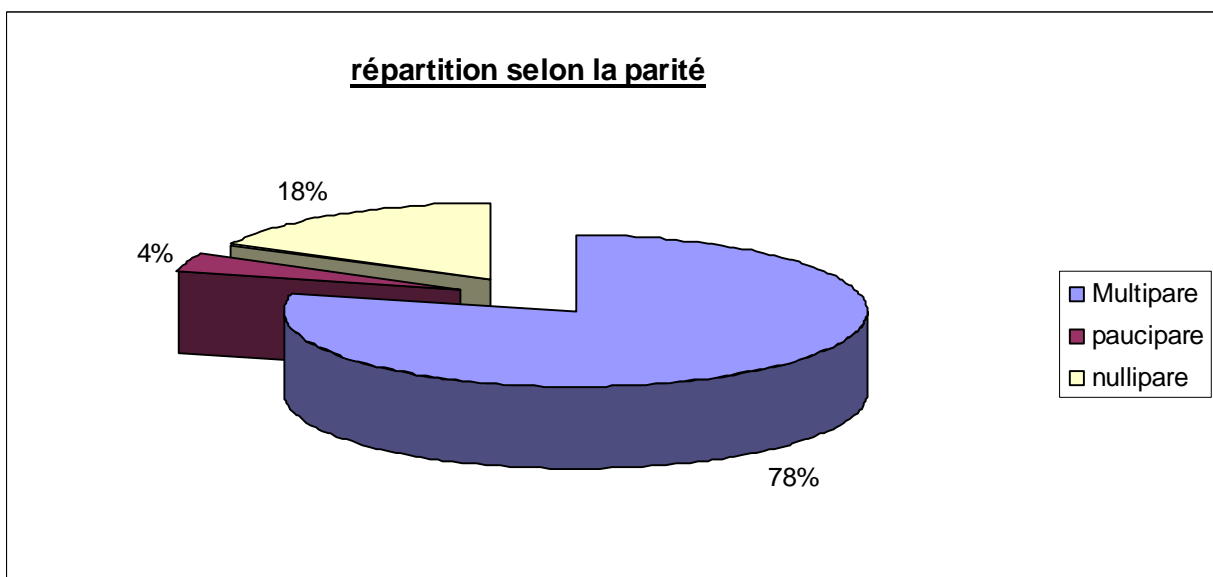
2/ l'age:



L'âge moyen de nos patientes est de 45ans avec des extrêmes allant de 30 à 70 ans.

9 de nos patientes étaient ménopausées lors du diagnostic, soit un pourcentage de 15,79%

3/la parité:



On note que la majorité de nos patientes sont des multipares (45cas) soit un pourcentage de 78%, dix sont des nullipares (18%), tandis que seulement deux patientes sont des paucipares (4%)

4 /les facteurs de risque :

Tableau n°6 : pourcentage des différents facteurs de risque de notre série.

Facteurs de risques	Nombre	Pourcentage%
Diabète	6	10,52
HTA	6	10,52
Obésité	10	17,54
Contraception hormonale	19	33,33

On constate que le facteur de risque principal qui domine dans notre série est la contraception hormonale (33,33%).

Néanmoins, ces valeurs sont sous estimés car certains facteurs de risque ne figurent pas aux dossiers.

5/le délai de consultation :

Le délai de consultation est souvent tardif, en moyenne de 1an et 4 mois (1,4ans) avec des extrêmes allant de 12jours à 12 ans.

6/les signes fonctionnels :

Tableau n°7: les principaux signes cliniques rencontrés dans notre série

Manifestations cliniques	Nombre de cas	Pourcentage%
ménorragies	11	19,3 %
métrorragies	24	42%
Menometrorragies	20	35%
Douleurs pelviennes	28	49%
Autres :		
-leucorrhées	9	15%
-troubles mictionnels	10	17,5%
-syndrome anémique	8	14%

L'hémorragie génitale est le symptôme principal, elle représente un pourcentage de 96,3%, avec prédominance des métrorragies (42%des cas), les douleurs pelviennes présentent 49% des cas.

Divers signes cliniques tels que des leucorrhées, des troubles urinaires, des signes fonctionnels d'anémie ont été aussi rapporté par nos patientes.

L'association de deux ou plusieurs manifestations cliniques est très fréquente dans notre série.

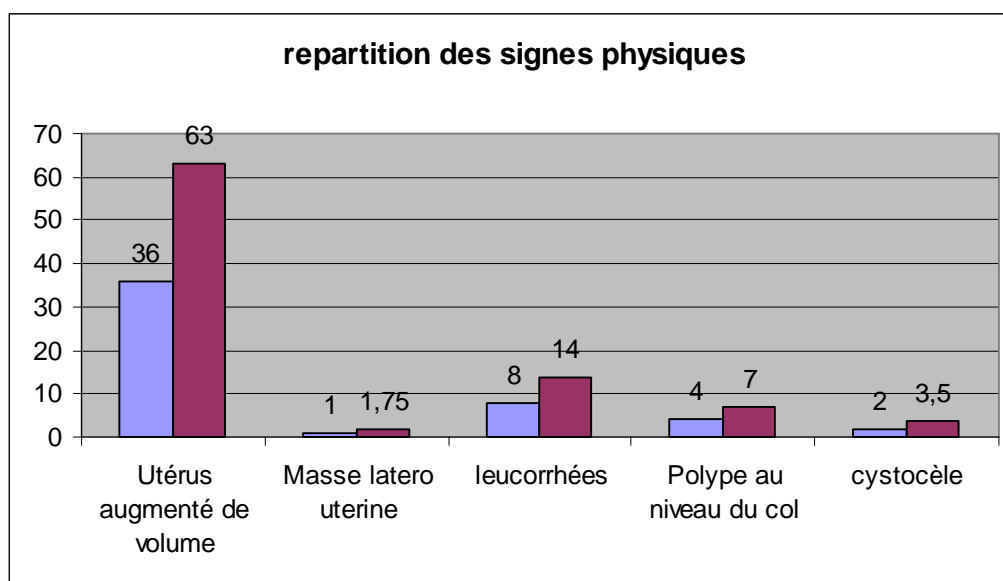
7/l'examen clinique :

L'examen physique a objectivé une augmentation du volume utérin chez 36 patientes (63%), cette fréquence élevée est en rapport avec l'association fréquente de la pathologie fibromateuse.

Deux cas de cystocèle de 1er et 2ème degré ont été retrouvés par l'examen clinique.

Quatre de nos patientes ont présenté un polype au niveau du col (7%).

A noter que plusieurs symptômes peuvent être retrouvés chez la même patiente.



8/examens paracliniques :

a/l'échographie :

Une échographie a été réalisée chez toutes nos patientes, et les résultats sont mentionnés sur le tableau ci-dessous.

NB : ces résultats sont des fois associés chez la même malade.

Tableau n°8 : Résultats de l'échographie.

	Nombre de cas	Pourcentage%
Epaississement endométrial	24	42%
Fibrome(s)	20	35%
Kyste(s) de l'ovaire	6	10,5%
polype	5	8,8%
normale	5	8,8%

On note que la majorité de nos patientes (42% des cas) ont présenté un épaissement endométrial à l'échographie, et 35% des patientes ont présenté un fibrome utérin, tandis que 5 patientes ont eu une échographie normale.

b/l'hystérosalpingographie :

Huit de nos patientes ont bénéficié d'une hystérosalpingographie ce qui correspond à 14% des cas.

Les résultats de l'hystérosalpingographie ont été respectivement les suivants :

- utérus bicorne unicervical avec image lacunaire irrégulière du corps et de la corne utérine gauche nécessitant une biopsie et étude anapath (fig.21).
- utérus augmenté de taille, épaissement de l'endomètre, obstruction tubaire bilatérale(LST) (fig.22).
- aspect radiologique évocateur d'une hyperplasie de l'endomètre simple et pseudopolypoïde (fig.23).
- cavité utérine augmentée de volume avec des images d'endométriase associée à une hyperplasie de l'endomètre.
- hyperplasie de l'endomètre, aspect polypoïde diffus, adénomyose.
- hyperplasie glandulokystique de l'endomètre (fig.24).

- utérus myomateux, présence de foyers d'hyperplasie glandulaire focale, pas de malignité.
- utérus augmenté de taille présentant un épaissement endométrial et un rétrécissement peu serré de la région isthmique, trompes perméables(fig.25).

