

Liste des abréviations

ACS	: American Cancer Society
CCC	: Carcinome à Cellules Claires
CIN	: Carcinome In Situ
CPSU	: Carcinome Papillaire Séreux de l'Utérus
CSF	: Colony Stimulating Factor
FIGO	: Fédération International de Gynécologie Obstétrique
IGF1	: Insulin like Growth Factor
IGFBP-1	: Insulin like Growth Factor Binding Protein
ISGP	: Société International de Gynéco Pathologiste
MSCF	: Macrophage colony Stimulating Factor
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAS	: Acide Para Amino Salicylique
SHBG	: Sex Hormon Binding Globulin
SOPK	: Syndrome des ovaires polykystiques
TNM	: Tumor Node Metastasis

SOMMAIRE

<i>Chapitre I</i> : Introduction.....	8
<i>Chapitre II</i> : Revue de la littérature.....	10
A- Rappels	10
1- Embryologique.....	10
1-1- Stade indifférencié	10
1-2- Stade différencié	11
1-3- Différenciation du vagin	12
2- Anatomique	14
2-1- Les moyens de fixité.....	15
2-2- Les rapports de l'utérus.....	16
2-3- Vascularisation, innervation.....	18
3- Histologique	22
4- Physiologique	23
4-1- Phase pré ovulatoire	23
4-2- Phase post ovulatoire	23
4-3- Phase menstruelle	24
B- Epidémiologie.....	25
1- Incidence	25
2- Facteurs de risque.....	26
2-1- Facteurs hormonaux.....	26
a- Œstrogène et progestérone.....	26

b- Les androgènes plasmatiques et l'hyperandrogénisme ovarien	29
c- Insuline	30
2-2- Tamoxifène	30
2-3-Obésité et distribution des graisses dans l'organisme	31
2-4-Parité et infertilité	32
2-5- Hérité et facteurs génétiques.....	33
2-6- Tabagisme.....	33
2-7- Autres facteurs de risque	33
3- Mortalité et survie	35
C- Anatomopathologie	36
1- Etats précancéreux.....	36
2- Carcinome de l'endomètre	42
2-1- Aspects macroscopiques	42
2-2- Aspects microscopiques.....	43
2-3- Grades.....	45
2-4- Extension.....	48
D- Biologie moléculaire du cancer de l'endomètre.....	50
1- Pathologie moléculaire du cancer de l'endomètre	50
2- Pronostic de ces altérations génétiques	52
E- Classifications	53
1- Classification de la FIGO (1988).....	53
2- Classification TNM (1992)	55
3- Classification de l'OMS (1994).....	56
F- Dépistage.....	57

1- Cytologie cervico-vaginale	58
2- Cytologie endométriale	58
3- Biopsie de l'endomètre	58
4- Echographie endovaginale	58
5- Le test aux progestatifs	59
G- Diagnostic positif du cancer de l'endomètre.....	59
1- Circonstances de survenue	59
2- Examen clinique	60
3- Examens paracliniques	61
3-1- Echographie endovaginale	61
3-2- Doppler couleur	62
3-3- Hystérogaphie	63
3-4- Hystéroscopie.....	64
3-5- Cytologie cervico-vaginale et endométriale	66
3-6- Biopsie de l'endomètre	66
H- Bilan pré thérapeutique.....	67
1- Bilan d'extension.....	67
1-1- Appréciation de l'extension myométriale.....	67
1-2- Extension au col utérin	68
1-3- Bilan pelvien extra utérin	69
1-4- Bilan ganglionnaire	70
1-5- Bilan d'extension à distance.....	71
1-6- Intérêt des marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension.....	71
2- Bilan d'opérabilité	72

I- Facteurs pronostiques	74
1- Données de l'anatomopathologie.....	74
1-1- Grade tumoral	74
1-2- Type histologique de la tumeur.....	75
1-3- Invasion myométriale	75
1-4- Différenciation de la tumeur.....	76
1-5- Atteinte du col ou du segment inférieur de l'utérus	76
2- Caractéristiques des patientes	76
2-1- Age	76
2-2- La ménopause	76
2-3- Facteurs raciaux	77
3- Facteurs pronostiques cliniques et chirurgicaux.....	77
3-1- Stadification de la FIGO	77
3-2- Atteinte ganglionnaire	78
3-3- Cytologie péritonéale	78
3-4- Atteinte vasculaire	79
3-5- Atteinte extra utérine.....	79
3-6- Diamètre de la tumeur	79
3-7- Envahissement des marges de résection.....	80
3-8- Marqueurs tumoraux	80
3-9- Récepteurs hormonaux	80
J- Traitement.....	81
1- Moyens thérapeutiques.....	81
1-1- Chirurgie	81
a- Les voies d'abord.....	81

b-	Le bilan chirurgical	82
c-	Les techniques chirurgicales	82
d-	La lymphadénectomie	83
e-	Les complications de la chirurgie	83
1-2-	Radiothérapie	85
a-	Radiothérapie externe.....	85
b-	Curiethérapie.....	86
c-	Stratégie thérapeutique.....	86
d-	Complications de la radiothérapie	88
1-3-	Hormonothérapie.....	88
1-4-	Chimiothérapie	89
2-	Indications thérapeutiques	89
2-1-	Stade I	89
2-2-	Stade II	90
2-3-	Stade III	90
2-4-	Stade IV	91
K-	Evolution	91
1-	Récidives.....	91
2-	Métastases	91
3-	Surveillance post thérapeutique	92
Chapitre III :	Etude analytique	94
A-	Matériels et méthodes	94
B-	Résultats et discussion	106
1-	Etude épidémiologique	106
1-1-	Fréquence.....	106

1-2- Age des patientes	107
1-3- Antécédents	109
2- Etude clinique	111
2-1- Délai diagnostique.....	111
2-2- Circonstances de découverte.....	111
2-3- Examen clinique	111
3- Etude paraclinique.....	114
3-1- Bilan diagnostique	114
3-2- Bilan d'extension	116
3-3-Bilan préopératoire	117
4- Conduite thérapeutique.....	118
5-1- Traitement chirurgical.....	118
4-2- Traitement complémentaire	122
5- Evolution	123
Chapitre IV : Conclusion	125
Chapitre V : Résumé	126
Chapitre VI : Bibliographie	132

Chapitre I : Introduction

Le cancer de l'endomètre est le 4^{ème} plus fréquent des cancers de la femme après les cancers du sein, du poumon, et du colon (1).

Sous l'appellation générale du cancer de l'endomètre, nous devons considérer toutes les tumeurs malignes de l'utérus développées aux dépend des structures glandulaires. Quatre-vingt dix-sept pour cent des cancers de l'utérus se développent à partir des glandes de l'endomètre et sont appelés carcinome de l'endomètre (2).

C'est un véritable problème de santé public posant la question de son dépistage précoce chez les patientes à risque.

L'ensemble des données épidémiologiques et cliniques suggère le rôle des oestrogènes et de certains facteurs de risque dans la survenue de cancer de l'endomètre.

Le traitement est avant tout chirurgical. Les traitements adjuvants ont permis de réduire les récurrences locorégionales.

Le pronostic reste relativement favorable avec un taux de mortalité plus faible en comparaison avec les autres cancers féminins.

On propose de faire une étude rétrospective des cas de cancer de l'endomètre au sein du service de gynéco-obstétrique de CHU HASSAN II de Fès durant la période 2004 -2007.

Par ce travail, on essayera de :

- Ø Faire un rappel de certaines données théoriques.
- Ø Comparer ces éléments et nos résultats, et retrouver les caractères épidémiologiques, cliniques, para cliniques de cancer de l'endomètre.
- Ø Proposer un schéma thérapeutique à partir de l'étude des facteurs pronostiques et les différentes stratégies thérapeutiques

Chapitre II : Revue de la littérature

A-Rappels

1-Embryologique (54)

Le développement de l'appareil génital féminin est marqué par l'existence d'un stade indifférencié quelque soit le sexe jusqu'à la fin de la 6ème semaine, et par les liaisons étroites avec le développement de l'appareil urinaire à partir d'ébauches en partie communes.

1-1- Stade indifférencié :

A partir de la 5ème semaine, le coelome, cavité embryonnaire creusée dans le mésoblaste, présente sur sa paroi postérieure la crête urogénitale, origine du développement du tractus génital féminin. Celui-ci provient, donc, du mésothélium coelomique et du mésenchyme primitif sous jacent.

Entre la 3ème et la 7ème semaine de la vie embryonnaire, on observe la mise en place de 2 systèmes urogénitaux :

- Ø Les canaux de Wolf qui apparaissent à partir de la 5ème semaine
- Ø Les canaux de Muller qui apparaissent plus tardivement au cours de la 6ème semaine

La différenciation dans le sens féminin est due à l'absence de l'hormone anti-mullérienne d'origine testiculaire qui inhibe le développement des canaux de Muller.

1-2- Stade différencié :

Les canaux de Wolf dégénèrent chez la femme.

Les canaux de Muller, au nombre de 2, se développent dans le sens crânio caudal :

- Ø L'extrémité craniale de chaque canal de Muller est largement ouverte dans la cavité cœlomique, c'est le futur orifice abdominal de la trompe et deviendra le pavillon tubaire. Les 2/3 supérieurs du canal contribuent à la constitution de la trompe de Fallope.
- Ø L'extrémité caudale des 2 canaux de Muller s'ouvre dans le sinus urogénital.

A la 9^{ème} semaine, les canaux de Muller, préalablement verticaux et parallèles, finissent par converger au niveau de leur portion terminale et fusionner, vers la 10^{ème} semaine, dans le sens caudo cranial.

A la 11^{ème} semaine, apparaissent 2 bulbes sino vaginaux provenant des portions cervicales des canaux de Muller. Ces 2 bulbes fusionnent pour constituer la lame vaginale, celle-ci commence à se canaliser à la 13^{ème} semaine.

A la 13^{ème} semaine, la cloison médiane, séparant les 2 canaux de Muller fusionnés, se résorbe en commençant au niveau de l'isthme et s'étendant vers le bas et vers le haut.

A la 16^{ème} semaine, l'utérus prend un aspect en sablier comportant une zone inférieure allongée (le col utérin), et supérieure globuleuse (le corps utérin).

A la 20^{ème} semaine, l'organogenèse de l'appareil génital féminin est achevée.

L'endomètre a pour origine l'épithélium des canaux de Muller, de même que les glandes cervicales qui se différencient au cours du 4^{ème} mois.

Le chorion et le myomètre proviennent, en revanche, du mésenchyme environnant.

1-3- Différenciation du vagin

L'origine embryologique du vagin est controversée.

La portion supérieure du vagin dériverait des canaux de Muller.

La partie inférieure prendrait naissance à partir du sinus urogénital.

Le tubercule Mullerien, en se développant, va constituer un cordon solide qui unit les canaux de Muller au sinus pour donner la lame vaginale. L'hymen est un épaissement de la lame vaginale.

Etapas de différenciation de l'utérus et du vagin (206)



Figure 1 1. Canal de Müller ; 2. Fusion des canaux de Müller ; 3. Formation des bulbes sinovaginaux ; 4. Sinus urogénital ; 5. bourgeon de la glande vestibulaire

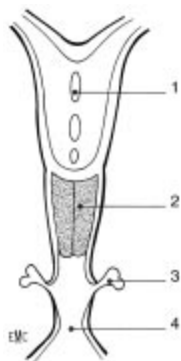


Figure 2 1. *Utérus* ; 2. *Bulbes sinovaginaux fusionnés : plaque vaginale* ; 3. *glande vestibulaire de Bartholin* ; 4. *Sinus urogénital*.

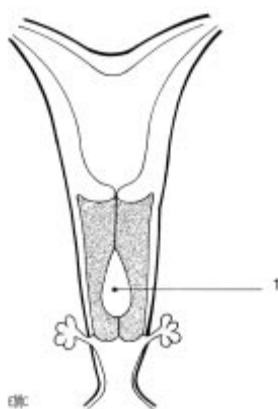


Figure3 1. *Canalisation de la plaque vaginale*.

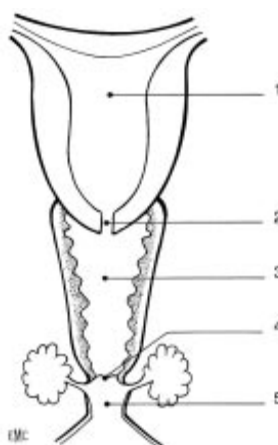
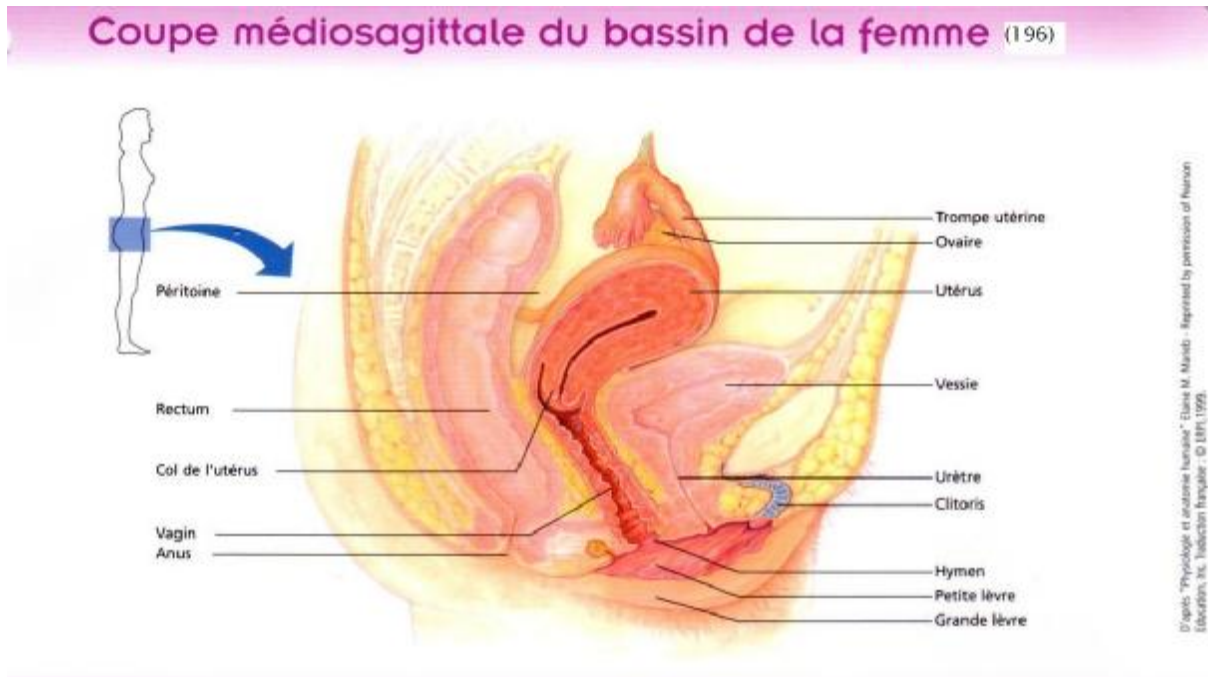


Figure 4

1. *Utérus* ; 2. *Col de l'utérus* ; 3. *Vagin* ; 4. *Hymen* ; 5. *Vestibule*.

2- Anatomique (55,56)



L'utérus est l'organe de gestation, il est situé dans la partie médiane du pelvis, entre la vessie en avant, le rectum en arrière, le vagin en bas, les anses grêles et le colon ilio-pelvien en haut.

L'utérus a une forme de cône à sommet tronqué, aplatie d'avant en arrière. Il présente dans sa partie moyenne un léger étranglement : l'isthme utérin qui sépare le corps et le col.

Normalement, chez la femme pubère, l'utérus a une position antéfléchie et antéversée.

Les dimensions de la cavité utérine prises après hystérométrie sont les suivantes :

Ø Pour une nullipare :

La longueur totale de l'utérus est de 55mm

La largeur de l'utérus est de 40mm

Ø Pour une multipare :

La longueur totale de l'utérus est de 75mm

La largeur de l'utérus est de 60mm

2-1- Les moyens de fixité

Ø Les ligaments larges

Le péritoine des faces et du fond de l'utérus s'étend de chaque côté, au delà de ses bords latéraux, jusqu'à la paroi latérale de la cavité pelvienne. Il forme, ainsi, de chaque coté de l'utérus, un repli transversal : le ligament large qui relie l'utérus à la paroi pelvienne.

Ø Les ligaments ronds ou antérieurs :

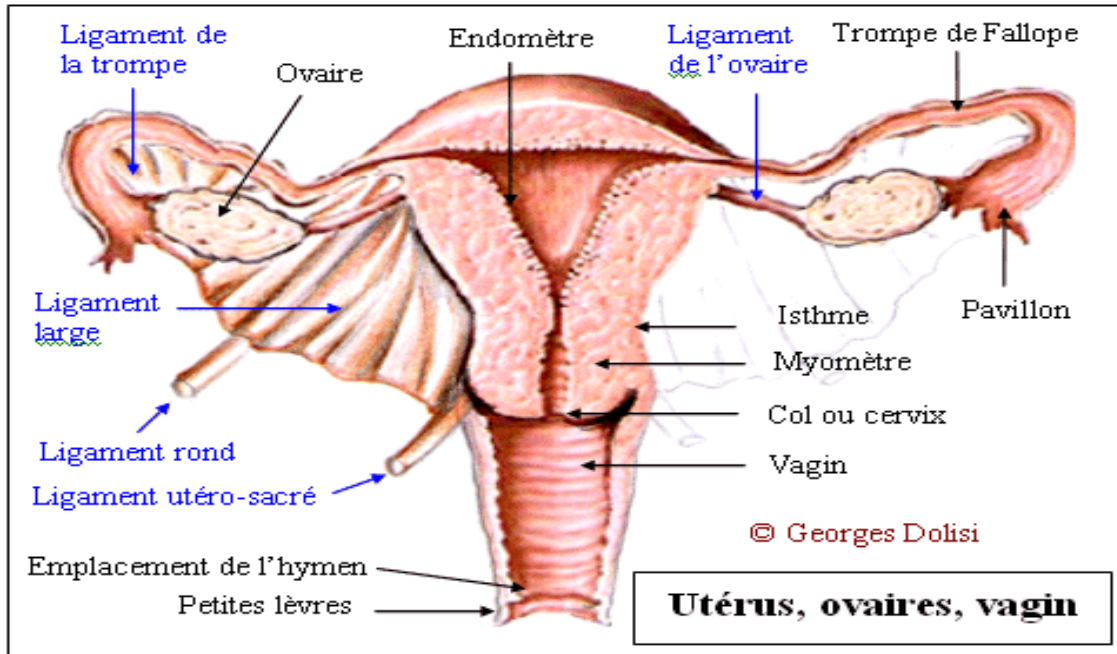
Ce sont des cordons du tissu conjonctif et musculaire contenant l'artère du ligament rond. Ils s'étendent des angles latéraux de l'utérus, au dessous et en avant des trompes, et se terminent sur les parois du canal inguinal et dans le tissu cellulo-graisseux du mont venus et des grandes lèvres.