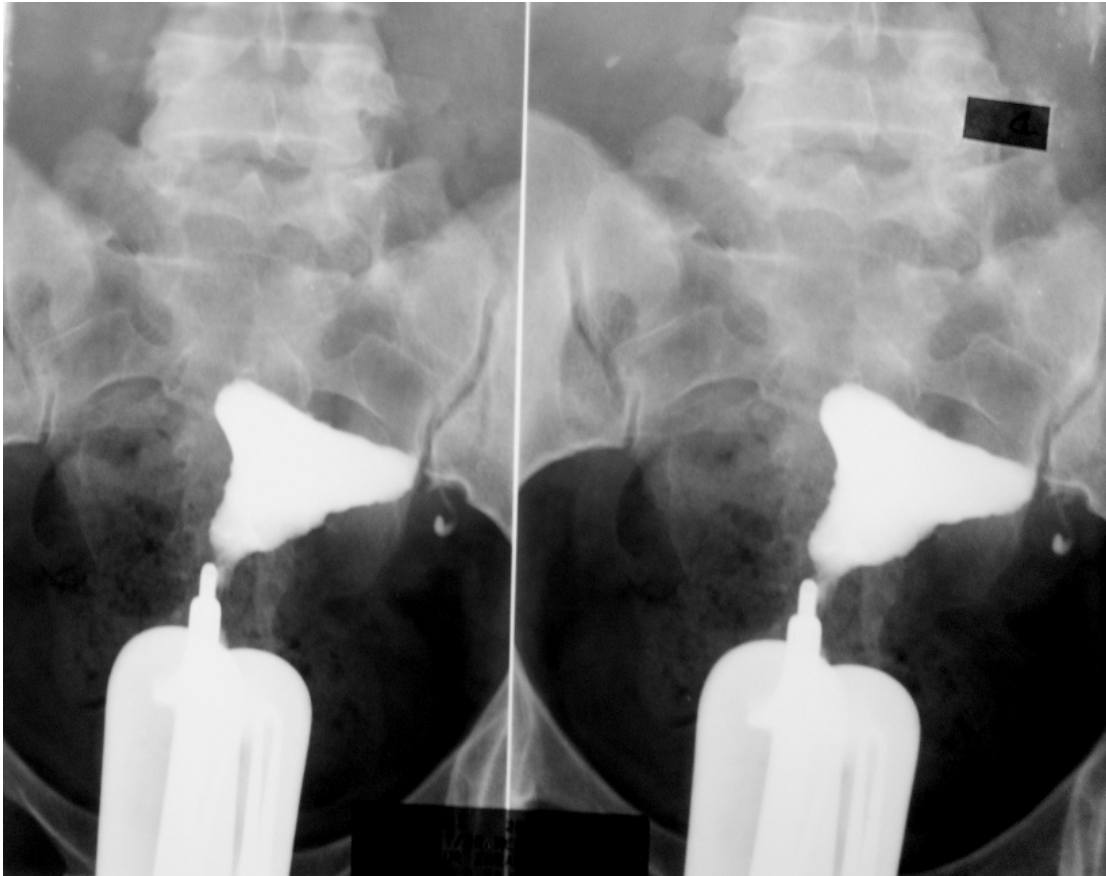


a



b

Fig.21 : a-b : utérus bicorne unicervical, avec image lacunaire irrégulière du corps et de la corne gauche (patiente du service).



a

b

Fig.22 : a-b : utérus augmenté de taille présentant un épaissement endométrial, avec obstruction tubaire bilatérale(patiente du service).

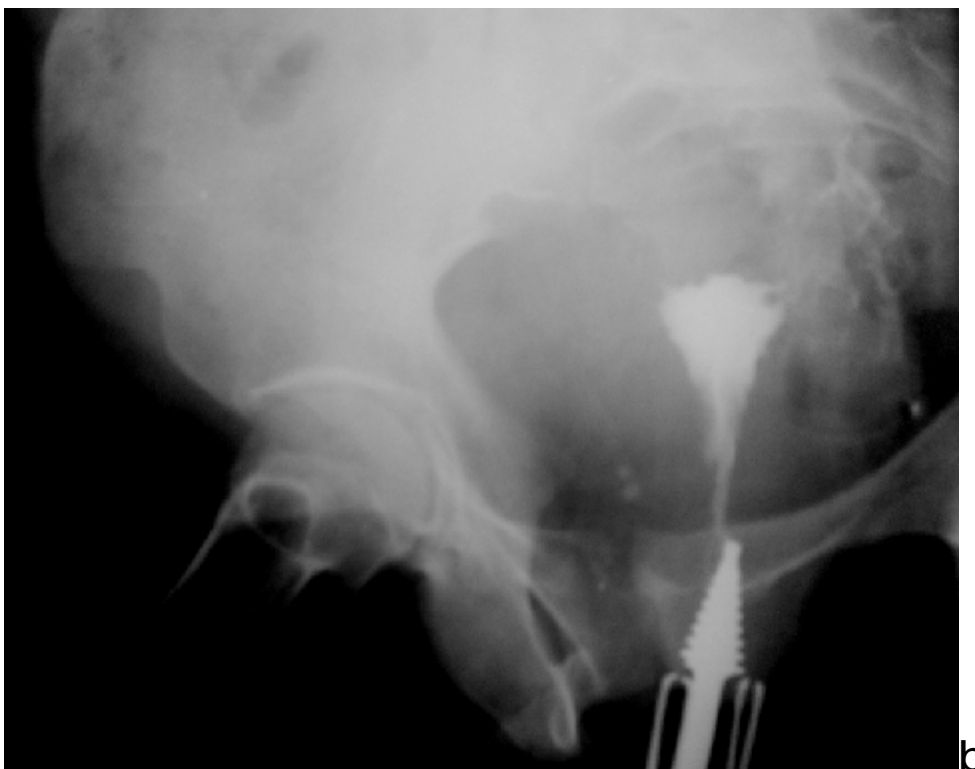
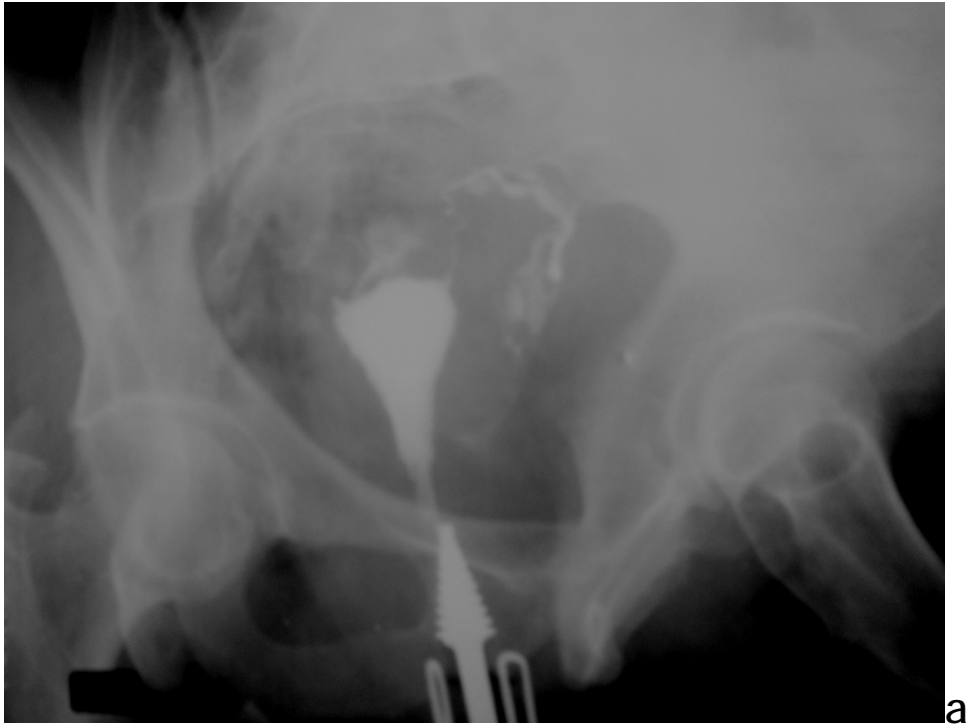
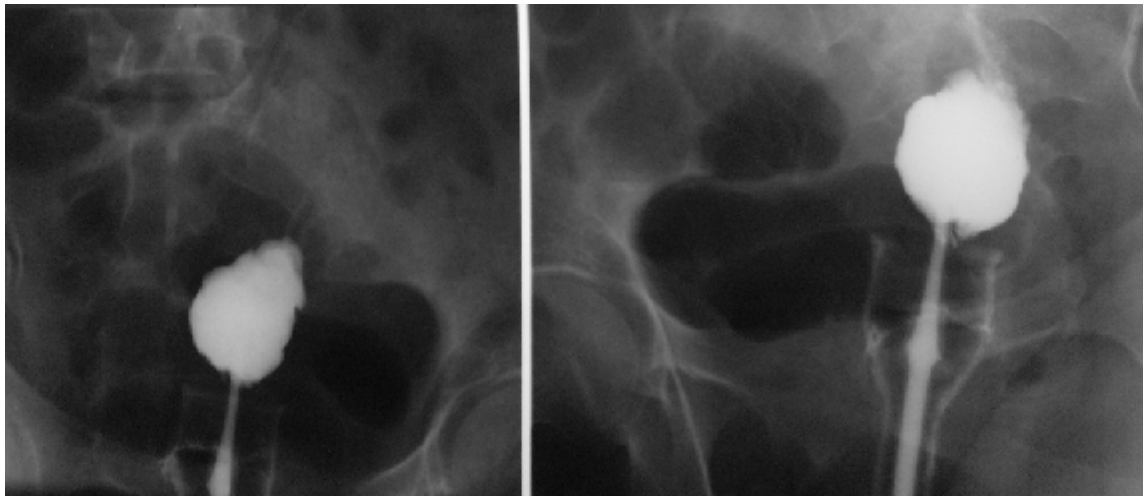
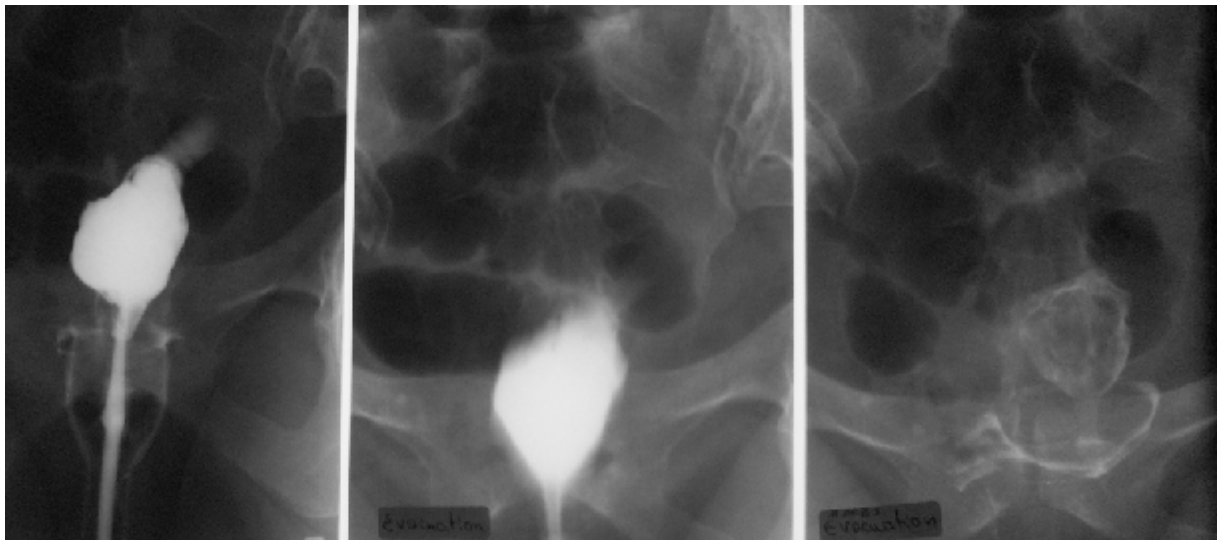


Fig.23 :a-b : des bords utérins irréguliers sinueux, encochés, évoquant une hyperplasie simple et pseudo-polypoïde de l'endomètre(patiente du service).



a

b

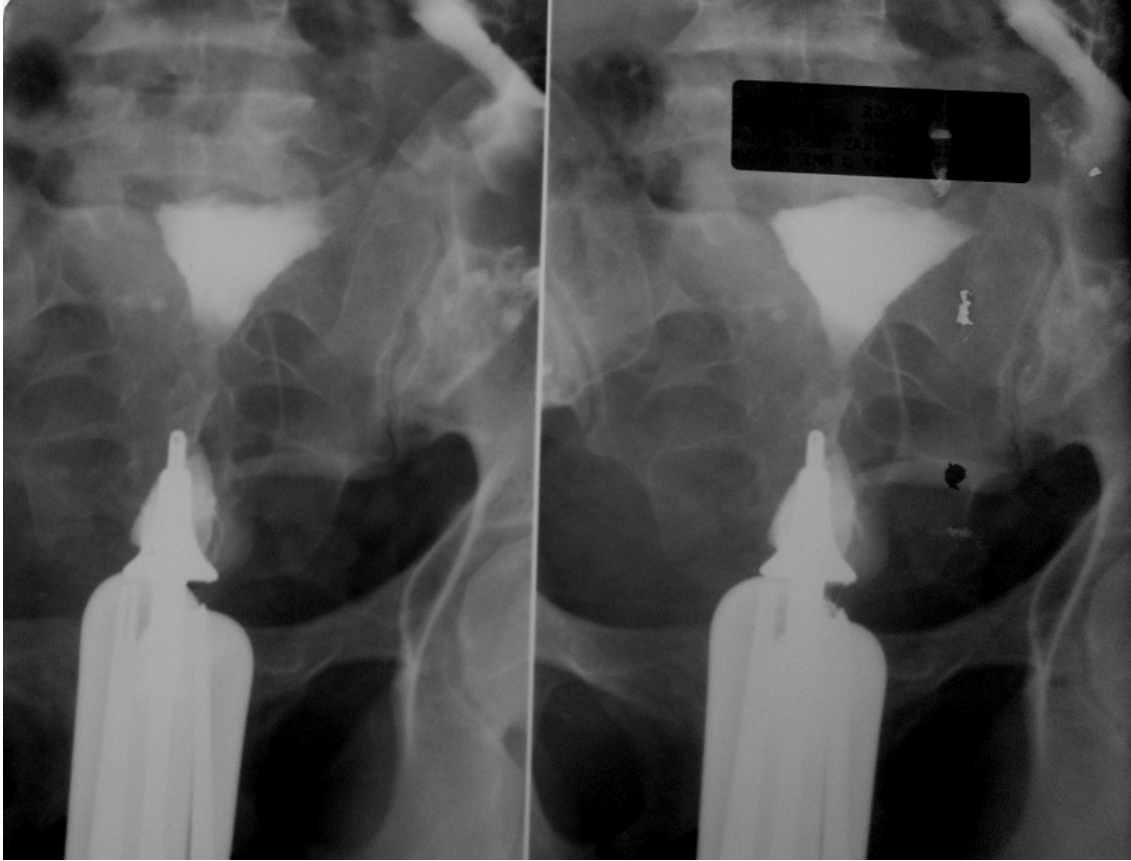


c

d

e

Fig.24 :a-b-c-d-e : des aspects hysyerosalpingographiques évoquant une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre (patiente du service).



a

b

Fig. 25: a-b : utérus augmenté de taille présentant un épaissement endométrial et un rétrécissement peu serré de la région isthmique (patiente du service).

C/l'hystéroscopie :

Réalisée chez 13 de nos patientes seulement car non disponibilité du matériel aux premières années, elle a objectivée les résultats suivants:

- présence d'une hypertrophie de l'endomètre manifeste, ostium tubaire vu (1cas).
- utérus siège d'une hyperplasie polypoïde, avec existence de deux polypes mesurant environs 2cm et 4cm (un cas).
- présence d'un polype endocavitaire a paroi droite, aspect hysteroscopique d'une hyperplasie de l'endomètre (un cas).
- présence d'un petit myome au niveau de la paroi postérieure de la cavité utérine faisant 2cm, hyperplasie de l'endomètre associée (un cas).
- myome intracavitaire (un cas).
- hyperplasie polypoïde de l'endomètre(4 cas).
- présence d'un myome sous muqueux prenant toute la partie antero-supérieure gauche de l'utérus, ostium tubaire non vu (un cas).
- muqueuse rouge hyperhémiee avec hyperplasie de l'endomètre, ostium tubaire gauche non vu (un cas).
- présence de deux polypes isthmique, avec une hyperplasie endométriale (un cas).
- aspect en faveur d'une hyperplasie de l'endomètre (un cas).

d/ le curetage biopsique :

Seize patientes ont bénéficié de cette biopsie qui porte une forte présomption diagnostique.

Les résultats en fonction du type histologiques figurent sur le tableau ci-dessous :

Tableau n° 9 : résultats de la biopsie de l'endomètre.

	type histologique	nombre	Pourcentage%
Hyperplasie sans atypie	Hyperplasie simple sans atypie	11	69%
	Hyperplasie complexe sans atypie	2	12,5%
Hyperplasie avec atypie	Hyperplasie complexe avec atypie	2	12,5%
	Hyperplasie simple avec atypie	1	6%
Total		16	100%

9/Le traitement :

a/Traitement médical :

16 patientes ont reçu au préalable un traitement médical a base de progestatifs, soit 28% des cas.

Les progestatifs prescrits ont été essentiellement (Primolut Nor), (Lutényl), et (Surgestone).

Le traitement a été souvent instauré du 5 au 25ème jour du cycle sur une période qui varié entre deux a six mois selon les patientes, la posologie a été de 1cp/j.

b/Traitement chirurgical :

45 patientes (79%) ont eu une hystérectomie soit d'emblées (41cas), soit après échec du traitement médical (4 cas)

Le type d'intervention a varié en fonction de l'âge et des conditions des patientes :

Tableau n°10 : les types d'interventions chirurgicales réalisées.

Type d'intervention	nombre	Pourcentage%
Hystérectomie interannexielle	30	66,7%
Hystérectomie avec annexectomie unilatérale	9	20%
Hystérectomie avec annexectomie bilatérale.	5	11%
Hystérectomie + cure de cystocele	1	2,3%
Total	45	100%

Le tableau ci-dessous englobe les différents méthodes thérapeutiques utilisées dans notre étude.

Tableau n°11 : tableau récapitulatif des différentes méthodes thérapeutiques utilisées dans notre série.

Méthodes thérapeutiques	Traitement médical uniquement.	Traitement chirurgical après échec du traitement médical.	Traitement chirurgical d'emblée.	Totale des patientes.
Nombre des cas	12	4	41	57

10/anatomo-pathologie

Représente la clé du diagnostic car rapporte une preuve histologique certaine sur la nature hyperplasique de l'endomètre.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire de nos patientes a objectivé les résultats suivants :

Tableau n°12 : les types d'hyperplasies endométriales retrouvées.

Type d'hyperplasie	Nombre	Pourcentage
H simple sans atypie	30	66,7%
H complexe sans atypie	6	13,3%
H simple ou complexe avec atypie	9	20%
Total	45	100%

On constate que le type histologique prédominant dans notre étude est l'hyperplasie simple sans atypie avec un pourcentage de 66,7%.

Par ailleurs, la présence d'atypies cellulaires n'a été notée que dans 9 cas.

Aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été identifié dans notre série.

La corrélation entre l'étude histologique des biopsies de l'endomètre et de la pièce opératoire a objectivé une discordance concernant le type histologique dans 4 cas.

L'étude de la pièce opératoire a révélé par ailleurs, l'association de pathologies bénignes, à des fréquences différentes, parfois l'association de 2 ou 3 pathologies dans la même pièce opératoire.

Tableau n°13 : les principales lésions associées à l'hyperplasie endométriale.

Les lésions associées	Nombre de cas	Pourcentage
Myome utérin	20	35
Polype utérin	1	1,75
Adenomyose	15	26
Kyste de l'ovaire	6	10,5
Néoplasie intra-cervicale bas grade CIN1	2	3,5
Cervicite chronique	7	12
Polype endocervical	2	3,5
Endométriose	1	1,75

L'association hyperplasie endométriale et léiomyome utérin est la plus fréquente dans notre étude, elle est retrouvée chez 20 patientes soit 35% des cas.

L'Adenomyose est aussi fréquente retrouvée chez 15 patientes.

11/Evolution :

Le suivi des patientes a été malaisé car un bon nombre d'entre elles ont été perdu de vue.

Un échec du traitement médical a été noté chez 4 de nos patientes, elles ont eu recours à une hystérectomie.