Ø Les ligaments utero ovariens :

Ils se fixent sur les angles latéraux de l'utérus, au dessous et en arrière de la trompe, et se terminent sur le mésovarium et l'ovaire.

Ø Les ligaments utero sacrés ou postérieurs :

Ils s'étendent de la face postérieure du col à la face antérieure du sacrum en dehors des trous sacrés.



Moyens de fixité de l'utérus(193)

On oppose le corps utérin qui est mobile au col qui est fixe :

- ü Le corps utérin est mobile et il est maintenu dans sa position par la pression abdominale, les ligaments larges et les ligaments ronds.
- ü Le col utérin est fixé grâce au vagin, les paramètres et les ligaments utero sacrés.

2-2-Les rapports de l'utérus

L'utérus présente :

- Une face antérieure
- Une face postérieure
- 2 bords latéraux
- Une base dirigée en haut
- Un sommet tourné vers le bas
- 2 angles latéraux ou cornes utérine

∅ La face antérieure :

Répond à la face supérieure de la vessie, elle est recouverte par le péritoine qui forme, au niveau de l'isthme, le cul de sac vésico-utérin.

∅ La face postérieure :

Répond aux anses intestinales et au rectum. Elle est tapissée par le péritoine qui descend jusqu'à la partie supérieure de la face postérieure du vagin, puis se réfléchit sur la face antérieure du rectum en formant le cul de sac de Douglas.

∅ Les bords latéraux :

Répondent aux ligaments larges. Ils sont longés par les artères et les veines utérines.

∅ La base ou le fond utérin :

Situé au dessous du détroit supérieur. Il est coiffé par les anses intestinales et le colon ilio pelvien.

∅ Le sommet :

Représenté par la portion intra vaginale du col de l'utérus et appelés museau de tanche.

∅ Les angles latéraux ou cornes utérines donnent insertion de chaque coté :

A la trompe utérine au sommet de l'angle

Le ligament rond antéro inférieur

Le ligament utero ovarien postérieur

2-3-Vascularisation, innervation

a- Artères

L'utérus est vascularisé essentiellement par les artères utérines droites et gauches, et accessoirement par les artères ovariennes et les artères du ligament rond.

L'artère utérine naît de l'artère iliaque interne et irrigue l'utérus, mais aussi ses annexes et le vagin.

L'artère ovarienne participe à la vascularisation de l'utérus par ses anastomoses avec l'artère utérine.

L'artère du ligament rond est sans importance fonctionnelle.

b-Veines

Elles forment de chaque côté de l'utérus le plexus veineux utero vaginale. Ils se drainent dans la veine hypogastrique par les veines utérines.

c-Lymphatiques

A l'origine, les lymphatiques s'organisent en 3 réseaux : muqueux, musculaire et séreux.

Par la suite, les lymphatiques de l'utérus se drainent en 2 réseaux essentiels :

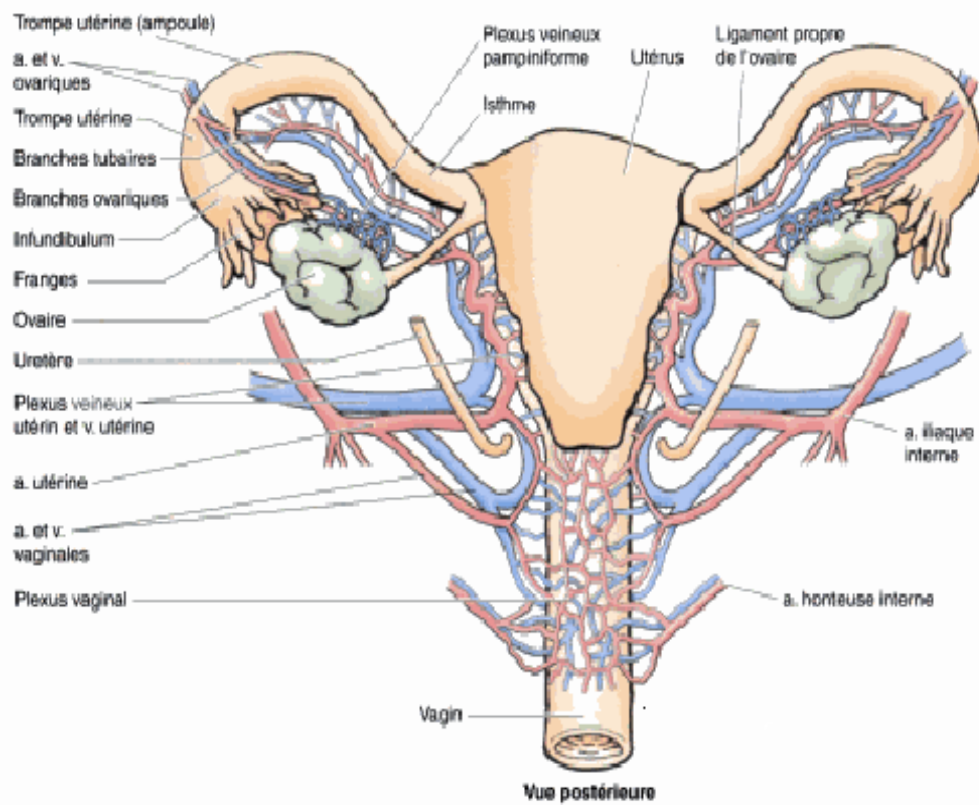
- ü Un réseau supérieur qui draine le corps de l'utérus, et se divise en 3 pédicules : un principal ou ovarique, un accessoire ou iliaque externe, et un antérieur.
- ü Un réseau inférieur qui draine le col et l'isthme, et qui se divise en 3 pédicules : iliaque externe pré ureterique, iliaque interne rétro

ureterique, et antéro postérieur qui se termine dans les nœuds sacrés et du promontoire.

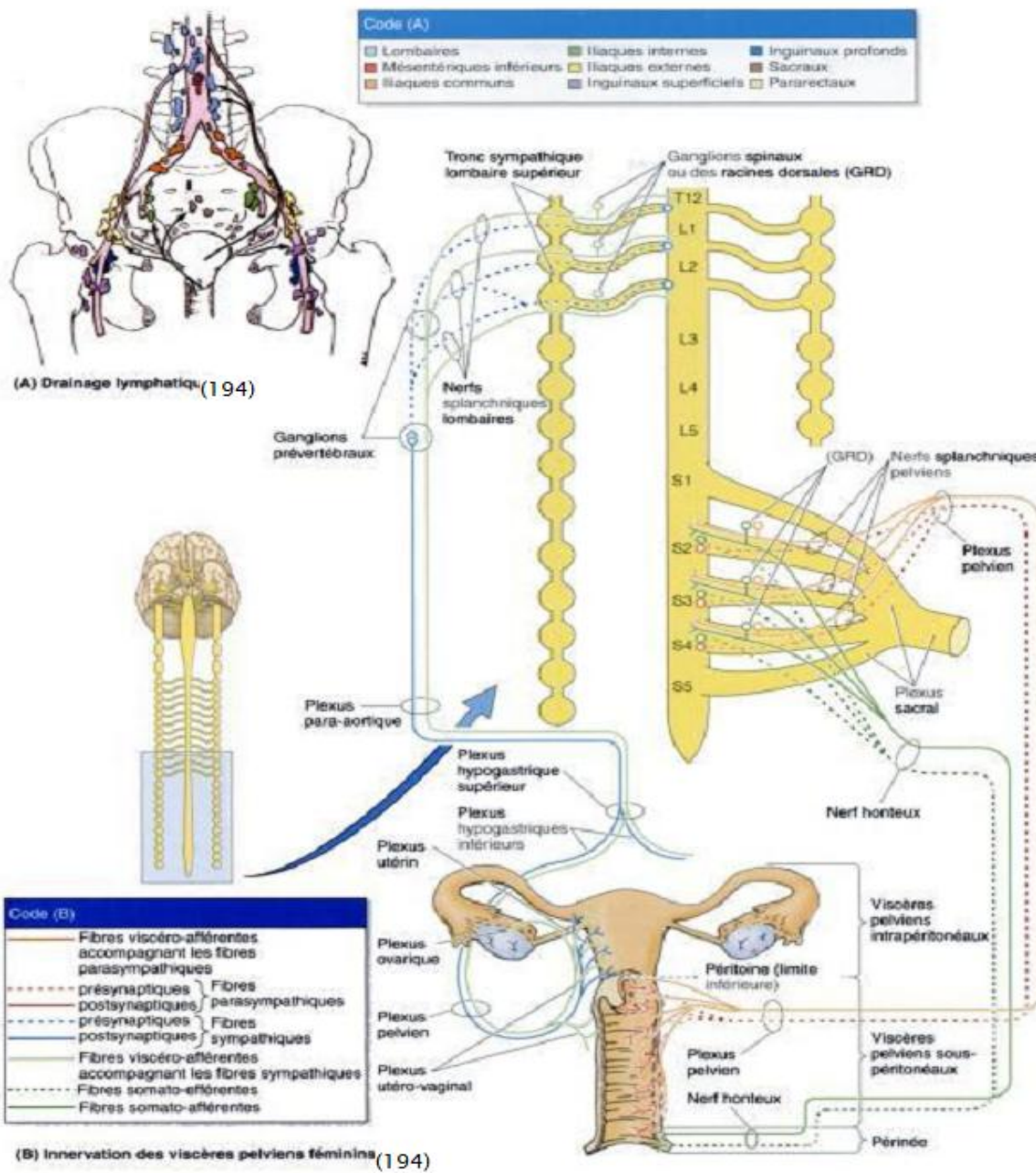
d- Nerfs

Ils proviennent du plexus hypogastrique, qui longe la face interne des lames sacro-recto-génito-pubiennes. Ils s'individualisent en :

- ü Pédicule cervico isthmique qui suit le trajet des vaisseaux
- ü Pédicule corporéal qui forme, en arrière de l'artère utérine, le nerf latéral de l'utérus ou nerf de LATARJET



Vascularisation artérielle et drainage veineux de l'utérus, du vagin et des ovaires. (194)



3-Histologique (56)

La paroi utérine se compose de 3 tuniques qui sont de dehors en dedans :

Ø Le périmètre ou la séreuse :

Constitué par le péritoine très adhérent à la musculuse et qui se continue latéralement de part et d'autre de l'utérus par le ligament large

Ø La couche musculaire ou le myomètre :

Formée par des fibres musculaires lisses qui sont disposées en 3 couches : externe mince formée de 2 plans superficiel longitudinal et profond circulaire, moyenne plexiforme très épaisse riche en vaisseaux, et interne circulaire.

Ø La muqueuse ou l'endomètre :

Elle tapisse la totalité de la cavité utérine.

L'endomètre est un épithélium de type glandulaire, d'épaisseur variable au cours du cycle, disposé en 2 couches :

- ü Une couche basale : représente environ 1/3 de l'épaisseur de la muqueuse, et qui correspond au chorion situé au contact avec le myomètre.
- ü Une couche superficielle : dite fonctionnelle. représente 2/3 de l'épaisseur de la muqueuse, et qui correspond à l'épithélium cylindrique de surface, à une grande épaisseur du chorion, et à la majeure partie des glandes utérines. C'est cette couche superficielle qui sera le siège des phénomènes cycliques.

4- Physiologique (195)

Pendant la période d'activité génitale de la femme, l'ensemble de l'appareil génital présente des transformations cycliques qui se reproduisent chaque mois.

Ces phénomènes cycliques ont pour but de préparer, chaque mois, l'organisme féminin à une éventuelle grossesse. Ils sont sous dépendance essentiellement hormonale.

Sous l'influence des sécrétions ovariennes cycliques, l'endomètre va subir d'importantes modifications caractéristiques cycliques :

4-1- Phase pré ovulatoire ou oestrogénique ou proliférative

Les règles ont entraîné l'élimination de la couche superficielle fonctionnelle de l'endomètre. Sa couche basale est recouverte d'une zone nécrotique, d'éléments glandulaires, et de cellules de chorion.

Sous l'influence des œstrogènes, l'épithélium cylindrique de surface se régénère rapidement par métaplasie à partir des cellules de stroma, et par multiplication des cellules épithéliales de fond des glandes utérines, puis les glandes s'hypertrophient et s'enfoncent dans l'épaisseur du stroma. L'épaisseur de l'endomètre passe de 1 à 3mm.

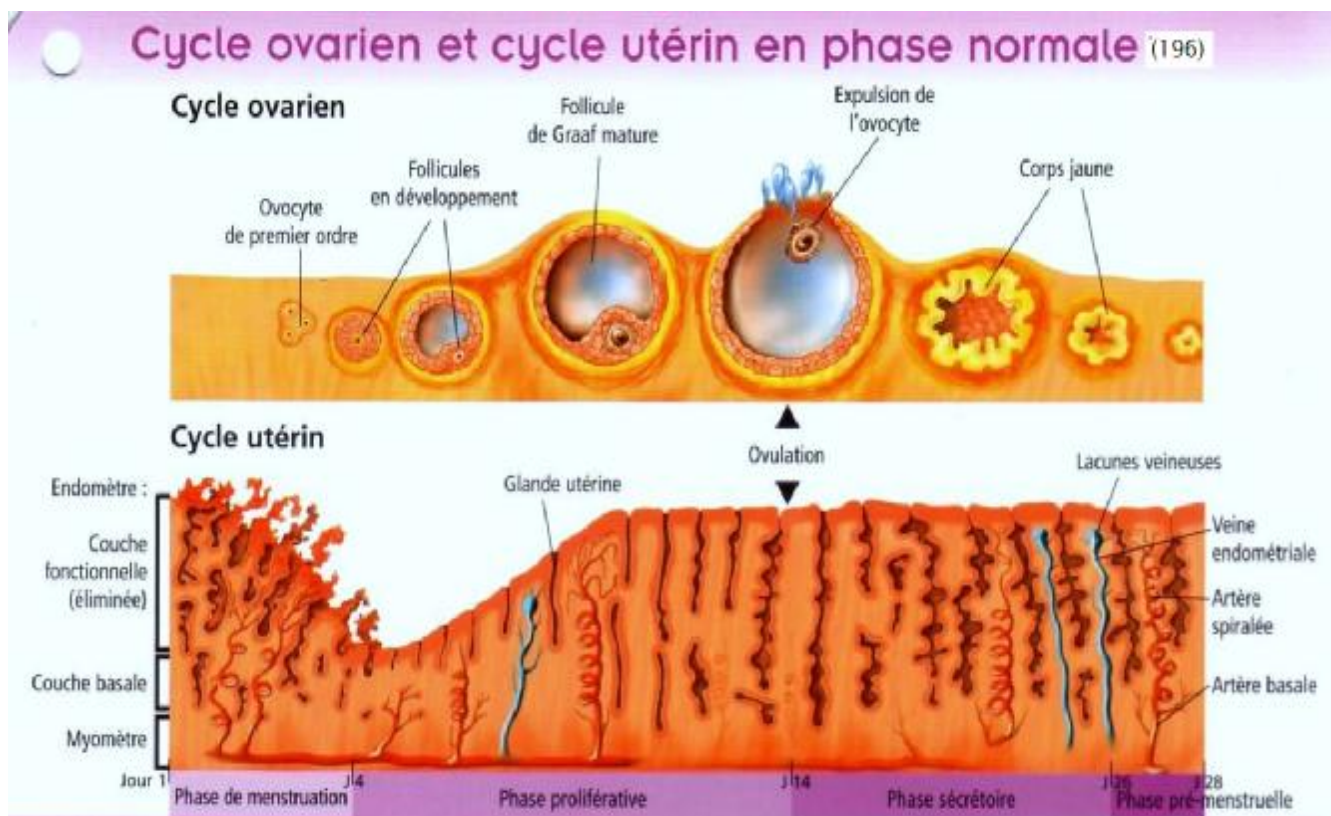
4-2- Phase post ovulatoire ou oestroprogestative ou sécrétoire

Sous l'effet de progestérone, l'endomètre stimulé par les œstrogènes va prendre un aspect sécrétoire. Les glandes utérines hypertrophiées deviennent tortueuses, contournées, sécrètent des vacuoles riches en glycogène, et donnent à l'épithélium un aspect en dents de scie.

Parallèlement, le chorion augmente d'épaisseur par apparition d'un œdème interstitiel. Les artérioles spiralées apparaissent. L'épaisseur de l'endomètre atteint 6mm à ce stade.

4-3- Phase menstruelle

Elle correspond à une desquamation de la couche superficielle qui résulte d'une ischémie transitoire entraînant un infarctissement et nécrose de l'endomètre, en rapport avec la cessation du fonctionnement du corps jaune.