L'évolution post-opératoire immédiate a été simple chez la plupart de nos patientes, sauf pour une patiente qui a présenté un saignement vaginal, un examen sous valve a été fait qui a objectivé une artériole qui saignait, et l'hémostase a été assurée.

Discussion

I. Profil épidémiologique :

A/la fréquence :

La fréquence de l'hyperplasie de l'endomètre est très difficile à préciser, ceci est dû au fait que le diagnostic n'est porté que chez des patientes symptomatiques, alors que l'hyperplasie de l'endomètre peut être muette dans 10% des cas.

Dans une étude faite par LE FRANC(18), sur 200 examens histologiques (100 curetages biopsiques et 100 hystérectomies), la fréquence de l'hyperplasie de l'endomètre était de 15,5%.

Dans notre série, nous avons recensé 45 cas d'hyperplasie de l'endomètre sur les 509 cas d'hystérectomies effectuées pour des indications diverses durant 7ans, soit une fréquence de 8,9%, et c'est une fréquence qui est inférieure a celle retrouvée dans la littérature.

Mais cette fréquence est sous estimée car un certain nombre de nos patientes (12 cas) ont bénéficié d'un traitement médical uniquement.

B/l'âge des patientes :

L'apparition d'un trouble hormonal à la période péri-ménopausique sous la forme d'une hyper-oestrogénie réelle ou relative par déficit lutéal explique que c'est la période de prédilection de survenue de ces lésions.

Dans la littérature l'âge moyen de survenue de l'hyperplasie de l'endomètre se situe entre 40 et 50 ans selon les auteurs, selon SCHNEIDER l'âge moyen est de 51ans en cas d'hyperplasie simple, et 56ans en cas d'hyperplasie atypique (30).

Dans notre série aussi, c'est la même tranche d'âge où prédomine cette pathologie (40-50ans), puisque 38 cas d'hyperplasie endométriale retrouvés sont situés dans cette tranche d'âge.

L'arrêt de l'activité ovarienne en post-ménopause explique l'évolution vers l'atrophie de la muqueuse endométriale. Cependant, les états d'hyperplasie de l'endomètre peuvent persister dans une proportion non négligeable des cas.

Selon Pfeiderer(31) le RR =1.7 pour une ménopause survenue après 55 ans.

En effet, l'hyperplasie de l'endomètre est une pathologie de la femme en péri-ménopause, le pourcentage des femmes ménopausées dans notre série est de 15,8%.

II. Facteurs de risque :

A/la parité:

L'étude de la littérature révèle une fréquence élevée des hyperplasies de l'endomètre chez les nullipares.

Selon PACE(108) le risque est multiplié par 2 pour la nulliparité.

Selon Pfeiderer (31) le risque relatif est de 1.4 pour la nulliparité.

Une étude faite par DIKRAN(22), portant sur 97 patientes ayant une hyperplasie de l'endomètre, a révélée 55% nullipares.

Une autre étude menée dans le Service de Chirurgie Gynécologique de la Salpêtrière analyse les différents facteurs de risques chez 50 patientes ayant bénéficiées d'une hystérectomie pour une hyperplasie endométriale symptomatique résistante aux traitements médicaux a retrouvé 8% des nullipares(18).

Dans une série portant sur 23 cas d'hyperplasie de l'endomètre prise en charge à la maternité universitaire des Orangers 70% des patientes ont de été multipares, et la nulliparité a représenté 17% des cas(109).

Dans notre série, et contrairement a la majorité des études de la littérature, la plupart de nos patientes sont des multipares (78% des cas), et seulement 18% sont des nullipares, ceci est du a l'élévation du taux de fertilité dans notre contexte social.

B/l'obésité :

L'excès pondéral expose à l'augmentation du taux des œstrogènes endogènes, et par conséquent conduit à la survenue de l'hyperplasie de l'endomètre.

L'obésité constitue le facteur de risque le plus fréquemment cité dans la littérature, elle est présente dans 21 à 83% des cas d'hyperplasie de l'endomètre selon LE FRANC (18).

Selon Pfeiderer (31), le R.R= 1.9 au dessus de 80 kg.

Selon l'étude faite par DIKRAN(22), portant sur 97 patientes l'obésité a été retrouvée dans 23% des cas.

L'aromatisation accrue de l'androstenedione en estrone, notamment dans les tissus adipeux, contribue chez les obèses à l'augmentation des oestrogènes circulants.

Dans notre série l'obésité est retrouvée chez 17,5% des cas, cette valeur est probablement sous estimée car le poids des patientes n'a pas été toujours mentionné.

C/le diabète et l'HTA :

Se sont des états constitutionnels favorisants, le diabète multiplie le risque de survenue d'hyperplasie de l'endomètre par 2,8, tandis que l'HTA le multiplie par 2,1 selon PACE (108), il est probable que le diabète agit par le biais de l'obésité.

On comparant notre série à celle de CONTE (110), portant sur 80 femmes porteuses d'hyperplasie de l'endomètre, et à celle de DIKRAN(22), nous allons retrouver les résultats suivants :

Tableau n°14 : étude comparative du pourcentage du diabète et de l'HTA

	nombre	HTA	Diabète
CONTE	80	18,5%	8,6%
DIKRAN	97	3%	2%
Notre série	57	10,5%	10,5%

On remarque que dans la littérature : le pourcentage de l'HTA est plus élevé que celui du diabète dans l'étude menée par CONTE, pour DIKRAN le pourcentage de l'HTA et du diabète sont presque égaux mais avec des pourcentages qui sont faibles.

Dans notre série ces deux pourcentages sont égaux, et sont plus proches des résultats de CONTE.

D/ la contraception hormonale :

La contraception hormonale, augmente le risque d'apparition de l'hyperplasie de l'endomètre, surtout si elle contient une forte dose œstrogénique, non ou faiblement compensée par la progestérone, cette dernière a un rôle protecteur contre la maladie.

Selon PACE(108), le risque de survenue d'une hyperplasie de l'endomètre, chez une patiente sous oestroprogestatifs est multiplié par 2, ce risque est inversement proportionnel à la dose et surtout à la durée d'utilisation des progestatifs.

Plusieurs études confondues, concernant l'état de l'endomètre sous THS séquentiel de la ménopause, ont montré que l'endomètre sous THS est hyperplasique dans 4,1% des cas.(111, 112, 113).

Ceci est du au fait que la partie basale de l'endomètre conserve des récepteurs aux estrogènes expliquant la prolifération endométriale ou même une hyperplasie chez des patientes présentant initialement une atrophie (114).

Dans notre série 33,3% des patientes ont été sous contraception hormonale, ce qui rend la contraception hormonale le facteur de risque principal dans notre étude.

Aucune de nos patientes ménopausées n'as été sous traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Enfin pour conclure concernant les facteurs de risque, une comparaison entre une étude menée dans le Service de Chirurgie Gynécologique de la Salpêtrière analyse ces différents facteurs de risques chez 50 patientes ayant bénéficiées d'une hystérectomie pour une hyperplasie endométriale symptomatique résistante aux traitements médicaux, une étude faite par Dikran [22] dans une série concernant 97 patientes suivies pour une hyperplasie de l'endomètre, et notre série a retrouvé les résultats suivants:

Tableau n°15 : étude comparative concernant les facteurs de risque de l'hyperplasie de l'endomètre.

Facteurs de risque	la Salpêtrière	Dikran	Notre série
obésité	14%	23%	18%
HTA	4%	3%	10%
nulliparité	8%	55%	18%
diabète	0%	2%	10%

III. Diagnostic positif :

A/les signes cliniques :

Les hémorragies génitales constituent le principal symptôme de l'hyperplasie endométriale. Ils existent dans la littérature avec un pourcentage de 70 à 98% des cas (PACE 108).

Dans notre série aussi elles constituent le principal signe clinique de cette pathologie elles sont retrouvées dans 96,3% des cas qui est un pourcentage égal a celui trouvé dans la littérature.

D'autres signes cliniques peuvent exister, notamment les leucorrhées et les douleurs pelviennes, mais ils sont rares dans la littérature, dans notre série un nombre non négligeable des patientes (49%) ont présenté des douleurs pelviennes.

B/ L'examen clinique :

L'examen clinique est le plus souvent normal en cas d'hyperplasie de l'endomètre, il peut montrer un utérus augmenté de volume en cas de d'association a un fibrome utérin.

Selon Dargent (48), 5% des polypes visible au niveau du col sont endométriaux et 10 à 15% sont associée à un polype endométrial.

Dans notre série l'examen physique a objectivé une augmentation du volume utérin chez 63% des cas, et un polype au niveau du col chez 7% des patientes.

C/Les examens paracliniques :

Certes, le diagnostic de certitude de l'hyperplasie endométriale est porté par l'histologie, néanmoins certains examens paracliniques peuvent faire suspecter cette pathologie.

1/L'échographie :

L'échographie, notamment endovaginale, permet une évaluation satisfaisante de la pénétration du myomètre, quand il s'agit d'un cancer. Son intérêt dans les états pré-néoplasiques est plus limité: elle permet surtout d'étudier l'épaisseur de l'endomètre, quand celle-ci est supérieure ou égale à 4mm en échographie endovaginale chez les femmes ménopausées sans THS et supérieure ou égale 8 mm sous THS, ou supérieure ou égale a 15mm en période d'activité génitale, il faut faire une exploration de l'endomètre(49).

Dans notre série toute nos patientes ont bénéficié d'une échographie qui a objectivée dans 42% un épaissement endométrial, qui est le signe échographique principal en faveur de l'hyperplasie endométriale.

Dans la littérature consacrée à l'hyperplasie de l'endomètre, l'échographie permet d'orienter le diagnostic dans 87% des cas, en montrant un épaissement diffus de l'endomètre, et c'est un pourcentage beaucoup plus élevé que le notre.