B- Epidémiologie

1-Incidence

Le cancer de l'endomètre est le 4^{ème} plus fréquent des cancers de la femme (3). C'est le plus fréquent et le plus curable des cancers gynécologiques aux Etats - Unis, avec une fréquence moyenne de 20 cas pour 100000 femmes (4).

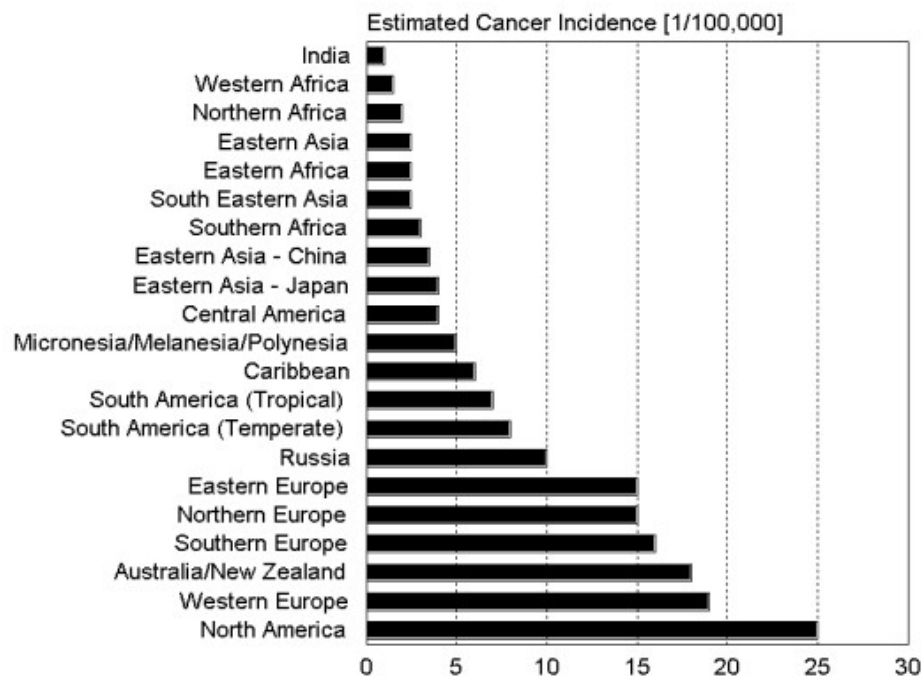
Le cancer de l'endomètre est une maladie des pays riches, avec des incidences maximales en Amérique du Nord et en Europe de l'ouest, et une faible incidence au Japon et dans les pays en voie de développement d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine (Graphique 1).

L'incidence est 65% plus forte chez les femmes blanches que chez les femmes noires aux Etats-Unis (1).

L'incidence de cancer de l'endomètre dépend essentiellement de l'âge : 12 cas pour 100000 femmes à 40 ans, et 84/100000 à 60 ans (6), avec 75% des femmes ménopausées et 5% des femmes âgées de moins de 40 ans (2).

Le risque est faible avant 40 ans, augmente après 40 ans avec un maximum entre 60 et 64 ans puis redescend (1). Donc le cancer de l'endomètre est principalement un cancer de la femme ménopausée.

La recrudescence de l'incidence s'explique par l'augmentation de l'espérance de vie, les progrès réalisés dans le dépistage cytologique et histologique des anomalies endo- utérines, et la consommation plus intense d'œstrogènes après la ménopause.



Graphique 1(154) : Incidence de cancer de l'endomètre au niveau des différentes régions du monde

2-Les facteurs de risque

2-1- Facteurs hormonaux

a- Œstrogène et progestérone

Les données épidémiologiques, biologiques et cliniques suggèrent une origine hormonale au cancer de l'endomètre :

La présence d'un déséquilibre au profit des oestrogènes responsable d'un état d'hyperoestrogénie absolue ou relative constitue un facteur de risque essentiel de survenue de cancer de l'endomètre. L'effet mitogène des oestrogènes est insuffisamment contrebalancé par la progestérone. L'excès d'œstrogène entraîne une stimulation continue de l'endomètre avec augmentation de la production locale de l'IGF1 (Insulin-like growth factor) qui peut aboutir à l'hyperplasie endométriale

(7,8). Les femmes ayant une hyperplasie atypique ont un risque de 23% de présenter un cancer de l'endomètre, lors des 10 années suivantes (2).

La progestérone diminue l'action des oestrogènes sur l'endomètre par stimulation de la synthèse locale de 17 β hydroxystéroïde déhydrogénase qui favorise la conversion de l'Estradiol en Estrone, moins fonctionnel, et oestrogène sulfo transférase qui entraîne la formation de l'oestrogène sulfate rapidement éliminé par les cellules et le corps(9,10). Egalement la progestérone stimule la synthèse endométriale de l'IGFBP-1(Insulin-like growth factor binding protein) qui inhibe l'action de l'IGF1 sur le tissu endométrial (11).

L'hypothèse que les femmes soumises à une exposition constante aux oestrogènes d'origine endogène ou exogène non contrebalancées par la progestérone, présenteraient un risque de cancer de l'endomètre est basée sur le fait que les facteurs connus pour augmenter l'exposition aux oestrogènes endogènes (obésité, 1ères règles précoces, âge tardif de la ménopause), de même que l'exposition aux oestrogènes exogènes non contrôlés (traitement de la ménopause, contraception orale séquentielle) ont été retrouvés comme facteurs de risque, tandis que les facteurs augmentant l'exposition à la progestérone ou diminuant l'exposition aux oestrogènes (utilisation de contraceptifs oraux combinés, ménopause précoce et tabagisme) étaient associés à un risque diminué(1).

a-1- Traitement hormonal substitutif de la ménopause :

A la fin des années 1960 et au début des années 1970, les oestrogènes administrés seuls ont été reconnus comme facteur pathogénique du cancer de l'endomètre, associé à une incidence multipliée par 8, selon Ziel et Smith (12).

Ce risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation. Le risque le plus élevé est noté chez les femmes utilisant des doses élevées depuis 10 ans ou plus, et reste élevé 5 à 10 ans après l'arrêt des oestrogènes.

En 1980, depuis que la prescription d'oestrogène est devenue discontinue et que les préparations combinées associant de la progestérone ont été adoptées, l'incidence du cancer de l'endomètre a diminué. Cependant, il continue à apparaître chez les femmes traitées avec des associations hormonales combinées qui contiennent moins de 12 jours de progestérone par mois (13).

Les progestatifs exercent un rôle protecteur sur l'hyperplasie de l'endomètre et le cancer de l'endomètre, dose et durée dépendant, quand ils sont prescrits de façon conjointe aux oestrogènes et ce plus de 10 jours par cycle (4).

a-2- Contraceptifs oraux

Avant 1976, l'utilisation d'une contraception orale séquentielle dans laquelle l'oestrogène est dominant était associée à un risque accru de cancer de l'endomètre(1). Actuellement, avec l'utilisation d'une contraception orale combinée dans laquelle la progestérone est le composant dominant, le risque relatif du cancer de l'endomètre a diminué chez les femmes qui ont pris la contraception orale depuis au moins 12 mois avec une protection persistante au moins 10 ans après l'arrêt (2).

b- Les androgènes plasmatiques et l'hyperandrogénisme ovarien

Plusieurs études (14, 15,16) ont montré que le risque du cancer de l'endomètre augmente chez les femmes pré et post ménopausées avec l'augmentation du taux plasmatique du $\Delta 4$ androsténédione et de la testostérone.

L'augmentation des androgènes circulants s'accompagne d'une hyperplasie endométriale qui précède et/ou accompagne généralement le carcinome endométrial type I.

L'association entre le risque de cancer de l'endomètre et la production ovarienne des androgènes a été mise en évidence chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques « SOPK » (syndrome de Stein Leventhal) avec un risque relative variant entre 3.1 à 9.4(17, 188,189). Le SOPK est défini par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : dysovulation ou anovulation (oligo ou aménorrhée) ; signes cliniques ou biologique d'hyperandrogénisme (hirsutisme, acné, alopecie, élévation du taux de Testérone ou de l'Androsténédione) ; présence des ovaires polykystiques sans autre étiologie (signes échographiques : nombre de follicules ≥ 12 ovaires mesurant de 2 à 9mm, ou volume ovarien $> 10\text{ml}$), Les autres étiologies correspondent à l'hyperplasie congénitale des surrénales, à une tumeur androgéno-sécrétante ou syndrome de cushing(190).

La relation entre le cancer de l'endomètre et l'augmentation du taux plasmatique des androgènes peut être expliquée par l'augmentation des œstrogènes non contrebalancées par la progestérone. Chez les femmes ménopausées, les androgènes, particulièrement, $\Delta 4$ androsténédione permettent la formation des oestrogènes au niveau du tissu endométrial et adipeux, chez les femmes pré ménopausées l'excès des androgènes intra ovarien contribue à une atresie folliculaire et peut entraîner une anovulation chronique et diminuer le taux de progestérone.

c- Insuline

L'hyperinsulinisme chronique est un facteur de risque important du cancer de l'endomètre en période de pré et post ménopause (18). Ceci peut être expliqué par son action à 2 niveaux :

- Ø Au niveau de l'endomètre : l'insuline stimule le développement tumoral par la diminution du taux de l'IGBP-1 et donc l'augmentation de l'activité de l'IGF-1, mais il peut également agir directement par l'intermédiaire de ses récepteurs au niveau de l'endomètre (19).
- Ø Au niveau ovarien : l'hyperinsulinisme chronique favorise le développement de l'hyperandrogénisme ovarien avec une anovulation et déficit en progestérone.

2-2- Tamoxifène

Le Tamoxifène est un anti œstrogène synthétique qui était utilisé précocement depuis 1970 comme un traitement adjuvant des cancers du sein (20,21). Il permet également la prévention contre le cancer du sein controlatéral (22 ,23).

Cependant, malgré l'effet bénéfique du Tamoxifène sur le cancer du sein, son mécanisme d'action à la fois œstrogène agoniste /antagoniste entraîne une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (22,24). Les bases physiopathologiques de la cancérogénicité du Tamoxifène sont controversées, le Tamoxifène agirait soit en stimulant un cancer endométrial latent (25) ou en entraînant une réactivation post ménopausique d'un endomètre atrophique (26).

Le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes traitées par le Tamoxifène augmente avec la durée du traitement (≥ 5 ans) et persiste même après

5 ans d'arrêt du traitement (18). La dose quotidienne du Tamoxifène ne semble pas avoir un effet sur l'augmentation de ce risque. Cependant, le risque dépend essentiellement de la dose cumulative du Tamoxifène qui est la réflexion de la durée et non pas de la dose quotidienne du traitement (28).

Plus de 80% des cas de cancer de l'endomètre survenant sous Tamoxifène sont diagnostiqués à des stades cliniques précoces, et la majorité d'entre eux sont de faible grade et superficiels (29, 30). Le pronostic est bon avec une survie à 10 ans de plus de 70% (30).

Enfin, toutes les femmes ayant un cancer du sein traitées par le Tamoxifène doivent faire annuellement un bon examen gynécologique, et en cas de tout saignement génital anormal, elles doivent arrêter le traitement et faire une exploration performante de la cavité utérine avec une prise des échantillons pour évaluation histopathologique.

2-3- Obésité et distribution des graisses dans l'organisme

L'obésité est l'un des facteurs de risque majeur de cancer de l'endomètre. Elle augmente le risque de 2 à 20 fois (2). Le risque est proportionnel au poids, notamment pour les prises de poids excessives (32) avec un risque 10 fois plus grand pour les femmes avec une surcharge pondérale supérieur à 23 Kg (2).

L'obésité augmente le risque de cancer de l'endomètre par une modification au niveau des hormones sexuelles endogènes notamment (oestrogènes et progestérone). Chez les femmes pré ménopausées, la principale source des oestrogènes circulants est la production ovarienne, l'obésité a un faible effet sur la concentration de l'oestradiol mais, c'est une cause de l'augmentation de la fréquence des cycles menstruels irréguliers et anovulatoires résultant de la

réduction de la phase lutéale progestéronique (33,34). Chez les femmes ménopausées, l'obésité augmente énormément l'exposition aux oestrogènes par augmentation de l'aromatase des androgènes en oestrogènes dans les tissus graisseux (35). Egalement, les femmes obèses ont un taux bas de SHBG (sex hormone binding globulin), ce qui entraîne une augmentation de l'activité biologique des oestrogènes (36).

Des études récentes ont particulièrement étudié l'association entre le cancer de l'endomètre et la distribution de la graisse dans l'organisme. La distribution haute et centrale de la graisse dans l'organisme s'accompagne d'une augmentation du taux des oestrogènes et une diminution du SHBG (36, 37, 38,39).

2-4- Parité et infertilité

La grossesse confère une protection contre le cancer de l'endomètre par interruption de la stimulation continue de l'endomètre. La nulliparité est donc un facteur de risque pour le cancer de l'endomètre (2).

La parité semblerait une plus grande protectrice chez les femmes pré ménopausées que chez les femmes post ménopausées.

L'effet protecteur observé avec la parité dépendrait seulement du nombre de grossesses menées à terme, particulièrement la première grossesse à terme (1,41).

L'infertilité serait un facteur de risque modéré pour le cancer de l'endomètre. Le risque est plus élevé chez les femmes avec une infertilité résultant des facteurs ovariens, notamment chez les patientes présentant des cycles anovulatoires persistants ou une infertilité hormonale (1).

2-5- Hérité et facteurs génétiques

Le risque est doublé en cas de cancer familial identique et augmente sensiblement en cas d'antécédents de cancer du sein, du colon ou de l'ovaire.

Le cancer de l'endomètre est le plus commun des cancers extra coliques. Dans les familles touchées par le syndrome héréditaire du cancer colorectal sans polypose « syndrome de lynch type II », le cancer de l'endomètre apparaît chez 4 à 11% des femmes, avec un âge moyen de 46 ans, soit 15 à 20 ans plutôt que l'âge habituel du diagnostic dans la population générale (2).

Ainsi, sont constituées des véritables « famille à risque » pour lesquelles un facteur génétique peut être discuté

2-6- Tabagisme (191)

Il aurait un effet protecteur augmentant avec la durée et l'intensité du tabagisme. Cet effet peut être expliqué par une diminution de l'activité oestrogénique au niveau cellulaire dû à un catabolisme accéléré et surtout la survenue plus précoce de la ménopause.

2-7- Autres facteurs de risque

Ø Certaines situations pathologiques

Des affections, telles que le diabète (192), HTA (43), lithiase biliaire, troubles thyroïdiens, rhumatismes sont fréquemment associés au cancer de l'endomètre. Cependant, aucune explication biologique n'a été retrouvée (41).

Ø Facteurs environnementaux

Plusieurs auteurs ont évoqué le rôle du régime alimentaire et le niveau social élevé dans l'apparition du cancer de l'endomètre (44). Une étude récente (45) a

suggéré le rôle protecteur de l'acide ascorbique et du bêta-carotène dans l'alimentation.

L'activité physique joue un rôle important dans la diminution du risque de cancer de l'endomètre (46).

3-Mortalité et survie

Le cancer de l'endomètre est responsable de 0.7% de la mortalité féminine (4). Les données épidémiologiques confirment une diminution de la mortalité dans de nombreux pays (1).

La grande différence entre les taux d'incidence et de mortalité est le résultat d'un taux de survie élevé pour le cancer de l'endomètre.

Contrairement aux taux d'incidence, les taux de mortalité sont plus élevés chez les femmes noires (2.6/100000) que chez les femmes blanches (1.9/100000).

Le taux de survie de cancer de l'endomètre est un des plus élevés pour tous les cancers. La survie à 5 ans est de 93% chez les femmes avec des lésions localisées, 70% pour les lésions régionales, et seulement 27% pour les lésions avec envahissement à distance (1).

Les différences de survie sont aussi observées parmi les différents groupes ethniques et d'âge. Les taux de survie globaux et spécifiques par stade continuent d'être plus élevés chez les femmes blanches que chez les femmes noires. Les femmes de 65 ans et plus ont une survie plus faible que les femmes plus jeunes.

En outre, les taux de survie semblent différer avec le type de la tumeur et la positivité des récepteurs aux œstrogènes et la progestérone (1).

C- Anatomopathologie

1- Etats précancéreux

Il est classique de considérer l'hyperplasie endométriale comme un précurseur de cancer de l'endomètre, ce qui a fait admettre depuis plus de 20 ans que l'hyperoestrogénie absolue ou relative constituait un contexte particulier favorisant la carcinogenèse endométriale (197).

Le diagnostic des hyperplasies endométriales est difficile. L'histologie constitue la base de la conduite à tenir par le praticien.

Ainsi, a-t'on pu définir un processus allant de l'hyperplasie simple à l'hyperplasie glandulo-kystique puis, adénomateuse susceptible de transformation atypique, aboutissant au cancer in situ, et enfin au cancer invasif.

En réalité, l'évolution de chaque type d'anomalie a été source de discussion, le risque d'évolution vers le cancer invasif est de 1% en cas d'hyperplasie glandulo-kystique, 25% en cas d'hyperplasie adénomateuse, 80% en cas d'hyperplasie atypique, 100% en cas de cancer in situ (197).

Il existe plusieurs classifications des hyperplasies de l'endomètre :

- Ø une classification calquée sur la classification des proliférations intra-épithéliales cervicales gradées en CIN 1, 2 et 3. Ceci a conduit successivement aux termes de néoplasie intraépithéliale glandulaire (GIN) ou néoplasie intraépithéliale endométriale (EIN) gradée de 1 à 3 (198). Le grade 1 correspond à l'hyperplasie kystique et l'hyperplasie glandulaire avec atypie cellulaire légère. Le grade 2 correspond à l'hyperplasie glandulaire modérée et à l'hyperplasie glandulaire atypique modérée. Le

grade 3 correspond à l'hyperplasie glandulaire sévère et à l'hyperplasie glandulaire atypique sévère ou au carcinome in situ.

Ø La classification proposée par Hendrickson et al qui est basée sur des critères histologiques et cytologiques (199). Selon cette classification, l'hyperplasie endométriale se distingue en deux groupes : l'hyperplasie sans atypie et les hyperplasies avec atypies. *L'hyperplasie sans atypie* se caractérise par des critères architecturaux : glandes tubulaires ou kystisées avec discrets bourgeonnements; un rapport glandes/stroma comparable à l'endomètre prolifératif de première phase du cycle; et par des critères cytologiques : absence d'atypie, pseudo-stratification nucléaire et morphologie cellulaire comparable à celle de l'endomètre normal prolifératif.

L'hyperplasie endométriale avec atypie se divise en trois sous-groupes : hyperplasie avec atypie légère, hyperplasie avec atypie modérée et hyperplasie avec atypie sévère.

* *L'hyperplasie avec atypie légère* comporte sur le plan architectural : des structures glandulaires, bourgeonnantes avec branchements et invagination intra-kystique discrets; une légère augmentation du rapport glandes/stroma; et sur le plan cytologique : une pseudo-stratification nucléaire augmentée et des atypies cytonucléaires légères.

* *L'hyperplasie avec atypie modérée* comporte sur le plan architectural des structures glandulaires bourgeonnantes avec branchements et invagination intraglandulaire modérée; une

augmentation nette mais modérée du rapport glandes/stroma; et sur le plan cytologique avec des anomalies cellulaires modérées comportant une augmentation de la taille cellulaire et du noyau, une clarification de la chromatine et un nucléole proéminent.

* L'hyperplasie avec atypie sévère se caractérise sur le plan architectural : structures glandulaires bourgeonnantes avec branchements et invagination papillaire intraglandulaire sévère et majeure; une augmentation nette et sévère du rapport glandes/stroma avec quasi disparition de la composante stromale et sur le plan cytologique : une stratification nucléaire majeure associée à des atypies cellulaires sévères.

Ø Récemment, la société internationale de gynéco- pathologistes (ISGP) sous les auspices de l'OMS a tenté de proposer une nouvelle classification évaluant les éléments pronostiques susceptibles de guider les indications thérapeutiques. Cette classification distingue : L'hyperplasie simple (sans atypie), l'hyperplasie complexe (sans atypie), l'hyperplasie simple atypique, l'hyperplasie complexe atypique (200, 201).

Classification des hyperplasies de l'endomètre (202)

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

Il est difficile en pratique de différencier l'hyperplasie atypique du carcinome endométrial de grade 1, notamment sur le prélèvement biopsique. Le carcinome endométrial de grade 1 correspond à une tumeur très bien différenciée constituée à 95 % de structures glandulaires.

Les critères histologiques de différenciation proposés par Kurman et Norris (209) et préconisés par l'ISGP sont les plus utilisés. Selon ces auteurs, le carcinome de l'endomètre est identifié sur un au moins des quatre critères suivants :

- Ø évidence d'infiltration stromale avec réaction desmoplastique ;
- Ø confluence des glandes avec disparition du stroma et formation de structures cribriformes ;
- Ø développement papillaire massif ;
- Ø substitution du stroma par des nappes de cellules épidermoïdes.

Selon les auteurs, le carcinome endométrial est déterminé comme invasif sur biopsie si la lésion présente 3 de ces 4 critères sur une zone d'au moins 4,2 mm de diamètre.

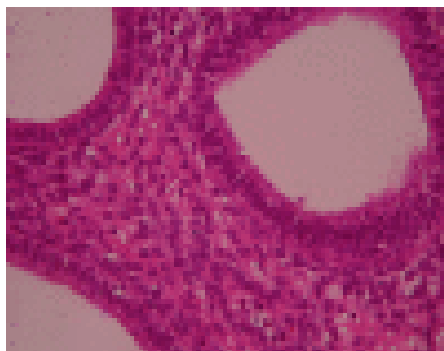


Figure 1 (203) : hyperplasie simple : les glandes sont bordées par des pseudostratifications uniformes avec des noyaux ovales

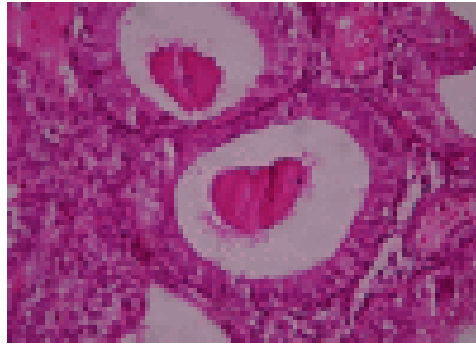


Figure 2 (203) : hyperplasie complexe : les glandes sont séparées les uns des autres par un peu de stroma endométriale. Les noyaux sont ovales et uniformes

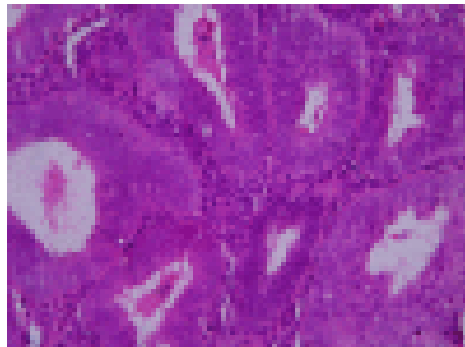


Figure 3 (203) : hyperplasie atypique : les glandes sont étroitement groupées dos à dos avec des irrégularités importante en taille et en forme

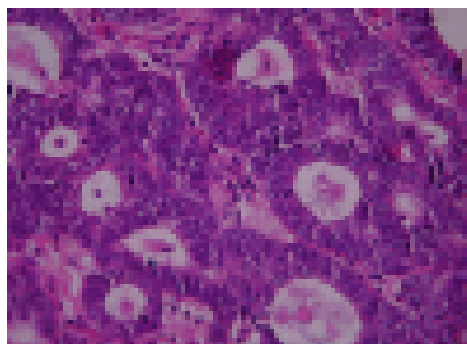


Figure 4 (203): adénocarcinome endométrial : les glandes sont confluentes sans interposition du stroma endométrial avec présence d'un tissu de granulation

Les hyperplasies sans atypies semblent bien être oestrogéno- induites comme en témoigne l'existence de récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone ce qui explique l'efficacité des traitements hormonaux progestatifs. Alors que dans les hyperplasies atypiques, les récepteurs hormonaux sont en règle absents ou n'existent qu'au niveau de stroma, ce qui rend compte de l'effet très inconstant des traitements hormonaux et l'évolution de ces lésions vers le cancer.

Ainsi, d'après cette classification, peut on admettre que les hyperplasies sans atypies sont hormono dépendantes, sensible à l'hormonothérapie sans risque évolutif notable, alors que les hyperplasies atypiques peuvent, à l'inverse, être considérées comme des dysplasies sévères, véritables précurseurs de cancers invasifs malgré un traitement médical le plus souvent inefficace.

Kurman et al (57), qui ont suivi 170 patients porteuses d'une hyperplasie de l'endomètre, ont constaté que le risque de cancérisation dépend du type de l'hyperplasie, car ce risque est de :

§ 1 % pour les hyperplasies simples sans atypie,

§ 3 % pour les hyperplasies complexes sans atypie ;

§ 8% pour les hyperplasies atypiques simples et

§ 29% pour les hyperplasies atypiques complexes.

Une étude plus récente (58) a aussi montré la valeur pronostique des atypies cellulaires : 24% des hyperplasies avec atypie contre 2.9% des hyperplasies sans atypie montrent une progression vers le carcinome endométrial.

Il demeure que, si les hyperplasies atypiques paraissent les plus péjoratives, leur signification n'est pas univoque et doit être appréciée en fonction de l'âge et du contexte hormonal des femmes qui en sont atteintes.

2- Carcinome de l'endomètre :

2-1- Aspects macroscopiques :

L'examen macroscopique doit préciser les critères suivants de la tumeur :

- Ø Son siège : fond, corps, isthme, corne, bord droit ou gauche, face antérieure ou postérieure.
- Ø Sa taille : mesurée dans les 3 dimensions
- Ø L'aspect macroscopique : solide, papillaire ou mixte, siège fréquent des territoires nécrotiques ou hémorragique
- Ø L'appréciation de l'infiltration du myomètre : elle doit être réalisée sur plusieurs prélèvements et guidée par l'examen macroscopique (59). La mesure maximale de l'infiltration en profondeur doit être notée
- Ø L'infiltration du col : l'atteinte cervicale modifiant la stadification du cancer de l'endomètre doit être soigneusement recherchée par l'examen macroscopique
- Ø L'atteinte paramètres
- Ø L'atteinte des annexes : un prélèvement systématique au niveau de chaque annexe passant par le hile ovarien doit être effectué en l'absence d'anomalie macroscopique. L'examen des annexes doit rechercher : soit une localisation secondaire du cancer de l'endomètre ou une tumeur maligne ovarienne primitive associée, soit une tumeur sécrétante le plus souvent bénigne, soit une hyperplasie simple thécale

Ø Les curages ganglionnaires : l'atteinte des ganglions pelviens varie de 4.7% à 15% dans le stade I, de 15 à 44.8% dans le stade II (60).

2-2- Aspects microscopiques :

Les différents sous types des carcinomes de l'endomètre : endométroïde, séreux, à cellules claires, mucineux et squameux sont d'origine glandulaire, et donc, sont des adénocarcinomes.

ü *Carcinome endométroïde*

C'est le plus fréquent, observé dans plus de 80% des cas de cancer de l'endomètre (61).

Il est composé d'une prolifération tissulaire qui ressemble aux glandes endométriales normales. Les tumeurs bien différenciées forment des glandes et ont peu d'atypies cytologiques ; alors que les tumeurs moins différenciées, contiennent plus de zones solides, moins de formations glandulaires et plus d'atypies cytologiques.

Environ 2% des carcinomes endométroïdes ont une configuration villoglandulaire. Ces carcinomes villoglandulaire sont toujours des lésions bien différenciées et elles se comportent comme des carcinomes endométroïdes classiques.

Environ 15 à 25% ont des zones de différenciation squameuses (61). Ces zones peuvent être faible, intermédiaire ou de haut grade. Les tumeurs avec des zones squameuses d'apparence bénigne ont un composant glandulaire bien différencié (grade I), tandis que les tumeurs avec un épithélium squameux d'aspect

malin ont un composant glandulaire peu différencié (grade 3) et ont un mauvais pronostic.

Le carcinome sécrétant est une variété rare du carcinome endométriode qui existe dans 0.7 à 1.4% des cancers de l'endomètre, et qui survient plus particulièrement chez les femmes ménopausées. Il est habituellement bien différencié comportant des cellules avec des noyaux de bas grade et donc, il est de bon pronostic (61).

ü Carcinome papillaire séreux de l'utérus (CPSU)

Observé dans 2.5 à 9% des cas de cancer de l'endomètre (61). Il est composé habituellement d'axes fibrovasculaires avec des cellules hautement atypiques.

Les CPSU sont tous considérés comme des lésions de haut grade. Ils sont souvent associés avec une invasion vasculaire et myométriale profonde.

ü Carcinome à cellule claire (CCC)

Le CCC représente 1.8 à 5.5% des cas de cancer de l'endomètre (62). Il se rencontre surtout chez la femme âgée (âge moyen 67 ans).

La cellule à cytoplasme abondant et à noyau hyperchromique peut donner un aspect en « clou de tapissier ».le CCC a habituellement un aspect histologique variable (papillaire, tubulokystique, glandulaire et solide).

Le CCC est une variété agressive de cancer de l'endomètre avec un pronostic plus pire que le carcinome endométriode, et similaire ou légèrement meilleure que le CPSU.

ü *Carcinome mucineux*

C'est une variété de cancer de l'endomètre qui apparaît dans 1 à 9% de ces tumeurs.

La plupart de ces tumeurs sont bien différenciées et ont une architecture dominante glandulaire ou villoglandulaire.

Il pose un problème de diagnostic différentiel avec le carcinome endocervical.

ü *Autres types histologiques*

- Ø Le carcinome squameux ou épidermoïde de l'endomètre : est rare, propre de la femme âgée. Il est souvent de grade 3
- Ø Le carcinome indifférencié (10% des cas) : il est monomorphe, sans différenciation glandulaire, ni malpighienne, ni PAS positif (acide para-amino salicylique)
- Ø Le carcinome mixte : constitué de 2 types histologiques associés en proportion variable. Sa gravité reflète celle du contingent le plus agressif

2-3- Grades :

De très nombreuses études ont montré que le grade tumoral dans le cancer de l'endomètre est un facteur pronostique significatif (61). Les tumeurs de bas grade (grade 1) ont un meilleur pronostic que les tumeurs de grade intermédiaire ou élevé. Les lésions de bas grade sont aussi plus souvent limitées à l'endomètre ou ont une invasion superficielle (<50% de la paroi myométriale).

Le grading se calcule par la somme du grade architecturale et du grade nucléaire, qui donne le grade dit « FIGO » :

Ø *Le grade architectural* : est une classification basée sur l'architecture tumorale qui reflète la quantité de la tumeur d'aspect non glandulaire selon les recommandations de la FIGO (63)

- ü G1 : 5% au moins de la tumeur présente un aspect de prolifération solide non squameux ou non morulaire
- ü G2 : 6 à 50% de la tumeur présente un aspect de prolifération solide non squameux ou non morulaire
- ü G3 : plus de 50% de la tumeur présente un aspect de prolifération solide non squameux ou non morulaire

Ø *Le grade nucléaire* : son estimation est basée sur un appariement des atypies observées avec le grade architectural donné. Si les atypies sont supérieures à ce qui est attendu pour un grade donné, le grading architectural est augmenté d'un point.

Ce système de gradation FIGO est applicable à tous les carcinomes endométrioides, ses variants et aux carcinomes mucineux. Plusieurs auteurs, comme Tornos, pensent que le CPSU et le CCC sont toujours des lésions de haut grade et qu'elles ne peuvent donc pas être gradées (61).

En France, certains auteurs (64) utilisent préférentiellement le grade histopronostique plutôt que le grade architectural de la FIGO.

Ce grade histopronostique comprend :

- Ø *Grade 1* : correspond au carcinome endométriode, bien à moyennement différencié (65% des cas). Les carcinomes bien différenciés ont un aspect glandulaire dominant ; ceux moyennement différenciés comportent des massifs cellulaires n'atteignant pas 50% de la masse néoplasique. La composante glandulaire est toujours dominante, le stroma est rare à absent et il peut contenir des cellules squameuses. Les cellules cancéreuses présentent peu d'atypies et peu d'images de mitoses.
- Ø *Grade 2* : correspond au carcinome endométriode comportant des plages étendues de nécrose (environ 15% des cas). En général, le carcinome a tendance à comporter plus de 50% de massifs cellulaires, de leucocytes et de matériel nécrotique dans les lumières glandulaires.
- Ø *Grade 3* : correspond à différentes variétés histologiques plus agressives :
 - ü Le carcinome à cellules claires (CCC)
 - ü Le carcinome papillaire séreux (CPSU)
 - ü Le carcinome adénoquameux de l'endomètre (ou carcinome mixte épidermoïde et glandulaire)
 - ü Le carcinome épidermoïde de l'endomètre
 - ü Le carcinome endométrial indifférencié

2-4- Extension

a- Extension en surface

Elle est variable, localisée ou diffuse à la totalité de la cavité utérine, avec coexistence des plages d'hyperplasies atypiques ou de carcinome in situ. L'envahissement de l'isthme et de la muqueuse endocervicale étant en règle tardif.

b- Invasion myométriale

C'est un facteur pronostique bien connu de cancer de l'endomètre.

Elle est volontiers tardive mais peut être favorisée par l'existence d'une adénomyose associée et par l'atrophie muqueuse et surtout par la variété et le grade histologique. L'extension au 1/3 externe très vasculaire expose à l'essaimage à distance, ganglionnaire ou métastatique, et constitue par conséquent un indice pronostique péjoratif.

c- Invasion vasculaire

C'est un facteur pronostique important dans le cancer de l'endomètre (61). Elle est plus communément observée dans les tumeurs peu différenciées, les tumeurs avec une histologie agressive (CPSU et CCC) et les tumeurs avec une invasion myométriale profonde. La présence d'une invasion vasculaire est associée avec un nombre élevé de récurrences extra pelviennes.

d- Envahissement cervical et paramétrial

L'extension éventuelle au col utérin (stade II de FIGO) doit être toujours recherchée (65). Elle peut se faire de proche en proche à la surface de la muqueuse

ou par infiltration souterraine du stroma, cette infiltration du stroma implique les mêmes risques évolutifs que les cancers cervicaux.

La nouvelle classification chirurgicale de la FIGO subdivise les tumeurs de stade II en stades IIA et IIB en fonction du type d'envahissement cervical (61) Dans le stade IIA, la tumeur est limitée à l'épithélium cervical, tandis que dans le stade IIB la tumeur envahit le stroma cervical. Les lésions de stade IIA ont un meilleur pronostic avec un taux de récurrences d'environ 6.6% comparée avec les 47% des lésions IIB.

L'envahissement paramétrial est corrélé à l'invasion myométriale profonde, l'invasion vasculaire et est à l'origine d'un pronostic sombre (66).

e- L'extension vaginale

Elle peut se faire par extension de proche en proche, greffe cellulaire ou par perméation vasculaire et lymphatique, avec localisation préférentielle à la paroi vaginale antérieure et la région sous méatique.

f- L'extension annexielle et péritonéale

Elle se fait de proche en proche par colonisation de l'épithélium tubaire ou par infiltration lymphatique au sein du ligament large.