L'échographie permet également de rechercher des lésions associées à cette maladie, et c'est la pathologie fibromateuse qui est le plus fréquemment retrouvée aussi bien dans la littérature (38,2% selon l'étude de CONTE(110)), que dans notre série (35% des cas).

2/L 'hystérographie :

Les images radiologiques faisant suspecter une hyperplasie endométriales sont variées selon le type de l'hyperplasie.

Selon Pinheiro et Tantini Une hystérographie bien réalisée et bien interprétée permet un diagnostic lésionnel dans 71% des cas(115).

Dans la littérature, la majorité des cas d'hyperplasie de l'endomètre se manifestent par une augmentation de taille de la cavité utérine avec un épaissement endométrial, comme c'est le cas de la majorité de nos patientes qui ont bénéficié de cet examen.

Néanmoins, une image hystérographique normale, n'élimine pas le diagnostic(46).

3/ l'hystérocopie :

L'hystérocopie est l'examen de choix des lésions endocavitaires, elle permet de reconnaître avec bonne fiabilité les lésions hyperplasiques et de pratiquer des prélèvements biopsiques, mais seuls les prélèvements histologiques permettent bien évidemment de confirmer le diagnostic.

Dans la littérature, les lésions d'hyperplasie endométriale montrent une muqueuse hypertrophique formée de larges lambeaux chevelus flottant dans la cavité(46).

Réalisée chez 13 de nos patientes elle a montré les mêmes aspects caractéristiques de l'hyperplasie de l'endomètre, elle a aussi révélée des lésions associés a cette hyperplasie tels que des myomes et des polypes.

Une étude rétrospective qui a été faite au service de gynécologie-obstétrique, a hôpital Pellegrin en France de janvier 1990 à juillet 2000 concernant 23 patientes qui ont présenté un diagnostic initial d'hyperplasie atypique diagnostiquée soit à la biopsie endométriale effectuée pendant l'hystérocopie diagnostique (12 cas), soit sur les produits de résection hystérocopique (11 cas) et qui avait pour objectif d'évaluer le risque de découvrir un cancer de l'endomètre lorsqu'une hyperplasie atypique a été diagnostiquée sur des biopsies endométriales à la pipelle de Cornier ou sur l'analyse histologique des produits de résection hystérocopique, Agostini ,Schaeffer, et Blanc ont trouvé après analyse de la pièce d'hystérectomie que le risque de découvrir un adénocarcinome lorsque le diagnostic d'hyperplasie atypique était fait sur des biopsies à la pipelle était de 50 % (6/12), tandis que ce risque a été de 9 % (1/11) lorsque le diagnostic d'hyperplasie atypique était fait sur les produits de résection hystérocopique (116).

Dans notre série aucun cas d'adénocarcinome n'a été retrouvé après hystérectomie pour hyperplasie atypique.

4 /la biopsie de l'endomètre :

La biopsie de l'endomètre reste un examen indispensable pour la présomption diagnostic.

Dans une série de 33 femmes chez qui le curetage était en faveur d'une hyperplasie atypique et qui ont eu une hystérectomie, 24 échecs

diagnostiques ont été notés (73 %), soit par excès (15 hyperplasies sans atypie), soit par défaut (9 adénocarcinomes) [62].

Dans la littérature, on a noté la présence de faux négatifs à un taux assez important, soit 19,5% selon FERENCZY (117).

La biopsie de l'endomètre est plus sensible en matière de cancer de l'endomètre pour lequel elle assure 81% de précision diagnostique, mais seulement 68% pour l'hyperplasie endométriale.

Dans notre série 16 patientes seulement ont bénéficié de cette biopsie de l'endomètre, soit 28% des cas, qui a confirmé le diagnostic de l'hyperplasie dans tout les cas, mais comme dans les études de la littérature il y'avait une discordance entre les résultats de la biopsie et ceux de la pièce d'hystérectomie chez 4 de nos patientes :

Les résultats étaient les suivant :

- sur curetage biopsique :hyperplasie complexe avec atypie, et sur la pièce d'hystérectomie : hyperplasie simple sans atypie.
- sur curetage biopsique :foyers d'hyperplasie glandulaire focale, et sur la pièce d'hystérectomie :hyperplasie polypoïde.
- sur curetage biopsique : dystrophie avec légère dysplasie endométriale, et sur la pièce d'hystérectomie : hyperplasie polypoïde.
- sur curetage biopsique : foyers d'hyperplasie glandulaire focale, tandis que sur la pièce d'hystérectomie : hyperplasie polypoïde de l'endomètre.

Cependant ces résultats ne peuvent être concluants en raison du nombre réduit des cas étudiés.

IV-Le traitement :

A/ le traitement médical :

Le traitement médical repose essentiellement sur la prescription de progestatifs de synthèse, qui inhibent la multiplication cellulaire oestrogène-dépendante et provoquent la différenciation tissulaire et au maximum une atrophie de l'endomètre.

Le progestatif prescrit doit avoir une action progestéronique marquée et être dénué d'effets métaboliques, les dérivés de la 19-norpregnane présentent à ce titre le meilleur rapport efficacité/effets secondaires.

Selon l'étude de Driguez, la promégestone prescrite chez 28 femmes à raison de 0,5 mg/j, 21 jours par mois pendant 4 cycles, a permis dans 80 % des cas une régression de l'hyperplasie endométriale sans atypie vérifiée par hystérocopie et histologie (75).

Toutefois, aucune étude ne fait état de résultats durables à l'arrêt du traitement : le taux de récurrence est de 30 % à 3 mois [118].

Les progestatifs (mégésterol ou médroxyprogestérone) ont été testés par Randall et Kurman chez 29 femmes de moins de 40 ans désirant une grossesse ayant une hyperplasie avec atypies ou un adénocarcinome de l'endomètre bien différencié [106]. Les lésions ont régressé chez 25 d'entre elles (86 %) au bout de 9 mois en moyenne. Seules 5 (17 %) ont accouché à terme d'un enfant vivant. Le taux de survie sans rechute a été de 100 % à 40 mois.

Dans notre série un traitement médical à base de progestatifs aussi a été prescrit chez 16 de nos patientes. Les progestatifs prescrits ont été essentiellement les dérivés de la 19Nor-stéroïdes, l'acétate de noréthistérone (Primolut Nor), les progestatifs antigonadotropes surtout l'acétate de nomégestrol (Lutényl) et la promégestone (Surgestone),

Le traitement a été souvent instauré du 5 au 25ème jour du cycle (20j/cycle) sur une période qui a varié entre deux à six mois selon les patientes.

Dans des écrits de la littérature le stérilet au levonorgestrel a été comparé à la médroxyprogestérone orale chez 57 femmes ayant une hyperplasie endométriale sur des critères histologiques [119]. Après 3 mois de traitement, les 26 patientes ayant le stérilet retrouvaient un endomètre normal ou atrophique, alors que 14/31(45 %) des patientes traitées oralement avaient toujours un endomètre hyperplasique.

Dans notre série aucune patiente n'a bénéficié de ce stérilet car Mirena n'est pas encore commercialisé au Maroc.

Dans la littérature le taux d'échec du traitement médical varie selon les auteurs, il oscille entre 0 et 70%. Dans la série de WAHL(87), portant sur 87 dossiers d'hyperplasies endométriales, le taux d'échec a été de 56%, et dans notre série quatre patientes (28%) ont présenté un échec du traitement médical, mais ce taux est probablement sous-estimé car un bon nombre de nos patientes a été perdu de vue après instauration du traitement.

B/ le traitement chirurgical :

Dans la littérature consacrée a la maladie hyperplasante la chirurgie constitue le dernier recours, et ceci après échec du traitement médical.

Ce traitement chirurgical est soit conservateur: curetage de l'endomètre et les endomectomies dont aucune patiente n'a bénéficié du fait de la non disponibilité du matériels, soit radical par hystérectomie c'est ce qui a été le cas pour 79% de nos patientes.

Dans la série de WAHL, on a eu recours a l'hystérectomie dans 45% des cas.

Dans notre série 45 patientes (79%des cas) ont eu une hystérectomie soit d'emblées (41cas), soit après échec du traitement médical (4 cas) et c'est un pourcentage qui est plus élevé que celui rapporté par WAHL.

V-L'étude anatomo-pathologique :

L'étude histologique représente l'examen clé, c'est elle qui permet le diagnostic de certitude de l'hyperplasie de l'endomètre.

L'étude de LEFRANC portant sur 200 examens histologiques a retrouvé les résultats suivants :

- 9% d'hyperplasie glandulo-kystique.
- 6,5% d'hyperplasie adénomateuses.
- 2% d'atypie cellulaire.
- 5% d'adénocarcinome.

Wentz et Sherman [25] ont analysé plus de 10 000 curettages et ont retrouvé des résultats comparables:

Tableau 16 : étude de Wentz et Sherman.

Hyperplasie kystique	5,6%	4,8%
Hyperplasie adénomateuse	2,9%	2,4%
Hyperplasie atypique	1,1%	1,4%

Nos résultats anatomo-pathologiques sont les suivants :

- 66,7% d'hyperplasie simple sans atypie.
- 13% d'hyperplasie complexe sans atypie.
- 20% d'atypie cellulaire.
- Aucun cas de cancer n'a été décrit.

Ces résultats sont beaucoup plus élevés par rapport à ceux de la littérature, cela s'explique par le fait que nos patientes sont d'emblée sélectionnées.

VI L'évolution :

Le potentiel évolutif des hyperplasies de l'endomètre varie en fonction du type histologique.

Il n'y a pas d'étude réellement prospective et bien contrôlée pour connaître la fréquence de l'évolution vers un cancer invasif.

L'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre ne doit pas être considéré comme une lésion précancéreuse et son risque d'évolution vers un cancer est le même que dans la population générale (21).