Le cancer de l'endomètre peut s'étendre à la trompe, à l'ovaire, et au péritoine après franchissement de la séreuse.

g- L'extension à distance (67)

Elle est avant tout lymphatique ganglionnaire au niveau des chaînes iliaques externes. Durand (67) la trouve dans 7.5% des cas toutes formes confondues, alors que l'atteinte lombo-aortique ne dépasse pas 1% en l'absence d'atteinte

ganglionnaire pelvienne. Cette atteinte lymphatique dépend essentiellement du degré d'infiltration du myomètre (6.5% dans les infiltrations proximales contre 20% dans les atteintes distales). De même, l'extension à l'isthme et au col multiplie par 5 le taux d'envahissement ganglionnaire. L'atteinte lymphatique extra pelvienne n'est pas exceptionnelle en cas de N+ pelvien : 5.9% pour les stades I pour Piver (40), ce qui conditionne sans doute les échecs thérapeutiques extra pelviens.

Les métastases viscérales sont rares (aux organes pelviens, au foie, à la plèvre, au poumon, au cerveau), mais ne doivent être recherchées que sur des signes d'appel.

D- Biologie moléculaire de cancer de l'endomètre

L'endomètre est un tissu hormonosensible qui subit une prolifération, une différenciation et une exfoliation cyclique. Ces événements sont accompagnés par des modifications de l'expression d'un grand nombre de gènes qui est sous la dépendance des proto-oncogènes

1-Pathologie moléculaire de cancer de l'endomètre

Aucun événement génétique spécifique n'a été retrouvé dans le cancer de l'endomètre, mais il existe plusieurs altérations génétiques qui peuvent être associées (70), à savoir des mutations de P53 ou de Ki-ras, une amplification/surexpression d'oncogènes tels c-myc et c-neu. Les mutations de Ki-ras apparaissent précocement, alors que les autres événements génétiques sont plus tardifs et ont une valeur pronostique défavorable.

1-1- Mutations ras :

Quoique les gènes ras ne semblent pas jouer un rôle déterminant dans la fonction endométriale normale, des points de mutations du gène familial ras apparaissent souvent dans le cancer de l'endomètre. Les gènes ras codent les GPT/GDP binding proteins qui sont homologues aux protéines G participant à la transduction du signal intracellulaire. Leur mutation diminue l'activité de la GTP ase et donc la protéine G reste longtemps activer que la protéine initiale.

1-2- Mutations HER-2/neu (32) :

10% des cancers de l'endomètre expriment HER-2/neu. L'expression de ce gène a été identifiée chez 27% des femmes présentant une maladie métastatique, comparés aux 4% de celles qui présentaient une maladie localisée de l'utérus. Bien que la contribution de l'expression du gène HER-2/neu au phénotype malin n'ait pas été bien clarifiée, il semble que la surexpression du produit du gène HER-2/neu est associée à l'absence de récepteurs aux œstrogènes.

1-3- Mutations fms

Le c-fms proto-oncogène code le récepteur au CSF (colony stimulating factor). Des études ont montré que in vitro : les lignées cellulaire positives au récepteur CSF ont un développement augmenté si elles sont stimulées avec du CSF, comparées avec les lignées cellulaires négatives pour le récepteur CSF (32)

1-4- Mutations P53 :

Le gène P53, considéré comme un gène suppresseur tumoral, est fréquemment muté dans le cancer de l'endomètre (1/3 des cas) (71). Les mutations du gène P53 mises en évidence dans quelques cancers de l'endomètre sont

associées avec un stade avancé, à une faible différenciation tumorale, à l'absence des récepteurs à la progestérone, à la présence d'un carcinome séreux papillaire et à un mauvais pronostic (72).

Une étude a montré que la mutation P53 était le facteur prédictif de survie le plus important (73).

2- Pronostic des altérations génétiques

Certains auteurs ont rapporté que des taux élevés d'expression du gène c-fms ARNm étaient corrélés avec un haut grade de FIGO, un stade clinique avancé et une invasion myométriale profonde avec pour conséquence un mauvais pronostic (32).

Une analyse multi variable a montré que la présence des mutations de gène Ki-ras émergea comme un facteur de risque indépendant pour le mauvais pronostic, en comparaison avec le stade clinique de la maladie, la profondeur de l'invasion myométriale et l'âge des patientes.

Un des challenges de recherches futures est de déterminer les mécanismes par lesquels les mutations de proto oncogènes contribuent au phénotype malin, afin de proposer des traitements nouveaux pour les patientes à haut risque.

E- Classifications

Les classifications des cancers de l'endomètre sont nombreuses. Elles portent sur, la pénétration intra-myométriale, l'extension, l'histologie ;

1- La classification de la fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO 1988) (63)

Stade 0 : Tumeur in situ

Stade I : Tumeur limité à l'endomètre

Stade IA : limité à l'endomètre

Stade IB : invasion inférieure ou égale à la moitié du myomètre

Stade IC : invasion supérieure à la moitié du myomètre

Stade II : Tumeur envahissant le col

Stade IIA : atteinte glandulaire de l'endocol

Stade IIB : atteinte de l'ensemble du stroma du col

Stade III : Tumeur étendue hors de l'utérus, limitée au pelvis

Stade IIIA : atteinte de la séreuse et/ou cytologie péritonéale positive et/ou atteinte des annexes

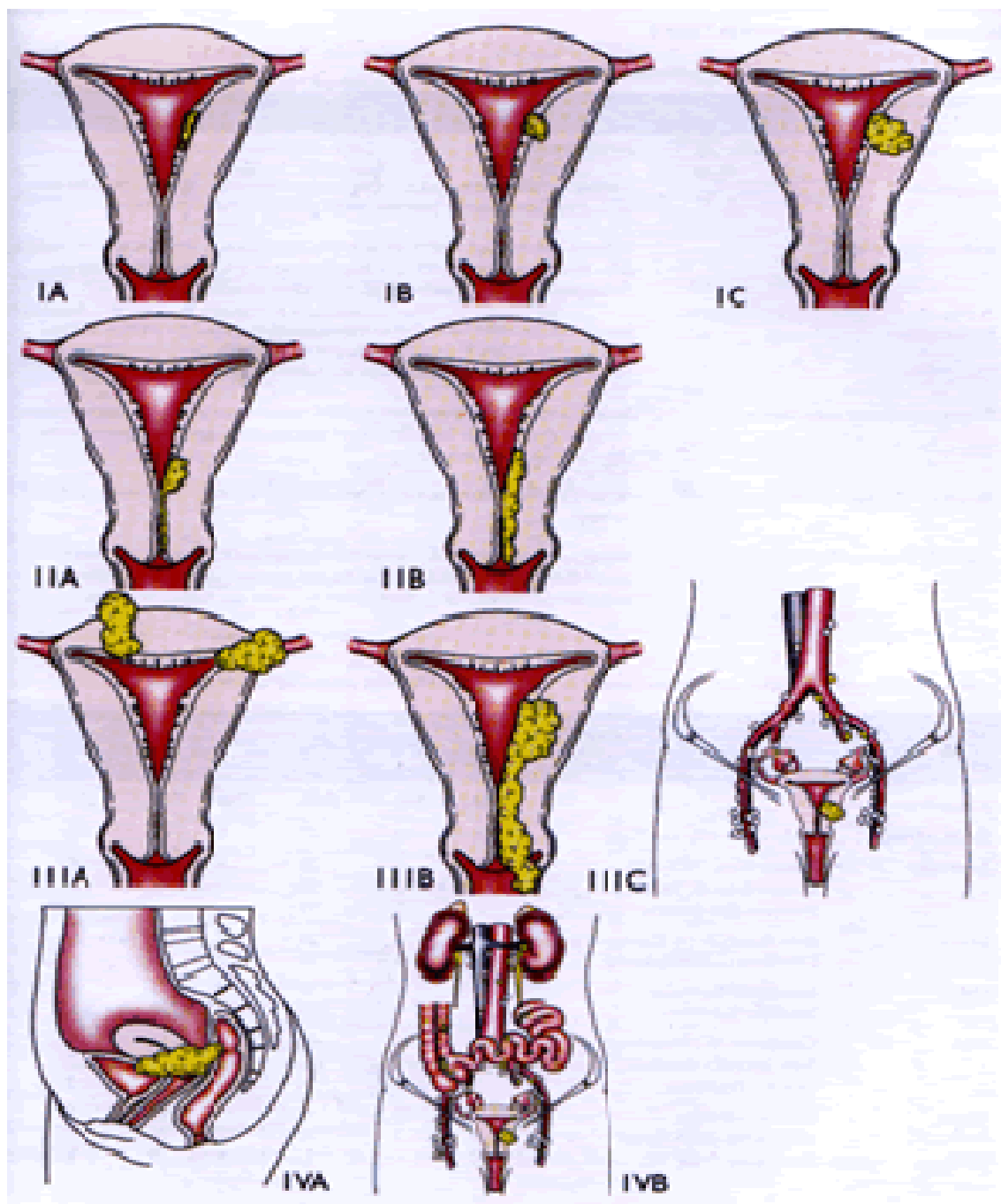
Stade IIIB : métastases vaginales

Stade IIIC : métastases pelviennes et/ou atteinte des ganglions lombos-aortiques

Stade IV : Tumeur avec métastases à distance

Stade IVA : atteinte de la vessie et/ou du rectum

Stade IVB : métastases à distance incluant les atteintes ganglionnaires abdominales et/ou inguinales



Classification de la FIGO du cancer de l'endomètre (155)

2- La classification Tumor Node Metastasis « TNM » de l'union internationale contre le cancer (68)

Elle repose sur l'étude de 3 paramètres :

T : extension tumorale primitive

N : état des ganglions lymphatiques

M : métastases à distance

T : Tumeur

T1s : carcinome in situ

T1a : carcinome limité au corps

Hauteur de la cavité utérine inférieure à 8 cm

T1b : carcinome limité au corps

Hauteur de la cavité utérine supérieure à 8 cm

T2 : cancer étendu, ne dépassant pas l'utérus

T3 : cancer étendu au vagin

T4 : cancer étendu à distance

T4a : Atteinte de la vessie et du rectum

T4b : atteinte à distance

N : Adénopathie

N0 : absence d'envahissement des ganglions régionaux

N1 : envahissement des ganglions régionaux

Nx : pas d'appréciation des ganglions pelviens

M : Métastases

M0 : pas de signes cliniques de métastases à distance

M1 : métastases à distance

Mx : pas d'appréciation de métastases

3- Classification histologique de l'organisation mondiale de la santé (69) :

Histological classification of tumours of the female genital tract

Uterine corpus

1: Epithelial tumours and related lesion

1.1: Endometrial hyperplasia

1.1.1: Simple

1.1.2: Complex (adenomatous)

1.2: Atypical endometrial hyperplasia

1.2.1: Simple

1.2.2: Complex (adenomatous with atypia)

1.3: Endometrial polyp

1.4: Endometrioid

1.4.1.1: Adenocarcinoma

1.4.1.1.1: Secretory (variant)

1.4.1.1.2: Ciliated cell (variant)

1.4.1.2: Adenocarcinoma with squamous differentiation

(Adenoacanthoma; adenosquamous carcinoma)

1.4.2: Serous adenocarcinoma

1.4.3: Clear cell adenocarcinoma

1.4.4: Mucinous adenocarcinoma

1.4.5: Squamous cell carcinoma

1.4.6: Mixed carcinoma

1.4.7: Undifferentiated carcinoma

F- Dépistage du cancer de l'endomètre

Si le dépistage de masse n'est pas réalisable en raison de son coût, le dépistage orienté par une meilleure connaissance des facteurs de risque permet de cibler les patientes qui doivent en priorité en bénéficier (47).

ACS (American cancer society) recommande l'information des femmes, ayant un risque élevé de cancer de l'endomètre, sur les risques et les symptômes du cancer de l'endomètre (en particulier des saignements anormaux ou après la ménopause, des pertes anormales sanglantes ou non), et leur encouragement pour rapporter immédiatement ces symptômes à leurs médecins.

En réalité, il n'existe pas un test de dépistage sensible, peu invasif et moins coûteux.

1- La cytologie cervico- vaginale (48,49)

Sa rentabilité est très faible avec 75% de faux négatifs.

2- la cytologie endométriale (49)

Elle est plus performante dont la rentabilité peut atteindre 80% en cas de cancer, mais son rendement en ce qui concerne les hyperplasies atypiques est faible.

Les prélèvements sont impossibles en cas de sténose atrophique du col empêchant toute pénétration dans la cavité utérine.

3- La biopsie de l'endomètre (50)

Son intérêt est discuté chez les femmes asymptomatiques.

Il s'agit d'un prélèvement à l'aveugle qui n'intéresse qu'une portion très limitée de la muqueuse.

L'ensemble de ces tests cytologiques et histologiques est peu intéressant, car la réalisation technique est parfois difficile ou impossible chez les femmes ménopausées, trop invasives pour une population asymptomatique et le rendement est médiocre plus particulièrement dans les états précancéreux.

4- Echographie endovaginale (51,52)

Son but essentiel est de rechercher un épaissement de la muqueuse. Cependant, la variabilité de la muqueuse au cours du cycle menstruel rend inefficace cette technique avant la ménopause.

On a tenté de dégager une valeur seuil au delà de laquelle le risque est pratiquement nul, < 4mm ou minime < 5mm pour les 2 faces muqueuses.

La mesure des index de pulsatilité des artères utérines au doppler couleur est couplée à l'échographie. Ces index chutent en cas de cancer, alors qu'une valeur plus de 1.5 est rarement associée à un carcinome invasif.

L'échographie endovaginale reste intéressante, on peut recourir d'emblée à l'hystérocopie, toujours complétée par des prélèvements tissulaires : micro biopsie orientée ou curetage orienté.

5- Le test aux progestatifs (53)

Si l'hyperplasie épithéliale constitue un état précurseur, l'administration d'un progestatif (chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an asymptomatiques et ne prenant pas de traitement hormonal substitutif de la ménopause) pendant 8 à 10 jours induit une maturation et la survenue d'une hémorragie à l'arrêt du traitement. Ainsi, peut-on distinguer l'atrophie endométriale, de l'endomètre stimulé préalablement par les œstrogènes.

Chez la femme en période d'activité génitale pour laquelle les techniques de dépistage sont mal adaptées, la prévention primaire chez les femmes à risque est très importante, en traitant l'insuffisance lutéale par l'administration d'un progestatif approprié. Chez la femme substituée, il faut aussi condamner l'oestrogénothérapie isolée et équilibrer le traitement par un progestatif.

G- diagnostic positif du cancer de l'endomètre

1-Circonstances de survenue

Elles sont essentiellement représentées par les métrorragies survenant par définition en dehors des règles chez la femme pré ou periménopausique et qui témoigne toujours d'une pathologie endométriale. Elles sont encore plus significatives en période de ménopause confirmée.

La probabilité que le cancer de l'endomètre soit la cause des métrorragies post ménopausiques dépend de l'âge de la patiente ; la probabilité est de 9% pour

les femmes âgées de 50 ans, 16% pour celles âgées de 60 ans, 28% pour celles âgées de 70 ans, et 60% pour celles âgées de 80 ans (2).

Quelque soit l'abondance et la persistance des métrorragies, elles doivent attirer l'attention avec une mention particulière lorsqu'elles surviennent en début de traitement substitutif où elles peuvent être révélatrices d'une anomalie jusque là latente. Elles sont en règle spontanées et indolores.

Plus rarement des leucorrhées jaunâtres traduisant une pyométrie ou des douleurs pelviennes mais de survenue tardive et traduisant en général une forme déjà évoluée. Tous ces signes peuvent être observés et ils ont d'autant plus de valeur qu'ils surviennent chez une femme présentant des facteurs de risque.

2- L'examen clinique

Il est souvent pauvre, mais l'attention peut être attirée chez une femme ménopausée et non substituée par une trophicité vulvo-vaginale anormale témoin de l'imprégnation oestrogénique.

2-1- L'examen au spéculum :

Confirme le col est sain, avec parfois une glaire sanguinolente et des saignements provenant de l'endocol.

2-2- Le toucher vaginale, combiné au palper abdominal :

Peut être normale, ou trouve un utérus mou, non involutif, parfois globuleux et sensible.

2-3- Le toucher rectal :

Apprécie l'envahissement des paramètres, la cloison recto vaginale, et recherche un nodule de cul de sac de douglas traduisant une carcinose péritonéale.

2-4- L'examen général :

Doit être systématique, comprend l'exploration des aires ganglionnaires, la palpation du foie, la recherche d'une ascite, et l'examen des seins.

2-5- L'appréciation de l'état général :

Poids, tension artérielle, existence d'une anomalie métabolique ou de symptômes digestifs associés.

3- Les examens para cliniques

3-1- L'échographie endovaginale (51)

Elle permet d'objectiver les lésions endocavitaires et surtout d'apprécier le degré d'infiltration du myomètre sous jacent guidant ainsi les modalités de traitement.

Dans certaines situations délicates, où la visualisation de la cavité utérine et de l'endomètre semble difficile, une hystérosonographie (avec instillation du sérum physiologique dans la cavité utérine à l'aide d'un cathéter) peut aider au diagnostic (81,82). Cet artifice permet également de mieux préciser le volume, les contours, la topographie exacte des lésions endocavitaires.

L'échographie vaginale peut être utile également pour guider la dilatation cervicale et le curetage biopsique, elle permet encore de rechercher des lésions associées en particulier annexielles ou une lame d'ascite.

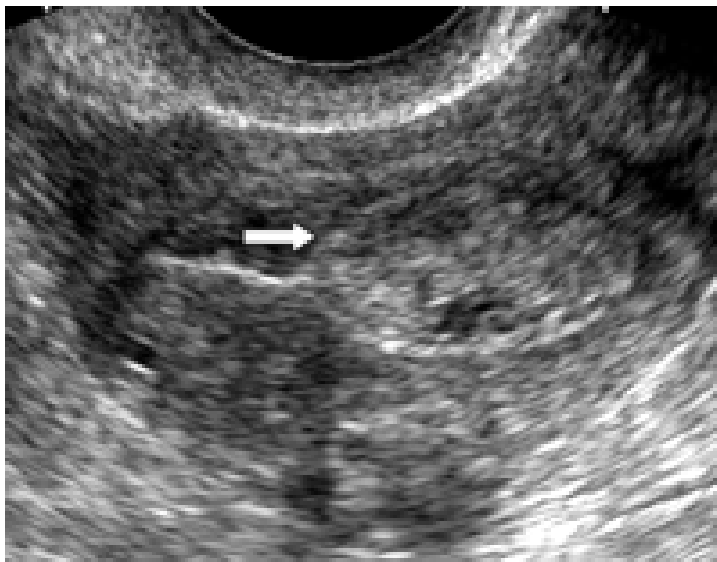
3-2- Doppler couleur

L'échographie peut être complétée par l'étude doppler couleur de la vascularisation utérine et endométriale.

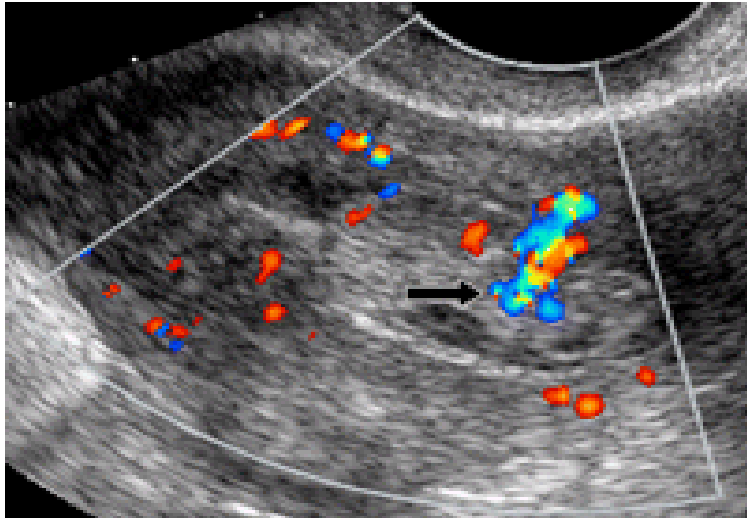
En période post ménopausique, la vascularisation myométriale est pauvre, les flux diastoliques enregistrés au niveau de la boucle des artères utérines sont faibles ou nuls. L'indice de résistance est donc élevé, proche ou égale à 1 (83).

Le cancer de l'endomètre engendre une néoangiogénèse avec prolifération des vaisseaux, associé à une hypervascularisation endométriale avec détection du flux à composante diastolique et indice de résistance bas (84)

De nombreux auteurs retiennent les critères vélocimétriques suivants : existence ou non d'une hyper vascularisation myométriale, enregistrement de flux, calcul des indices au niveau de la crosse des 2 artères utérines et existence ou non d'une hyper vascularisation anarchique de l'endomètre (81).



Épaississement focale hétérogène de l'endomètre à l'échographie(156)



Vascularisation anormale au niveau de l'épaississement endométrial à l'écho-doppler couleur(156)

3-3- L'hystérographie (76,77)

L'hystérographie est la radiographie des cavités utérines et tubaires rendues opaques par l'injection à l'intérieur de l'utérus de produit de contraste. Cette injection doit se faire sous faible pression afin de réduire le risque de dissémination des cellules tumorales par voie tubaire.

C'est examen n'est pratiqué qu'en présence des signes d'appel, et ne constitue donc pas un examen de dépistage.

L'hystérographie a été pour longtemps l'examen objectif de référence.Elle peut montrer une cavité utérine agrandie et surtout des signes directs : irrégularité localisée du fond ou d'un bord, lacune irrégulière et marécageuse du fond ou d'une corne, polype intra cavitaire mais aux contours grignotés, au maximum un aspect hétérogène diffus à toute la cavité.

L'hystérographie permet d'orienter le prélèvement histologique en cas de lacune localisée suspecte et assure un diagnostic fiable dans 90% des cas,

d'apprécier l'étendue en surface de la lésion et l'extension éventuelle à l'isthme et à l'endocol.



Tumeur implantée sur le bord droit de l'utérus à l'hystérographie(155)

Cet examen non immédiatement réalisable a été accusé de favoriser l'infection secondaire et surtout de disséminer des éléments cellulaires pathologiques en cas d'injection tubaire.

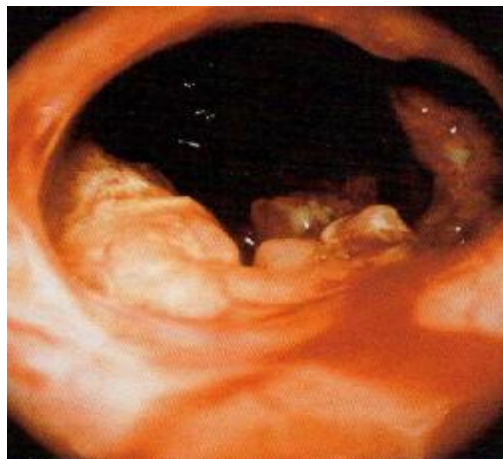
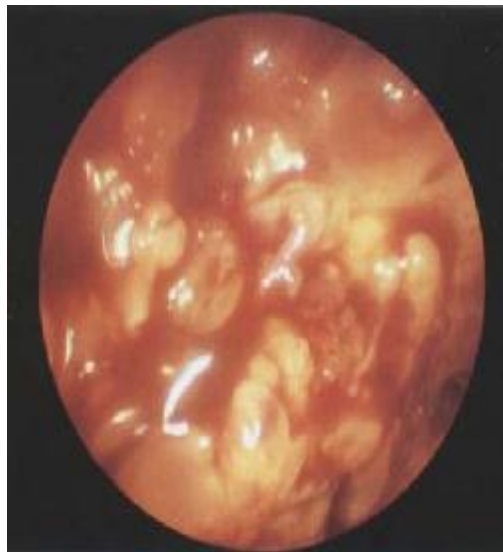
3-4- L'hystéroscopie (78, 79,80)

C'est un examen endoscopique atraumatique. Elle tend à remplacer l'hystérographie car elle peut être faite souvent en ambulatoire, elle permet de voir et de localiser la lésion, de juger de son étendue et de son extension vers le col et surtout de guider exactement la biopsie qui est ainsi parfaitement dirigée.une cartographie biopsique peut être réalisée en cas de doute.

Il s'agit, en règle, d'une tumeur bourgeonnante exophytique, saignante friable et rarement d'une ulcération cratériforme localisée témoignant presque toujours d'une forme histologique particulièrement invasive.

L'hystérogographie est la technique la plus performante pour le dépistage des lésions hyperplasiques, qui se traduisent par un endomètre épais. La muqueuse hyperplasique peut prendre en cas d'atypie un aspect blanchâtre, dépoli, avec une hypervascularisation de surface caractéristique.

Ses inconvénients sont : la disponibilité moins fréquente, le caractère plus invasif, et le taux de complications non nul (perforations, complications infectieuses, rarement des embolies gazeuses et les complications médicales d'anesthésie).



Hystérocopie montrant un adénocarcinome endométriale (204)



Hystéroscope montrant une hyperplasie atypique polyploïde (204)

3-5- Cytologie cervico-vaginale et endométriale (75,49)

Peuvent être réalisées immédiatement dans le cabinet médical.

Les frottis cervico-vaginaux peuvent méconnaître un cancer de l'endomètre dans 30 à 40% des cas étant donné que le cancer de l'endomètre desquame peu, leur positivité indique en règle un cancer déjà évolué. Il est donc nécessaire d'effectuer le prélèvement directement dans la cavité utérine, sa fiabilité varie de 80 à 90% selon le matériel utilisé.

3-6- La biopsie de l'endomètre (50)

Elle confirme le diagnostic sans l'éliminer si elle est négative, elle permet de préciser le grade histopronostique et de doser les récepteurs hormonaux.

Si le col est infranchissable ou si les prélèvements reviennent négatifs ou douteux, il faudra réaliser un examen sous anesthésie général permettant une meilleure appréciation clinique et surtout le curetage biopsique intéressant la totalité de la muqueuse et en permettant l'évaluation histologique complète (2).

H- Bilan pré thérapeutique

1- Bilan d'extension

Une appréciation du comportement du cancer de l'endomètre, en particulier l'identification et la recherche des sites métastatique potentiels est indispensable pour planifier le traitement.

1-1- Appréciation de l'extension myométriale

C'est un facteur pronostique essentiel puisque l'extension lymphatique est sous la dépendance du grade histologique et l'invasion myométriale.

Les examens habituellement proposés sont : l'inspection visuelle per opératoire, l'échographie, la TDM, l'IRM, le curetage étagé et hystérocopie.

a- L'inspection visuelle per opératoire

Elle donne une sensibilité de 71% pour DOERING (85) et 80% pour TEEFEY (86) lorsqu'il s'agit, pour ce dernier auteur, de séparer l'invasion myométriale en 2 catégories (inférieure ou supérieure à 50%).

b- L'échographie

L'imagerie échographique du cancer de l'endomètre peut être réalisée par diverses voies : abdominale, vaginale, endoluminale et transrectale.

L'échographie vaginale a démontré qu'elle procurait des meilleures images, plus détaillées avec une précision globale de 87.2%, une sensibilité de 87% et une spécificité de 88% (85).

L'étude de l'invasion myométriale peut être affinée par l'écho doppler couleur qui montre la progression de la néo vascularisation au sein du myomètre lui-même. Ainsi l'échographie vaginale et l'écho doppler couleur apportent- ils des

renseignements assez proches de ceux fournis par l'IRM (5 à 10% de faux positifs ou faux négatifs) (88).

c- TDM

Le scanner offre l'avantage d'une imagerie rapide et d'une bonne différenciation des tissus mous. Les données de plusieurs études donnent une précision de 88.5% avec une sensibilité et une spécificité de 87.5% (85).

d- IRM

Elle permet un contraste pour les tissus mous supérieur au scanner permettant de faire la distinction entre le cancer et le tissu normale utérin mieux que le scanner.

Le degré d'infiltration myométriale est apprécié en pondération T2 ou T1 après injection devant l'aspect de la zone jonctionnelle quand elle existe ou l'interface tumeur-myomètre si elle est absente ainsi que sur l'épaisseur du myomètre normale en regard de la tumeur.

Pour la majorité des auteurs, l'IRM estime mal les formes superficielles. Elles sont surestimées lorsqu'il n'existe pas de zone jonctionnelle, cas fréquent après la ménopause (90,91). En revanche, elles sont sous estimés en cas d'infiltration microscopique. Ces performances sont meilleures pour les atteintes profondes.

1-2- L'extension au col utérin

a-Le curetage étagé

Il consiste à réaliser un prélèvement à la curette dans l'endocol puis, à dilater le col et l'isthme et, à pratiquer un curetage de la cavité utérine. En plaçant les prélèvements dans 2 flacons séparés, il est possible de diagnostiquer l'extension au col.

b-L'hystéroskopie

Pour GABRIELLI, la sensibilité dans la détection de l'atteinte cervicale est de 64% avec une spécificité de 73% (92).

L'hystéroskopie détecte bien les bourgeons intra cervicaux mais ignore les infiltrations situées dans la profondeur du col.

Elle permet d'orienter les prélèvements biopsiques endocervicaux.

c-L'échographie vaginale

Pour GABRIELLI (92), elle est moins sensible que l'hystéroskopie 54%, mais l'échographie est plus spécifique 87% versus 73%.

d- L'IRM

L'atteinte de l'épithélium cervical se traduit en T2 (93) par un épaissement ou un signal anormal au niveau du canal cervical qui est normalement en hyper signal, et en T1 après injection par une interruption du rehaussement épithélial.

L'atteinte du stroma se traduit par une zone d'hyper signal en T2 (94).

L'IRM, en différenciant spontanément corps et col utérin, est une technique assez spécifique mais peu sensible pour apprécier l'envahissement cervical.

e- La TDM

Elle se manifeste par un aspect hypodense après injection par rapport au stroma cervical.

1-3- Bilan pelvien extra utérin

a- Examen clinique

L'examen au spéculum, le toucher vaginal et le toucher rectal reste important pour apprécier la mobilité utérine et la liberté des paramètres.

Cette évaluation clinique, réalisée en pré opératoire sous anesthésie générale ou sous rachi anesthésie, permet de suspecter une extension paramétriale, vaginale, voire une métastase vaginale basse sous urétrale.

b- Cystoscopie

Elle doit être systématique pour les stades avancés.

c- Rectoscopie

Elle peut être réalisée en cas de doute sur une infiltration de la cloison recto vaginale accessible au toucher vaginal.

d- UIV

Elle permet d'apprécier l'éventuelle extension aux uretères pelviens et le retentissement sur le haut appareil urinaire.

e- TDM

Les performances de la TDM sont médiocres avec des sous- estimations et des surestimations du nombre des stades III et IV (95).

f- IRM

Pour différencier les stades I et II des stades III et IV, la sensibilité est de 100% et la spécificité est de 71% pour HRICAK (93).

1-4- Bilan ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire métastatique dans les cancers de l'endomètre permet de préciser le pronostic et parfois les indications thérapeutiques.

Il est corrélé avec le degré de différenciation de la tumeur et avec la profondeur de l'invasion myométriale.

Les principales techniques d'imagerie utilisées sont :

a- L'échographie

Elle permet le diagnostic des adénopathies iliaques ou lombo-aortiques, mais l'exploration peut être difficile en cas d'interpositions digestives ou chez les patientes obèses.

b- TDM et IRM

Elles mettent en évidence des ganglions augmentés de volume, mais sans pouvoir distinguer l'origine de cette augmentation : hyperplasie simple, ganglion inflammatoire, ou métastase.

Les performances de la TDM et IRM, basées sur les critères de taille, paraissent équivalentes (96).

A l'heure actuelle, l'exploration ganglionnaire se fait par des prélèvements ganglionnaires lors de l'intervention chirurgicale thérapeutique.

1-5- Bilan d'extension à distance

a- Radiographie pulmonaire

Elle est systématique. Elle permet de rechercher des métastases pulmonaires.

b- Echographie abdominale

Elle permet de rechercher des métastases hépatiques, la présence d'une ascite.

c- TDM et IRM et autres examens

En fonction des signes d'appel.

1-6- Intérêt des marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension

Le taux de CA125 avant tout traitement est lié au stade clinique (97). Il existe une différence des taux significative selon qu'il y a ou non un envahissement

ganglionnaire, selon que la tumeur occupe plus ou moins de la moitié de la cavité utérine, et selon la profondeur des lésions. Dans les cas d'envahissement ganglionnaire, STATO (98) a trouvé un taux de CA125 à 179+/-291 contre 15.8+/-8.9 en l'absence d'envahissement ganglionnaire. Avec un seuil à 100U/ml, la sensibilité est de 100% avec une spécificité de 91.9%.

Pour OLT (99) l'association MCSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) et CA125 permet de prédire l'envahissement extra utérin de la tumeur.

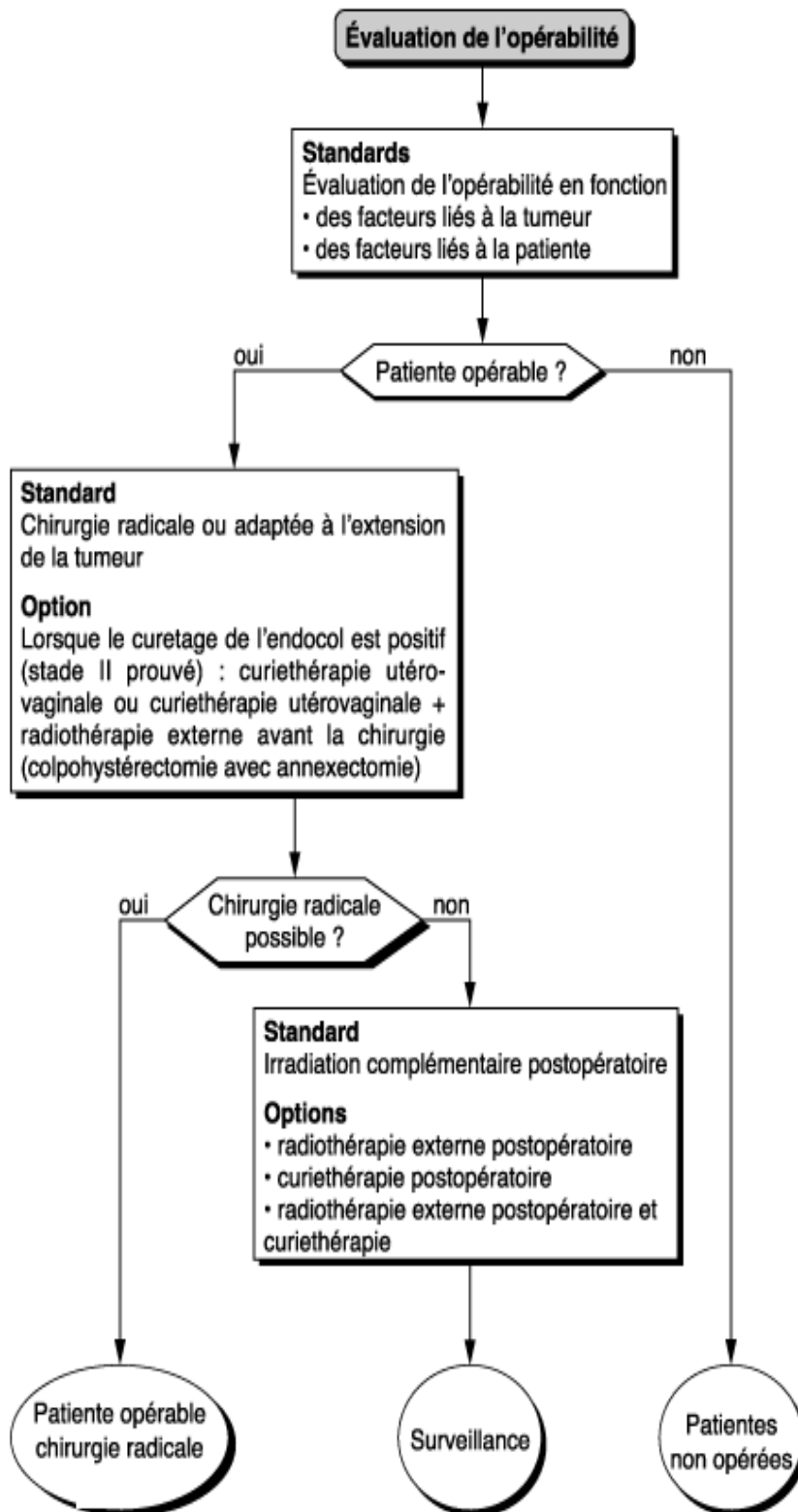
L'étude de SCAMBIA (100) montre également que la CA125 permet de prédire l'extension du cancer de l'endomètre en association avec le CA15.3

2- Bilan d'opérabilité

Il consiste à rechercher la présence des tares viscérales. Compte tenu des facteurs épidémiologiques, le cancer de l'endomètre est un cancer de la femme âgée avec association souvent d'une tare: obésité, diabète, HTA, insuffisance cardio vasculaire.