Le risque de dégénérescence de l'hyperplasie adénomateuse atypique varie entre 5 à 30%, dans un délai supérieur à 5 ans(21).

Chamlan [22] étudie en 1970, 73 patientes porteuses d'une hyperplasie de l'endomètre: selon ses résultats, au total, 25% des lésions pré-néoplasiques de l'endomètre apparaissent réversibles à distance, et 75% d'entre elles persistent et peuvent s'aggraver en adénocarcinome endométrial.

En 1985 KURMAN(38) a publié une série concernant le suivi de 170 femmes atteintes d'hyperplasie endométriale et traitées par l'expectative pendant plus d'un an. Il démontre que seul 1,6% des hyperplasies simples ou complexes progressent vers un carcinome alors que ce chiffre est de 23% pour les hyperplasies atypiques. Cette série démontre également que :

- le temps d'évolution de l'hyperplasie vers le carcinome est très variable allant selon les patientes de 1 à 11ans (le suivi doit donc être prolongé).

- Si un carcinome se développe, il s'agit plus de neuf fois sur dix de d'un cancer du stade 1, dans cette série aucune des patientes qui évolue vers un carcinome ne va mourir par ce carcinome.
- Un quart des patientes de moins de 40ans ont obtenue une grossesse viable.

Ces observations ont conduit Kurman à proposer dès 1985 un traitement conservateur de l'hyperplasie atypique, et une hormonothérapie active fondée sur les progestatifs.

Dans notre série aucune évolution d'une hyperplasie vers un adénocarcinome n'a été notée.

Pour GUSBERG et KAPLAN(120), 20% des hyperplasies adénomateuses sont d'emblée associées à des lésions adénocarcinomateuses.

Dans notre série aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été associé à l'hyperplasie de l'endomètre, et son incidence reste faible dans notre contexte.

Conclusion

L'hyperplasie endométriale répond en fait à une définition histologique et se caractérise par une augmentation du nombre et de la densité des éléments de l'endomètre, stroma et glandes, en rapport avec un état d'hyperoestrogénie absolue.

Elle se manifeste le plus souvent par des hémorragies utérines surtout en péri-ménopause.

Le diagnostic de présomption repose sur des examens d'orientation : échographie, hystérogaphie, hystéroscopie, mais la certitude diagnostic revient à l'histologie.

Le traitement peut être médical à base de progestatifs, ou chirurgicale : endométrectomie ou hystérectomie, la conduite à tenir est fonction de l'âge, le type histologique, le contexte clinique, et le désir éventuel de grossesse. Si l'hystérectomie est le traitement de choix dans les hyperplasies atypiques, pour les autres formes un traitement progestatif peut être proposé sous réserve d'une surveillance étroite.

RESUME

Les hyperplasies de l'endomètre sont simples ou complexes, avec ou sans atypies cellulaires.

Elles se manifestent habituellement par des hémorragies utérines en péri-ménopause.

L'hystéroscopie associée à la biopsie dirigée est plus pertinente que l'échographie, l'hystérosonographie ou le curetage aveugle pour faire le diagnostic.

Les hyperplasies sans atypie cellulaire, se traitent classiquement par les progestatifs de synthèse. En cas d'échec, un traitement chirurgical peut être proposé, conservateur ou radical. Les hyperplasies avec atypies cellulaires, se traitent classiquement par une hystérectomie.

Notre travail est un travail rétrospectif allant de janvier 2001 à Décembre 2007 qui a colligé 57 cas d'hyperplasies de l'endomètre dans le service de gynécologie du CHU HASSAN II de Fès. à travers ce travail les différents aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques ont été analysés.

L'âge moyen de nos patientes est de 45ans avec des extrêmes allant de 30 à 70 ans.

L'obésité, et la contraception hormonale constituent les principaux facteurs de risque de la maladie.

Les hémorragies utérines demeure le mode d'expression le plus fréquent(96,3%), le diagnostic est évoqué devant des ménométrorragies ou un endomètre épaissi a l'échographie, cependant le diagnostic de certitude reste purement histologique.

Le traitement est dicté par l'âge de la patiente et le type histologique. Dans notre série 28% des cas ont reçu un traitement médical a base de progestatifs,

l'hystérectomie a été indiquée dans 79% des cas soit d'emblée ou après échec du traitement médical.

En conclusion, l'hyperplasie de l'endomètre peut être une lésion à haut risque de malignité, dont l'amélioration du pronostic passe par le diagnostic précoce et l'adoption d'un schéma thérapeutique bien établi.

Mots clés : endomètre, hyperplasie, atypie, cancer, progestatifs.

SUMMARY

Endometrial hyperplasias can be divided into two categories based on the presence or absence of cytological atypia and further classified as simple or complex.

They are usually diagnosed because of irregular bleeding in perimenopause.

Hysteroscopy with a biopsy gives a more accurate diagnosis than transvaginal ultrasonography, sonohysterography, or blind curettage.

Endometrial hyperplasias with no cytological atypia, are normally treated with progestins. Either conservative surgery or radical surgery is performed on women who did not respond to medical treatment. Endometrial hyperplasias with cytological atypia, are traditionally treated by hysterectomy.

Our work is a retrospective study from January 2001 to December 2007 which will collected 57 cas of endometrial hyperplasia in the service of gynecology CHU Hassan II Fes. And through this work the different epidemiological aspects ,the diagnosis and the treatment were analyzed.

The average age of our patients was 45 years, with extremes ranging from 30 to 70 years.

Obesity and hormonal contraception are major risk factors for this disease.

The uterine hemorrhage remains the most common sign (96,3%), the diagnosis is evoked in front of ménométrorragies or a thickened endometer shown by echography, however the diagnosis of certainty remains purely histological.

The treatment is dictated by patient age and histological type. In our series 28% of cases received progestin treatment , hysterectomy was indicated in 79% of cases either immediately or after failure of medical treatment.

To sum up, the hyperplasia of the endometrium can be a lesion at high risk of malignancy, prognosis is improved by early diagnosis and clearly established therapy.

Keywords: endometrium, hyperplasia, atypia, cancer, progestins.

ملخص

تكون إفراطات التنسج لبطانة الرحم بسيطة أو معقدة حسب وتكون مع او بدون شذوذات خلوية. وعادة ما تظهر حول سن اليأس على شكل نزيف للرحم.

يعتبر استعمال منظار الرحم مع أخذ عينة أكثر فعالية من أجل التشخيص من الموجات فوق الصوتية أو الشفط الرحمي .

غالبا ما يعالج فرط تنسج بطانة الرحم بدون شذوذ بهرمونات بروجسترون اصطناعية , في حالة الفشل يتم اللجوء إلى العلاج الجراحي الذي يكون إما محافظا أو جذريا, و يعالج فرط تنسج بطانة الرحم المصاحب بشذوذات خلوية بإستئصال الرحم

يعد عملنا دراسة إستيعادية ل 57 حالة فرط تنسج بطانة الرحم مسجلة بقسم النساء بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس وذلك خلال فترة 7سنوات الممتدة من شهر يناير 2001 إلى دجنبر 2007 من خلال الدراسة التي قمنا بها،تم تحليل كل من الجوانب الإحصائية، التشخيصية والعلاجية لهذا المرض

متوسط أعمار مريضاتنا هو 45 سنة وتراوحت النسب ما بين 30 و 70 سنة. تعد السمنة و وسائل منع الحمل الهرمونية عوامل الخطر الرئيسية للمرض

من بين الأعراض التي كانت الأكثر شيوعا نجد النزيف الرحمي (96%)، وقد تم تقديم العلاج حسب عمر المريضة و حسب النمط النسجي،وفي سلسلتنا تم تقديم العلاج الطبي إلى 28% من الحالات،في حين تم إستئصال الرحم ل79% من الحالات إما فوريا أو بعد إخفاق العلاج الطبي

وفي الختام، يمكن لفرط تنسج بطانة الرحم أن يكون أفة ذات خطر كبير الخباثة،يجب القضاء عليه من خلال التشخيص المبكر واعتماد نظام علاجي فعال

الكلمات الأساسية: غشاء بطانة الرحم، فرط التنسج، شذوذ، سرطان، بروجسترون

Bibliographie

1. P. Barrière, M.-L. Langlois, S. Mirallié, M. Jean
Embryologie de l'appareil génital féminin
Encycl. Med. Chir, Gynecologie, 10-A-08, 2007

- 2., R.V. Krstic,
Human Microscopic Anatomy
Springer Verlag, 1997, 412-13

3. Bayer SR, Decherney AH.
Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding.
JAMA 1993 ; 269 : 1823-1828

4. Bazot M, Robert Y, Sananes S, Launay S et Boudghène F.
Imagerie de l'endomètre.
Encycl. Méd. Chir. Radiodiagnostic – Urologie-Gynécologie, 34-605-B-10, 2001,
13 p.

5. C. Bergeron
Histologie et physiologie de l'endomètre normal.
Encycl.Med. Chir, Gynecologie, 31-L-10, 2006.

6. Ferenczy A.
Regeneration of the human endometrium. In: Progress in surgical pathology.
New York: Masson; 1980

7. Ferenczy A, Bergeron C.
Histology of the human endometrium: from birth to senescence. In: The primate
endometrium.
Ann N Y Acad Sci 1991;622:6-27.