Avec le progrès de l'anesthésie réanimation, le taux d'opérabilité reste élevé malgré ces facteurs, il varie de 75 à 96% dans les stades I et 65 à 80% pour les stades II (101).

Le bilan d'opérabilité comporte : un examen cardio vasculaire, un bilan biologique, une radiographie pulmonaire, et une consultation pré anesthésie.



Evaluation de l'opérabilité(157)

I- Les facteurs pronostiques

L'identification des facteurs pronostiques permet de mieux comprendre l'évolution de la pathologie et fournit des éléments d'aide à la décision thérapeutique. Dans le contexte du cancer de l'endomètre, l'apport de ces facteurs sur la décision médicale est modeste, car il modifie peu la stratégie thérapeutique initiale qui reste la chirurgie si l'état physique de la patiente le permet et la radiothérapie en alternative.

Ils peuvent présenter un intérêt sur la détermination des traitements adjuvants.

Une 20 aine de facteurs ont été isolés. Ils peuvent être regroupés en 3 catégories : les données de l'anatomie pathologique, les caractéristiques des patientes et les facteurs cliniques.

1- Les données de l'anatomie pathologique

1-1- Le grade tumoral de la FIGO

Le grade du cancer de l'endomètre est hautement prédictif de l'extension de la maladie avec présence des métastases ganglionnaires (2).

De nombreux auteurs ont montré une différence significative de la survie sans récurrence à 5 ans suivant le degré de différenciation, le taux de survie à 5 ans est de 87% chez les femmes avec une tumeur grade I, 75% pour celle avec une tumeur grade II et 58% pour celles avec une tumeur grade III (61).

Le grade III qui a une valeur péjorative est étroitement lié aux autres facteurs péjoratifs et serait le facteur principal de risque de récurrences.

1-2- Type histologique de la tumeur

Il constitue également un facteur pronostique, mais ce facteur n'est identifié comme indépendant dans aucune étude multi variée.

Les adénocarcinomes communs et les adénoacanthomes ont un pronostic dans l'ensemble favorable et à stadification égale avec une survie à 5 ans de 79 à 86% pour les stades I (102).

Les autres types sont plus péjoratifs avec 69% de survie pour les séro-papillaires, 53% pour les adénosquameux et 44% pour les carcinomes à cellules claires, ces cancers étant très rapidement invasifs en profondeur (2).

1-3- Invasion myométriale

La majorité des études multi variées retrouve ce facteur avec un pronostic plus défavorable lorsque l'atteinte est qualifiée de profonde. Les études de KADAR, LEMINEN, et SCOTTO (103, 65, 59) retrouvent un facteur pronostique défavorable une atteinte de plus de 1/3 de l'épaisseur de myomètre.

L'importance pronostique de l'invasion myométriale (survie à 5ans, risque de récidives) a été soulignée par tous les auteurs (85). Dans la série de DESCAMPS (105), la survie à 5 ans a été de 90.9% en cas d'envahissement superficiel du myomètre, 79.1% en cas d'infiltration du 1/3 interne, 57.9% en cas d'infiltration des 2/3 internes et 49.5% en cas d'infiltration supérieure aux 2/3.

Le grade de la tumeur et la profondeur de l'invasion myométriale étaient corrélés avec la présence de métastases ganglionnaire, mais la profondeur de l'invasion myométriale était considérée comme plus importante.

1-4- Différenciation de la tumeur

Elle est considérée comme un facteur indépendamment lié au pronostic.

Une tumeur bien différenciée est de pronostic plus favorable qu'une tumeur peu ou pas différenciée (106)

1-5- Atteinte du col ou du segment inférieur de l'utérus

Une étude multi variée retrouve l'atteinte du col comme un facteur pronostique indépendant (103).

L'étude de BOENTE, chez les patientes de stade II, retrouve l'atteinte du segment inférieur de l'utérus comme un facteur de mauvais pronostic (107)

2- Caractéristiques des patientes

2-1- Age

L'âge avancé a des effets défavorables sur la survie dans le cancer de l'endomètre (6). Les femmes plus jeunes ont tendance à avoir des lésions mieux différenciées, mais plusieurs études suggèrent que, après ajustement pour le grade tumoral, l'âge n'est pas un facteur de risque indépendant.

Le pourcentage de décès et de récurrences augmente avec l'âge en raison de l'augmentation du risque chirurgical avec l'âge, mais aussi l'augmentation du taux des formes indifférenciées (105).

2-2- La ménopause

C'est un facteur indépendamment lié au pronostic (110).

La survenue de l'atteinte cancéreuse après la ménopause est de pronostic plus défavorable.

2-3- Facteurs raciaux

L'incidence ajustée sur l'âge du cancer de l'endomètre chez les femmes blanches est de 23 pour 100000 comparée avec les 13.9 pour 100000 chez les femmes noires (111). La survie chez les femmes noires atteintes de cancer de l'endomètre est significativement plus mauvaise que chez les femmes blanches (5). Le cancer de l'endomètre peu différencié est plus fréquent chez les noires que chez les blanches.

Les autres caractéristiques histologiques associées à un mauvais pronostic (comprenant l'invasion myométriale profonde, les métastases ganglionnaires et la cytologie péritonéale maligne) sont significativement plus fréquentes chez les femmes noires que chez les femmes blanches (2).

3- Facteurs pronostiques cliniques et chirurgicaux

3-1- Stadification de la FIGO

Le stade de la tumeur est un facteur pronostic important car appréciable au terme du bilan pré opératoire.

Le taux de survie est étroitement corrélé au stade. La survie à 5 ans est de 83% pour les femmes stade I, 73% pour les femmes stade II, 52% pour les femmes stade III et 27% pour les femmes stade IV (61).

FANNING (61) rapporte une différence de taux de récurrences statistiquement significative entre les stades IIA et IIB, soulignant le pronostic plus péjoratif de l'envahissement du stroma endocervical comparé à l'envahissement glandulaire.

3-2- Atteinte ganglionnaire

Elle est retrouvée comme un facteur indépendamment lié au pronostic (109).

Dans l'étude de LURAIN (31), la survie à 5 ans des patientes avec atteinte ganglionnaire est significativement moins bonne que celles dont les ganglions n'étaient pas atteints ou n'ont pas été évalués (54% versus 90%)

L'envahissement ganglionnaire est corrélé aux principaux facteurs histopronostiques (105). La fréquence de l'atteinte ganglionnaire étant surtout augmentée dans les stades II, les tumeurs indifférenciées et lorsque l'infiltration tumorale dépassait les 2/3 du myomètre.

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire pelvien varie selon les auteurs de 4.7 à 13% pour les stades I et de 18.8 à 44.8% pour les stades II (105).

L'envahissement des ganglions lombo-aortiques est étroitement corrélé au grade III, à l'invasion myométriale profonde, à la présence des métastases ganglionnaires pelviennes et à la cytologie péritonéale positive.

3-3- Cytologie péritonéale

Trois études multivariées retrouvent ce critère comme indépendamment lié au pronostic (103, 107,40). La présence d'une cytologie positive est un facteur de mauvais pronostique.

Pour GRIMSHAW (42), la survie à 5 ans est de 83.5% chez les patientes à cytologie péritonéale négative contre 50% en cas de cytologie péritonéale positive.

Dans l'étude de MORROW (31), le risque de récurrence essentiellement extra pelvienne est triplé en cas de cytologie positive.

Il semble bien exister une corrélation entre le degré d'invasion myométriale, le grade histologique, l'envahissement ganglionnaire et l'atteinte péritonéale.

3-4- Atteinte vasculaire

L'invasion de l'espace vasculaire dans la pièce d'hystérectomie est un facteur de pronostic défavorable lié à la profondeur de l'invasion myométriale et à la différenciation tumorale (2).

Le risque de récurrence est élevé, nécessitant un traitement adjuvant systématique post chirurgical (87).

3-5- Atteinte extra utérine

Trois études multi variées retrouvent une atteinte extra utérine comme indépendamment lié au pronostic (107, 109,31).

a- Atteinte des ovaires

L'étude de CHEN (112) montre que l'envahissement des ovaires est associé à un pronostic péjoratif tant sur la survie que sur les récurrences locales

b- Atteinte du pelvis ou des annexes

L'étude de BOENTE (107) montre que l'envahissement des annexes ou du pelvis sont 2 facteurs indépendamment liés au pronostic chez les patientes atteintes de cancer stade II.

3-6- Diamètre de la tumeur

Une étude multivariée (110) retrouve le diamètre initial de la tumeur comme indépendamment lié au pronostic, avec un pronostic plus péjoratif si la tumeur est volumineuse (plus de 10 cm). Dans cette étude, la survie à 5 ans est de 89% chez les patientes ayant une tumeur à 5 cm et 33% chez celles dans la tumeur est supérieure à 10 cm.

Le pronostic est meilleur si le volume tumoral est inférieur ou égal à 2 cm de diamètre. Le taux de récurrence (2) est de 4% chez les patientes avec des tumeurs inférieures à 2 cm, 15% chez celles avec des tumeurs plus grandes que 2 cm et 35% chez celles avec des tumeurs envahissant totalement l'endomètre.

Les tumeurs de moins de 2 cm de diamètre ne présentaient que 5.7% d'envahissement lymphatique contre 21.7% pour les tumeurs de plus de 2 cm et 40% lorsque la tumeur occupait toute la cavité utérine.

Le volume tumoral constitue également un facteur de risque supplémentaire d'extension au col.

3-7- L'envahissement des marges de résection

Le pronostic est plus péjoratif si les marges de résection sont envahies par le processus tumoral (110)

3-8- Les marqueurs tumoraux

Le CA125 et le MCSF sont liés à l'évolution du carcinome sans qu'il soit possible d'évaluer le bénéfice pour les patientes d'une telle évaluation (97).

Des taux sanguins élevés de CA125 chez des patientes avec une maladie avancée ou récidivante ont été notés dans environ 62% des cas (104).

3-9- Les récepteurs hormonaux

Les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont présents dans 60 à 70% dans les formes communes du cancer de l'endomètre et d'autant plus que la tumeur est bien différenciée, que l'infiltration est moins profonde et qu'il s'agit d'un stade moins évolué.

L'existence des récepteurs hormonaux paraît donc un indice de bon pronostic avec une meilleure survie sans rechute (108).

J-Traitement

Le traitement du cancer de l'endomètre est essentiellement chirurgical complété par les agents physiques et éventuellement par la chimiothérapie ou l'hormonothérapie.

Le traitement chirurgical de référence est l'hystérectomie totale simple avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie sélective enlevant les ganglions sous veineux (véritable ganglion sentinelle de ces tumeurs)

Lorsque l'état général des patientes est précaire, il faut alors réaliser une hystérectomie simple par voie vaginale (112)

Les traitements de complément sont discutés en fonction des résultats histologiques, et permettent de réduire le risque de récurrences locorégionales.

1-Moyens thérapeutiques

1-1- Chirurgie

Elle ne peut être proposée et discutée qu'après un bilan pré-thérapeutique complet.

a- Les voies d'abord :

Elles sont dominées par la laparotomie qui est la voie classique.

La voie vaginale proposée par certains auteurs (148, 149) ne permet pas de réaliser l'annexectomie et la lymphadénectomie, ni de faire un bilan per opératoire complet,

mais peut être intéressante pour les malades de mauvais état général en améliorant considérablement leur pronostic.

La coelioscopie permet l'exploration abdominale, la réalisation de la cytologie voir même une omentectomie, l'exérèse utérine par voie coelioscopique seule ou complété par une chirurgie, et la lymphadénectomie (120, 121).

b- Le bilan chirurgical:

Il comprend :

- Ø Une exploration du péritoine avec réalisation systématique d'une cytologie
- Ø L'exploration de l'épiploon avec réalisation d'une omentectomie en cas de lésions suspectes. En l'absence de lésions macroscopiques, de nombreux auteurs recommandent de réaliser une omentectomie dans les formes papillaires séreuses (113)
- Ø L'exploration complète du pelvis et la cavité abdominale sus et sous mésocolique avec recherche d'adénopathies lombo-aortiques et iliaques externes, et biopsie des lésions suspectes
- Ø L'appréciation per-opératoire de la pénétration utérine : elle permet d'adapter le geste chirurgical (114, 115).

c- Les techniques chirurgicales :

- Ø Hystérectomie totale simple avec collerette vaginale, annexectomie bilatérale, et éventuellement omentectomie. Elle représente un traitement suffisant pour les tumeurs de petit volume et pénétrant faiblement dans le myomètre (116). Elle est plus préférée chez les malades vulnérables

Ø Colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie iliaque externe « wertheim ». Elle comporte l'ablation d'une large collerette vaginale et du tissu péri-utérin au niveau des paramètres. Elle est usuellement évoquée dans le traitement des stades II (117).

d- La lymphadénectomie :

Ø *La lymphadénectomie pelvienne :*

Elle correspond à l'ablation des ganglions iliaques externes, sous veineux, et obturateurs (curage inter-iliaque).

Elle peut être réalisée par laparotomie ou par voie coelioscopique (122, 123).

Elle est recommandée par la FIGO pour établir un staging précis. Elle ne peut être réalisable que chez les femmes en bon état général et sans facteurs de mauvais pronostic.

Ø *La lymphadénectomie lombo-aortique :*

Elle emporte les chaînes ganglionnaires latérales et pré caves, ainsi que pré et latéro-aortiques après décollement colo pariétal et mésentérique (124).

Elle peut être réalisée par laparotomie ou per coelioscopique (123).

Elle ne constitue pas un standard thérapeutique dans le cancer de l'endomètre, mais elle peut être réalisée pour apprécier l'envahissement ganglionnaire lombo-aortique (126)

e- Les complications de la chirurgie :

Ø *Les complications per opératoire :*

Favorisées par l'obésité, le stade avancé de la maladie, et l'irradiation préopératoire.

Elles sont représentées essentiellement par les complications hémorragiques (plaies des veines profondes, de la veine iliaque, ou de la veine rénale gauche), plus

rarement par des plaies de la vessie ou de l'uretère qui doivent être réparées immédiatement, et plus exceptionnellement des plaies du rectum qui guérissent parfaitement après une suture en deux plans (127).

Ø *Les complications post opératoire :*

Elles sont dominées par les hématomes, les lymphocèles, les fistules urinaires, et les sténoses urétérales.

ü *Les lymphocèles (128):*

Ce sont des complications liées à la lymphadénectomie. Il s'agit d'un épanchement lymphatique sous péritonéale, plaqué contre la paroi pelvienne qui peut entraîner, en cas de volume important, une compression vésicale ou urétérale et s'enkyster progressivement.

ü *Fistules urinaires (129) :*

Leur fréquence est de 1.5%. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'exérèse paramétriale est plus importante.

Elles surviennent en règle entre le 10 et 15^{ème} jour du post opératoire.

Elles sont représentées essentiellement par les fistules vésico-vaginales dues à la Colpohystérectomie, et beaucoup plus exceptionnellement les fistules urétérales de l'uretère pelvien dues à la lymphadénectomie.

ü *Sténoses urétérales (129) :*

Elles constituent la 2^{ème} grande complication urinaire et posent un problème diagnostique et thérapeutique. Elles peuvent survenir dans les suites immédiates du post opératoire ou se constituer plus tardivement ce qui pose un problème de leur diagnostic étiologique. La sténose survient en général au niveau de la partie terminale de l'uretère pelvien.

Ü Autres complications :

Incontinence urinaire transitoire dans les suites immédiates de la Colpohystérectomie élargie et qui est rapidement résolutive.

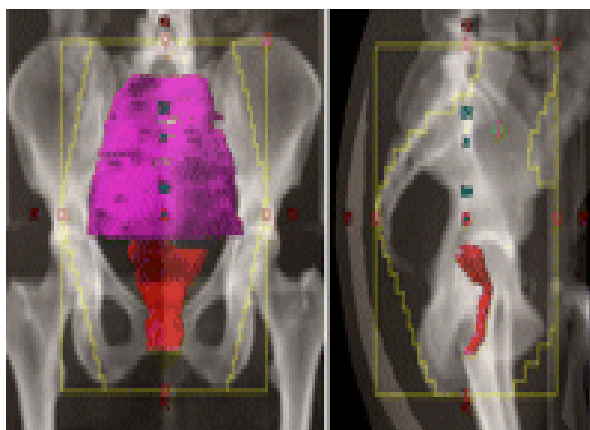
Complications du décubitus de toute chirurgie pelvienne : phlébites et embolies post opératoires.