8. Noyes RW, Hertig AT, Rock J.
Dating the endometrial biopsy.
Fertil Steril 1950;1:3-25.

9. Neulen J, Zahradnik HP, Flecken U, Breckwoldt M.
Effects of estradiol-17beta and progesterone on the synthesis of prostaglandin F2alpha, prostaglandin E2 and prostaglandin I2 by fibroblasts from human endometrium in vitro.
Prostaglandins 1988;36:17-30.
10. Smith SK, Abel MH, Baird DT.
Effect of 17beta-estradiol and progesterone on the levels of prostaglandin F2alpha and E in human endometrium.
Prostaglandins 1984;27:591-7.
11. Padykula HA.
Regeneration in the primate uterus. The role of stem cells. In: Wynn RM, Jollie WP, editors. Biology of the Uterus.
New York: Plenum Press; 1989.
12. C. Bergeron.
Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antiœstrogènes.
Gynécologie obstétrique et fertilité. volume 30, issue 12, decembre 2002, pages 933-937.
13. Cohen I, Beyth Y, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Cardoba M, Yigayel D, Figer A, Fishman A, Berenhein J.
Estrogen and progesterone receptor expression in post-menopausal tamoxifen-exposed endometrial pathologies.
Gynecol oncol 1997;67:8-15.
14. Wilder JL, Sharjahan S, Khattar NH, Wilder DM, Yin J, Rushing RS, Beaven R, Kaetzel C, Ueland FR, Van Nagell Jr, Kryscio Rj, Lele SM.
Tamoxifen-associated malignant endometrial tumors : pathologie features and expression of hormone receptors estrogen-alpha, estrogen-beta and progesterone ; a case controlled study.
Gynecol Oncol, 2004; 92: 553-8.

15. Kedar RP, Bourne TH, Powels TJ et al.
Effects of Tamoxifen on uterus and ovaries of post-menopausal women in a randomized breast cancer prevention trial.
Lancet 1994;343:1318-21.
16. Mc Gonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA et al.
Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in Tamoxifen-treated post-menopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy.
AJOG 1998;178:1145-50.
17. E Lemercier, A Genevois, JN Dacher, M Benozio, G Descargues, L Marpeau.
L'endomètre : quelle imagerie ?
Journal de radiologie 2000; 81: 1845-1855 .
18. LEFRANC J. P. ; TRUCHET F. ; KAMEL R.
EPIDEMIOLOGIE DES ETATS PRENEOPLASIQUES DE L'ENDOMETRE.
IXèmes JTA Fort de France Janvier 1994.
19. MANSELL H. , HERTIG A. T.
Granulosa-theca cell tumors and endometrial carcinoma. A study of their relationship and a survey of 80 cases.
Obstet. Gynecol.1955, 6, 385-394.
20. PHILIPPE E. , BALDAUF J. J. , RITTER J.
Les lésions frontières de l'endomètre.
Encycl. Méd. Chir. (Paris- France), Gynécologie, 610 A 10, 11- 1988, 8 p.
21. BABA N. , Von HAAM E.
Experimental carcinoma of the endometrium. Adenocarcinoma in rabbits and squamous cell carcinoma in rats and mice
Prog. Exp. Tumor Res.1967, 9, 192-260.
22. CHAMLIAN D. L , TAYLOR H. B.
Endometrial hyperplasia in young women.
Obstet. Gynecol. , 1970, 36, 659-666.

23. KAISER R. , SCHULZ K. D.
Gegenwärtige Gesichtspunkte zur Epidemiologie und Atiologie des
endometriumkarzinoma.
Gynäkologie, 1983, 16, 82-86.
24. Gusberg SB, Kardon P.
Proliferative endometriale reponse to theca-granulosa cell tomors.
Obstet. Gyneco.:1971, 111 :633-641.
25. WENTZ W. B.
Progestin therapy in endometrial hyperplasia.
Gynecol. Oncol. , 1974, 2, 362 - 367.
26. ANTUNES C. M. , STOLLEY P. D. , ROSENSHEIN N. B. et al.
Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case control study.
N. Engl. J. Med. 1979, 300, 9-13.
27. D. H. Oram and A. R. Jeyarajah
Diagnosis and management of endometrial hyperplasia.
Current Obstetrics & Gynaecology (1997) 7, 8 15
28. Friedl A, Jordan VC.
What do we know and what don't we know about tamoxifen in the human
uterus.
Breast Cancer Research & Treatment 1994; 31:27-39.
29. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ et al.
Effects of Tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a
randomised breast cancer prevention trial.
Lancet 1994; 343: 1318-1321.
30. SCHNEIDER M. L.
Häufigkeit der Risikofaktoren Alter und Adipositas bei Patientinnen mit
Endometriumhyperplasien.
Geburtsch. Frauenheilk. , 1986, 46, 375-380.
31. PfeiDERER A. PRESSLER U
Risk factors for endometrial cancer, Endometrial cancer
Bailliere tuidall London 1978 10-16

32. K. Magri, G. Millon
Syndrome de Lynch et cancers gynécologiques : recommandations pour la surveillance
Encycl. Med. Chir. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction Vol 36, N° 1, février 2007 pp. 68-71.
33. Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C.
Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (Hereditary non Polyposis Colon Cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus.
Bull Cancer 2004;91:(4)303-315.
34. Frebourg T, Mauillon J, Thomas G, Olschwang S.
Le cancer colorectal héréditaires non polyposique.
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:708-714.
35. Coupier I, Pujol P.
Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques.
Gynecol Obstet Fertil 2005;33:851-856.
36. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller-Holzner E et al.
A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens.
Am J Surg Pathol 1999; 23: 1102-8.
37. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ.
International histological classifications and typing of female genital tract tumors.
New York: Springer-Verlag, 1994.
38. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.
The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients.
Cancer 1985; 56: 403- 12.
39. Huang SJ, Amporo EG, Fu YS.
Endometrial hyperplasia: histologic classification and behavior.
Surg Pathol 1988; 1: 215-23.

40. http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/hyperplasie_endometriale.html.
41. C D'ercole, L. Boubli, C. Charpin.
Histopathologie des hyperplasies de l'endomètre.
Les XXIVe JTA, 1994.
42. Mazur MT.
Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma: a conventional approach.
Ann Diagn Pathol 2005; 9: 174-81.
43. Kurman RJ.
Blaustein's pathology of the female tract.
5th ed. Springer-Verlag; 2002
44. Samia Hannachi Sassi , Rym Dhouib, Imen Abbes, Emna Braham, Karima Mrad, Maha Driss, Naziha Ben Hamida, Khaled Ben Romdhane
L'hyperplasie complexe atypique (HCA) de l'endomètre avec métaplasie malpighienne (MM) extensive. À propos de deux observations.
Annales de pathologie (2008) 28, 233—236.
45. Mazur MT, Kurman RJ.
Diagnosis of endometrial biopsies and curettings. In: Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A practical approach.
2nd ed. Springer; 2005.
46. J.-L. Brun, E. Descat, B. Boubli, D. Dallay.
Les hyperplasies de l'endomètre
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Vol 35 - N° 6 - Octobre 2006, p. 542 - 550
47. Koss LG , Scheiber K.
Screening of asymptomatic women for endometrial cancer
Obstet gynecol. 1981, 57 : 681.
48. Dargent D.
Hyperplasies et polypes de l'endomètre.
L'endomètre 28^{ème} assise française de gynécologie Paris-Masson :1977, 265-282.

49. F. Rauch-Chabrol, M. Fontanges
ECHOGRAPHIE DES LESIONS BENIGNES DE L'ENDOMETRE
Institut Européen d' Enseignement et de Formation en Gynécologie, unité
spéciale : l'endomètre. Nouvelles explorations évolution des pratique.20 mai
2000 bordeaux
<http://pro.gyneweb.fr/sources/congres/collegeb/endometre/echobenin.htm>.
50. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K *et al*.
Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with
postmenopausal bleeding: a Nordic multicenter study.
Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1488-94.
51. Emoto M, Tamura R, Shirota K, Hachisuga T, Kawarabayashi T.
Clinical usefulness of color doppler ultrasound in patients with endometrial
hyperplasia and carcinoma.
Cancer 2002; 94: 700-6.
52. P. GEORGE (1), M. DE GRAEF (2), A. MAUBON (3), C. COURTIEU (4), J.-P.
ROUANET (2)
Utérus, hormones, hormonothérapie et imagerie.
Feuillets de Radiologie, 2004, 44, n° 3, 173-186, Masson, Paris 2004
53. C D'ercole, L Cravello, C Bergeron, P Lopes, C Pelissier-Langbort, R Rudigoz, B Blan.
Les métrorragies de la périménopause et leur prise en charge.
Les XXVe JTA, Périménopause, gynecologie, 1996.
54. -Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF.
Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and
hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases.
Fertil Steril 2000; 73: 406-11.
55. Wilailak S, Jirapinyo M, Theppisai U.
Transvaginal Doppler sonography: is there a role for this modality in the
evaluation of women with postmenopausal bleeding?
Maturitas 2005; 50: 111-6.

56. Alcazar JL, Castillo G, Minguez JA, Galan MJ.
Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium.
Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 583-8.
57. O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E.
Triage of abnormal post-menopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy.
Am J Obstet Gynecol 1998;178:956-61.
58. Lev-Toaff AS.
Sonohysterography: evaluation of endometrial and myometrial abnormalities.
Semin Roentgenol 1996;31:288-98.
59. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B.
A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women.
Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 493-504
60. Marbaix E, Brun JL.
Concise survey of endometrial pathologies detected at hysteroscopy.
Gynecol Surg 2004; 1: 151-7.
61. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP.
The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia.
Cancer 2000; 89: 1765-72.
62. Kimura T, Kamiura S, Komoto T, Seino H, Tenma K, Ohta Y *et al.*
Clinical over- and under-estimation in patients who underwent hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy: the predictive value of clinical parameters and diagnostic imaging.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 108: 213-6.

63. Mazur MT, Kurman RJ.
Diagnosis of endometrial biopsies and curetings. A practical approach.
New York7 Springer Science+ Business Media; 2005.
64. Ronnett BM, Kurman RJ.
Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman R, editor.
Blaustein's pathology of the female genital tract.
5th ed. New York7 Springer-Verlag; 2002. p. 467- 500.
65. Silverberg SG, Kurman RJ.
Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease.
Atlas of tumor pathology, 3rd series, Fascicle 3.
Washington (DC)7 Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
66. Winkler B, Alvarez S, Richart RM, Crum CP.
Pitfalls in the diagnosis of endometrial neoplasia.
Obstet Gynecol 1984;64: 185- 94.
67. Mazur MT.
Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium.
Am J Surg Pathol 1981;5:473-82.
68. Soslow RA, Chung MH, Rouse RV, Hendrickson MR, Longacre TA.
Atypical polypoid adenomyofibroma (APA) versus well-differentiated
endometrial carcinoma with prominent stromal maturation: an
immunohistochemical study.
Int J Gynecol Pathol 1996;15: 209- 16.
69. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ.
Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically
associated with tumors displaying serous differentiation.
Hum Pathol 1995;26:1260- 7.
70. Sherman ME.
Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach.
Mod Pathol 2000;13:295- 308.

71. McCluggage WG, Sumathi VP, McManus DT.
Uterine serous carcinoma and endometrial intraepithelial carcinoma arising in endometrial polyps: report of 5 cases, including 2 associated with tamoxifen therapy.
Hum Pathol 2003;34:939- 43.
72. Norris HJ, Tavassoli FA, Kurman RJ.
Endometrial hyperplasia and carcinoma. Diagnostic considerations.
Am J Surg Pathol 1983;7: 839- 47.
73. Kurman RJ, Norris HJ.
Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma.
Cancer 1982;49:2547- 57.
74. Fu YS, Gambone JC, Berek JS.
Pathophysiology and management of endometrial hyperplasia and carcinoma.
West J Med 1990; 153: 50-61.
75. Driguez PA, Jondet M, Becker JF, Le Nestour E, Yaneva H.
Traitement de l'hyperplasie de l'endomètre par la promégestone.
Actual Reprod Hum 1994 ; 5 : 6-10.
76. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M.
Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device.
Fertil Steril 1997; 68: 426-9.
77. Bahamondes L, Ribeiro-Huguet P, Cursino de Andrade K, Leon-Martins O, Petta CA.
Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma.
Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 580-2.
78. Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, Davis WA, Syrop CH, Sorosky JI.
Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia.
Gynecol Oncol 2003; 91: 569-72.

79. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A, Vavilis D, Constantinidis T.
Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric and DNA-cytometric data.
Gynecol Oncol 1997; *65*: 102-14.
80. Jadoul P, Donnez J.
Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma.
Fertil Steril 2003; *80*: 1315-24.
81. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Di Nola G.
Histological impact of medical therapy: clinical implications.
Br J Obstet Gynaecol 1995; *102* (suppl. 12): 8-11.
82. Jasonni VM, Naldi S, La Marca L, Bulletti C, Ciotti P, Vignudelli A *et al.*
Preliminary report on postmenopausal endometrial hyperplasia treatment with danazol: histological and endocrinological aspects.
Cancer Detect Prev 1986; *9*: 331-5.
83. Sedati A, Mariani L, Giovinazzi R, Yacoub M, Atlante G.
The effectiveness of danazol therapy in postmenopausal women affected by endometrial hyperplasia.
Clin Exp Obstet Gynecol 1992; *19*: 161-5.
84. Soh E, Sato K.
Clinical effects of danazol on endometrial hyperplasia in menopausal and postmenopausal women.
Cancer 1990; *66*: 983-8.
85. Mais V, Cossu E, Angioni S, Piras B, Floris L, Melis GB.
Abnormal uterine bleeding: medical treatment with vaginal danazol and five-year follow-up.
J Am Assoc Gynecol Laparosc 2004; *11*: 340-3.
86. Tamaoka Y, Orisaka H, Sumi Y, Sakakura K, Kamei K, Nagatani M *et al.*
Treatment of endometrial hyperplasia with a danazol-releasing intrauterine device: a prospective study.
Gynecol Obstet Invest 2004; *58*: 42-8.

87. Wahl P.
Causes d'échec des traitements conservateurs des ménométrorragies fonctionnelles avec hyperplasie.
Gynecologie 1985 ; 36 : 113-6.
88. Chullapam T, Song JY, Fraser IS.
Medium-term follow-up of women with menorrhagia treated by rollerball endometrial ablation.
Obstet Gynecol 1996; 88: 71-6.
89. Jourdain O, Joyeux P, Lajus C, Sfaxi I, Harle T, Roux D *et al.*
Endometrial Nd:Yag laser ablation by hysteroscopy: long-term results of 137 cases.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 69: 103-7.
90. Brun JL, De Chabaliere F, Marmie S, Hajjar M, Gbossou JM, Brun G.
Results and factors influencing the outcome of 203 transcervical endometrial resections.
J Gynecol Surg 1997; 13: 57-64.
91. Brun JL, Jourdain O.
Endométréctomie versus hystérectomie : que nous apprennent les études randomisées ?
Contracept Fertil Sex 1997 ; 25 : 747-52.
92. Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M.
Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes.
Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 95-101.
93. Valle RF, Baggish MS.
Endometrial carcinoma after endometrial ablation: high-risk factors predicting its occurrence.
Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 569-72.
94. Overton C, Hargreaves J, Maresh M.
A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study.
Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 1351-9.

95. Neuwirth RS, Duran AA, Singer A, Macdonald R, Bolduc L.
The endometrial ablator: a new instrument.
Obstet Gynecol 1994; 83: 792-6.
96. Shah AA, Stabinski SA, Klusak T, Bradley KR, Steege JF, Grainger DA.
Measurement of serosal temperatures and depth of thermal injury generated by thermal balloon endometrial ablation in ex vivo and in vivo model.
Fertil Steril 1998; 70: 692-7.
97. Loffer FD, Grainger D.
Five-year follow-up of patients participating in a randomized trial of uterine balloon therapy versus rollerball ablation for treatment of menorrhagia.
J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002; 9: 429-35.
98. Amso NN, Fernandez H, Vilos G, Fortin C, McFaul P, Schaffer M *et al.*
Uterine endometrial thermal balloon therapy for the treatment of menorrhagia: long-term multicentre follow-up study.
Hum Reprod 2003; 18: 1082-7.
99. Bongers MY, Bourdrez P, Mol BWL, Heintz APM, Brölmann HAM.
Randomised controlled trial of bipolar radio-frequency endometrial ablation and balloon endometrial ablation.
Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 1095-102.
100. La Londe A.
Evaluation of surgical options in menorrhagia.
Br J Obstet Gynaecol 1994; 101 (suppl. 11): 8-14.
101. Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT.
Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States.
Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 841-8.
102. Cosson M, Querleu D, Buchet B, Parmentier D, Debodinance P, Crépin G.
Voies d'abord pour l'hystérectomie sur utérus non prolabé. Étude rétrospective de 428 cas de 1991 à 1993.
J Obstet Gynecol 1994 ; 2 : 129-37.

103. Estrade JP, Brun JL, Dallay D.
Les troubles hémorragiques fonctionnels : quand doit-on passer au traitement chirurgical ? *In* : « Mises à jour en gynécologie médicale : les troubles hémorragiques fonctionnels ».
Vigot, 2004, p. 131-139.
104. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einkenkel J.
Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment.
Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 348-53.
105. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ.
Endometrial hyperplasia: a review.
Obstet Gynecol Surv 2004; 59: 368-78.
106. Randall TC, Kurman RJ.
Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40.
Obstet Gynecol 1997; 90: 434-40.
107. Le Digabel JF, Gariel C, Catala L, Dhainaut C, Madelenat P, Descamps P.
Hyperplasies atypiques et carcinomes de l'endomètre de stade I chez la femme jeune désirant une grossesse : le traitement conservateur est-il envisageable ? Résultats d'une étude multicentrique française.
Gynecol Obstet Fertil 2006 ; 34 : 27-33.
108. Pace S, Grassi A, Ferrero S.
Diagnostic methods of early detection of endometrial hyperplasia and cancer.
Eur.J.Gyneco.onco: 1995, 16(5): 373-81
109. Bachisse ilhame.
Hyperplasie de l'endomètre a propos de 23 cas colligés à la maternité universitaire des orangers.
Thèse de rabat n° :60 2001.
110. Conte M, Ruf H, Blanc B, Charpin C.
Les hyperplasies de l'endomètre .
Rev. Fr. gyneco.obst : 1985, 80 : 707-711

111. DE CECCO L et al.
Ann NY Acad Sciences 1994; 734: 263.
112. ROZENBAUM H.
Reprod Hum Hormones 1994; 7: 333.
113. VOIGT L, WEISS N, BALING J et al.
Lancet 1991; 338: 274-8.
114. BERGERON C.
Critères histologiques de l'endomètre en ménopause sous traitement hormonal substitutif .
Référence mars 1993 stéroïdes ménopause et endomètre Elsevier N°7
115. Pinheiro W, Tantini C.
Diagnostic hysteroscopy after breast cancer and complementary with tamoxifen.
Int. J. Obstet. Gynecol 1994, sup, 1: 209.
116. A. Agostini , V. Schaeffer, L. Cravello, F. Bretelle, V. Roger, B. Blanc .
Place de l'hystérocopie dans le diagnostic et la prise en charge des hyperplasies atypiques de l'endomètre.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 31 (2003) 355-358.
117. Ferenczy A, Gelfand M.
Out patient endometrial sampling with endocytte : comparative study of its effectiveness with endometrial biopsy.
Obstet. Gynéco:1984,63: 295-301.
118. Dargent D.
Prise en charge des ménométrorragies dites rebelles : retour sur quelques évidences.
J Obstet Gynecol 1996 ; 4 : 383-91.
119. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Orbo A.
Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone.
Gynecol Oncol 2003; 91: 526-33.

120. Gusberg S.B, Kaplan AI.

Hyperplasia as stage 0 of carcinoma of the endometrium.

Am. J obstet Gyneco :1963, 87: 662-678.