1-2- Radiothérapie

Elle occupe une place importante dans la diminution des récurrences locorégionales. Elle peut être préopératoire, post opératoire, ou exclusive pour les malades inopérables. On distingue deux techniques : radiothérapie externe, et radiothérapie interne ou curiethérapie.

a- Radiothérapie externe (130) :

Elle utilise des photons X de très haute énergie des accélérateurs linéaires des particules et permet des irradiations relativement homogènes de volumes larges. Les volumes cibles sont définis en fonction de la stratégie thérapeutique et de l'étendue de la maladie ; ils peuvent être pelviens, pelvien et lombo-aortique, ou abdominal



Champs d'irradiation pelviens pour la radiothérapie externe post opératoire du cancer de l'endomètre(156)

b- Curiethérapie (130):

Consiste à appliquer une source isotopique radioactive (Césium 137 ou Iridium 192) au contact de la lésion.

Elle est généralement endocavitaire (vaginale et/ou utérine), parfois interstitielle. Elle peut être appliquée à des sources conventionnelles à bas débit (10 Gy/j), ou plus récemment, à haut débit de dose (10 Gy/min).

La curiethérapie peut être prophylactique et associée à la chirurgie, ou à visée curative et le souvent associée à la radiothérapie transcutanée.

c- Stratégie thérapeutique :

Ø *L'irradiation préopératoire dans le cadre d'un traitement radio-chirurgical :*

L'irradiation préopératoire sous forme d'une curiethérapie utéro-vaginale a été abandonnée dans les stades I depuis que l'on sait qu'elle ne modifie pas la survie (131). En revanche, elle peut encore être indiquée dans les formes IIB avec une dosimétrie de l'ordre de 50 à 60 Gys.

Ø *L'irradiation adjuvante post opératoire :*

Après la chirurgie, la radiothérapie complémentaire est décidée en fonction des facteurs pronostiques, du stade de FIGO, du grade cytologique, et de l'état général de la patiente.

Elle a pour but la prévention des récidives pelviennes et vaginales ; la seule prévention des récidives vaginales ne justifie que la curiethérapie à dose de 50 à 60 Gy, la prévention des récidives pelviennes (vaginales et latéro-pelvien) utilise la

radiothérapie pelvienne externe à dose de 45 à 50 Gy. L'association de la curiethérapie et l'irradiation externe n'est pas justifiée car morbidité inacceptable en regard de son bénéfice thérapeutique discutabile.

Dans les cas à faible risque (stade IA, IB grade 1 et 2), le risque de récurrence est faible (133) et il peut être rattrapé par une irradiation de 2^{ème} intention (134), ce qui peut justifier l'abstention ; cependant la curiethérapie semble abaisser le risque à 3%. Dans les cas à haut risque (stade IC ou stade I grade 3 ou envahissement ganglionnaire ou péritonéal), la radiothérapie externe est potentiellement indiquée (135) avec curiethérapie de surimpression pour certains équipes.

L'irradiation abdominale totale (132) est proposée dans les formes séro-papillaires en raison du risque d'extension péritonéale, les doses recommandées sont 30 Gys en 20 fractions à raison de 5 fraction par semaine.

Ø *L'irradiation exclusive :*

Lorsqu'elle est utilisée à titre thérapeutique exclusive, la radiothérapie consiste en une irradiation externe pelvienne (35 à 40 Gy) suivie de curiethérapie endo utérine à compléter une dose totale de 80 Gy à la tumeur.

Elle peut en théorie dans les cas IA grade 1 se limiter à une curiethérapie utéro vaginale délivrant 80 Gy à la tumeur et 50 Gy au tiers supérieur du vagin.

Chez les malades présentant une contre indication opératoire, l'association de la radiothérapie externe et la curiethérapie donne des résultats satisfaisants bien qu'inférieurs à ceux observés chez les patientes opérées (136).

Pour les malades inopérables du fait de leur tumeur, le traitement est le plus souvent symptomatique associant une irradiation externe et un traitement médical (137).

d- Complications de la radiothérapie :

Elles sont liées à la dose délivrée et le volume irradié (138). Elles surviennent dans 10 à 15% après curiethérapie et sont à type de rectite, cystite, vulvo-vaginite avec dyspareunie, ainsi que la constitution d'une fibrose modérée.

Elles sont plus sévères avec des séquelles chroniques après la radiothérapie externe, et sont représentées essentiellement par les complications osseuses et digestives.

1-3- Hormonothérapie

Elle repose sur l'utilisation des progestatifs de synthèse (acétate de médroxiprogesterone et caproate d'hydroxyprogesterone), ou plus récemment d'anti-œstrogène (tamoxifène), et en cours d'évaluation l'utilisation des agonistes de LH RH pour les formes avancées ou métastatiques (139, 140)

La première indication de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre a été dans la prise en charge des formes métastatiques avec des taux de réponse de 20 à 29% pour les progestatifs et d'environ 18% pour le tamoxifène et les résultats étant meilleurs que les récepteurs hormonaux sont positifs (141, 142)

L'utilisation de l'hormonothérapie à titre adjuvant n'a pas de bénéfice en terme de survie globale (143,144)

Les anti-œstrogènes étudiés dans un essai randomisé, montrent un bénéfice de l'ordre de 19% à 5 ans dans les cas à haut risque par l'association de caproate d'hydroxyprogesterone et tamoxifène (145).

1-4- Chimiothérapie

Elle ne s'applique qu'aux stades avancés ou métastatiques, aux récurrences (146), et à titre adjuvant, aux formes séropapillaires.

Elle repose sur l'utilisation de sels de platine, de la doxorubicine, ou de combinaisons comportant l'association de ces deux classes de drogues, ou avec un agent alkylant.

En phase métastatique, la chimiothérapie est utilisée soit en monochimiothérapie, soit en polychimiothérapie avec des taux de réponse plus élevés sans aucun impact sur la survie (147, 148).

La chimiothérapie adjuvante n'a qu'une indication potentielle : la forme séropapillaire, et en addition à la radiothérapie dans les formes à haut risque (149).

2-Indications thérapeutiques (157,205)

La FIGO souligne que la chirurgie doit rester le 1^{er} traitement du cancer de l'endomètre. Lorsque la patiente est opérable, le traitement repose sur la chirurgie radicale ; on réalise une laparotomie avec incision permettant un bilan chirurgical complet.

2-1- Stade I

Il convient de réaliser une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. Une lymphadénectomie pelvienne peut être réalisée pour compléter l'évaluation pronostique

L'examen de la pièce opératoire va permettre de recueillir l'ensemble des facteurs pronostiques de cette tumeur : pénétration myométriale, grade

histologique, et éventuelle extension ganglionnaire. Lorsqu'il n'y a pas de facteurs de mauvais pronostic, aucun traitement complémentaire n'est actuellement proposé. Lorsqu'il y a un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic, plusieurs thérapeutiques adjuvantes sont proposées : curiethérapie post opératoire, radiothérapie externe ou les deux.

La chimiothérapie et l'hormonothérapie pourront être indiquées en association avec le traitement locorégional dans le cas où plusieurs facteurs de mauvais pronostic existent.

En cas d'inopérabilité, une radiothérapie exclusive sera proposée.

2-2- Stade II

Le traitement s'apparente à celui du cancer du col opérable : curiethérapie première suivie 4 semaines plus tard d'une Colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie iliaque bilatérale. Si l'extemporané ganglionnaire est positif, et si l'état de la patiente le permet, le curage lombo-aortique peut être proposé

Au terme de l'évaluation pronostique, les patientes qui présentent un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic pourront recevoir une radiothérapie post opératoire selon les mêmes modalités que le stade I.

2-3- Stade III

La chirurgie première est rarement possible et ne peut être indiquée qu'après radiothérapie externe et curiethérapie utéro-vaginale. Une chimiothérapie et/ ou hormonothérapie seront associées si l'état des patientes le permettent.

La Colpohystérectomie non conservatrice de seconde intention peut être proposée selon les constatations cliniques permettant d'évaluer l'efficacité thérapeutique initiale.

S'il s'agit des cas inopérables, une radiothérapie exclusive sera pratiquée éventuellement en association avec une chimiothérapie et/ou hormonothérapie.

2-4- Stade IV

Le traitement n'est que palliatif associant la radiothérapie, chimiothérapie et/ou hormonothérapie

Les indications de pelvectomie sont rares chez les patientes ou les risques de métastases à distance sont particulièrement élevés

K- Evolution

1- Récidives

La majorité des récidives sont observées dans les 3 premières années.

Le pronostic est en fonction de leur délai d'apparition avec un meilleur pronostic des récidives vaginales d'apparition tardive en milieu non irradié.

Les récidives vaginales sont les plus fréquentes en l'absence de curiethérapie vaginale préopératoire ou adjuvante. Leur traitement repose sur une curiethérapie endocavitaire et au besoin interstitielle associée à une irradiation externe. La chirurgie se discute si une radiothérapie a été pratiquée initialement avec indication potentielle de pelvectomie lorsqu'elle est réalisable.

Les récurrences latéro-pelviennes sont de traitement très délicat. La chirurgie est exclue si la paroi pelvienne est atteinte. La radiothérapie externe ou per opératoire, ou encore la radiothérapie interstitielle peuvent être utilisées.

2-Métastases

Elles apparaissent le plus souvent dans les 3 premières années.

Elles peuvent être secondaires à une dissémination hémotogène avec atteinte préférentielle du poumon, le foie, les os, le cerveau, ou le péritoine (150) ; ou lymphatique (ganglions lombo-aortiques, sus claviculaires, ou cervicaux).

Leur pronostic est sombre. Elles sont traitées par la chimiothérapie ou l'hormonothérapie.

3-Surveillance post thérapeutique

La surveillance d'une femme traitée pour un cancer de l'endomètre repose essentiellement sur l'examen clinique qui se fait tous les 3 ou 4 mois pendant les 3 premières années (151), puis tous les ans. Il est recommandé également à la femme de consulter en cas de symptômes.

La surveillance clinique est utile car 70% des récurrences pelviennes et 56% de métastases sont diagnostiquées par l'examen clinique (125). Elle comportera l'appréciation de l'état général ; la recherche des plaintes fonctionnelles de la maladie ; la recherche d'un ganglion sus claviculaire ; la palpation des seins et des aires axillaires ; la palpation abdominale à la recherche d'une hépatomégalie, de gros rein, d'une ascite ; l'examen de la vulve et de la région sous urétrale où se trouvent fréquemment les métastases vaginales ; l'examen au spéculum des parois et du fond vaginal et la cicatrice de l'hystérectomie avec réalisation d'un frottis

systematique pour certains auteurs (152, 153) (et toutes lésions suspectes seront biopsiées) ; les touchers pelviens à la recherche d'une récurrence pelvienne.

Une échographie rénale sera réalisée systématiquement 3 mois après une Colpohystérectomie.

En absence des signes d'appel, il n'y a pas d'indication à faire des examens complémentaires paracliniques à la recherche de récurrences ou de métastases.

Le CA125 est l'un des examens qui permet le diagnostic précoce de récurrences mais, celui-ci n'a pas fait la preuve de son efficacité sur le pronostic et ne peut être recommandé en routine (207).

Chapitre III : Etude analytique

A- Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur neuf dossiers du cancer de l'endomètre effectué au service de gynéco-obstétrique du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 5 ans du 1^{er} Janvier 2004 au 31 Décembre 2008.

Afin de réaliser ce travail, on s'est basé sur les renseignements recueillis à partir :

Ø Du Registre d'anatomie pathologie:

Il fournit pour chaque cas les données suivantes : nom et prénom de la malade, date d'entrée, numéro d'entrée, geste effectué, et le résultat d'anatomie pathologie.

Ø Des dossiers médicaux des malades :

Neuf dossiers exploitables sur dix.

Ils permettent de recueillir les éléments suivants : nom et prénom de la malade, date d'entrée et de sortie, diagnostic d'entrée et de sortie, l'observation clinique, les examens complémentaires effectués et leurs résultats, traitement et le compte rendu opératoire, suites post opératoires immédiates, résultats de l'anapath de la pièce opératoire, mais il n'y a pas de suivi des malades à cause des pertes de vue .

Pour mieux étudier les différents aspects épidémiologique, clinique, paraclinique, et thérapeutique, on a classé ces renseignements en tableau

comportant les paramètres suivants : l'âge de la malade, les antécédents, la clinique, la paraclinique, le traitement chirurgical, le compte rendu anapath, l'évolution.

Tableau récapitulatif

Cancer de l'endomètre

N° du dossier	âge (ans)	Antécédents	Clinique	Paraclinique	Traitement chirurgical	Compte rendu anapath	Evolution
1	70	<p>multipare G3P3 ménopausée à 50 ans pas d'antécédents médico-chirurgicaux</p>	<p>Métrorragies de grande abondance+douleur pelvienne depuis 6mois +signes urinaires et digestifs + AEG depuis 6 mois Ex clinique : SP : col aspiré TV : utérus difficile à apprécier, masse sus utérine ferme sensible lisse faisant corps avec l'utérus de 12/10 cm. TR : masse dure régulière bombante au niv de la paroi ant du rectum</p>	<p>Echo pelvien et vaginale: utérus de taille normale, image anéchogène avec végétations et cloisons intra kystiques faisant suspecter une Tm de l'ovaire de 130/180 mm, pas d'ascite. Echo abd et Rx poumon normales</p>	<p>Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale + omentectomie + résection d'un bourgeon tumorale rectal et iléostomie + curage ganglionnaire iliaque bilatéral</p>	<p>Carcinome endomètrioide grade 2 Extension extra utérine et au col, nodule rectal tumoral Pas de métastases ganglionnaires, pas de localisation péritonéale</p>	<p>Adressée à l'INO puis perdue de vue</p>
2	70	<p>Nullipare G0P0 Ménopausée à 50 ans Obésité+</p>	<p>Métrorragies de faible abondance isolées depuis 4 mois Ex clinique : SP : col aspiré TV : utérus légèrement augmenté de taille. TR : paramètres libres.</p>	<p>Echo pelvienne : utérus augmenté de taille, image hypoéchogène intracavitaire de 29/53 mm Hystérogographie : image lacunaire à la face post de la cavité utérine Hystéroscopie : Tm intra utérine au niv de la face post de l'endomètre Echo abd et Rx poumon nles</p>	<p>Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale Curage non fait (patiente cardiaque et obèse)</p>	<p>Carcinome endomètrioide bien différencié Envahissement superficiel du myomètre. Pas d'envahissement du col et des annexes</p>	<p>Adressée à l'INO Récidive locale après 1 an puis réadressée à l'INO et perdue de vue</p>

Cancer de l'endomètre

3	40	Célibataire GOPO Non ménopausée Néo du sein T4N0 Pev2+métastases osseuses diffuses sous chimio Endoxan depuis 2 ans	Métrorragies de grande abondance+dl pelviennes depuis 1 an Ex clinique : utérus de taille normale, paramètres libres au TR.	Echo pelvienne : utérus augmenté de taille de 95 mm, ligne d'interface = 12.8 mm, ovaires non visualisés. Curetage biopsique de l'endomètre : adénoacanthome bien différencié. Echo abd et Rx poumon normales	Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale	Carcinome endomètrioïde bien différencié, infiltrant la moitié superficielle du myomètre, sans envahissement des cornes ni de l'isthme	Adressée à l'INO puis perdue de vue
4	53	Multipare G5P5 Non ménopausée Pas d'antécédents médico-chirurgicaux	Ménométrorragies isolées depuis 5 mois Ex clinique : SP : col rouge TV : utérus augmenté de taille à 3 TDD au dessus de la symphyse pubienne. TR : paramètres libres	Echo pelvienne : utérus de taille normale, image intracavitaire hypoéchogène hétérogène de 27 mm à limites irrégulières, ovaires non visualisés. Curetage biopsique de l'endomètre : adénocarcinome moyennement différencié. Biopsie du col : condylome plan + dysplasie légère. Echo abd et Rx poumon normales	Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale	Carcinome endomètrioïde grade 2 Envahissement superficielle du myomètre + lésions d'adénomyose diffuses Pas d'envahissement du col, l'isthme et les annexes	Adressée à l'INO puis perdue de vue

Cancer de l'endomètre

5	50	Célibataire GOPO Non ménopausée. Maladie rhumatismale traitée depuis 4 ans	Ménométrorragies isolées il y a 1 semaine Ex gynéco non fait patiente vierge TR : non fait	Echo pelvienne : utérus de taille normale, image intra utérine hyperéchogène 39/53 mm Echo abd et Rx poumon normales	Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale + curage ganglionnaire iliaque bilatérale	Carcinome endométriode bien différencié infiltrant profondément le myomètre et les paramètres, le col est partiellement envahi, les ovaires et les trompes sont indemnes Curage ganglionnaire : lymphadénite chronique réactionnelle	Adressée à l'INO puis perdue de vue
6	50	Multipare G7P6 Ménopausée à 44 ans Pas d'antécédents médico- chirurgicaux	Métrorragies de faible abondance+douleur pelvienne depuis 6 mois + signes urinaires Ex clinique : SP : col rouge aspiré + glaire abondante + polype accouché par le col. TV : utérus légèrement augmenté de taille. TR : non fait	Echo pelvienne et vaginale : utérus augmenté de taille 120.8 mm, image échogène hétérogène intra cavitaire de 25 mm avec envahissement myométtrial Biopsie d'un polype accouché par le col : prolifération carcinomateuse d'origine endométriale probable. Echo abd, Rx poumon et UIV normales	Colpohystérectomie élargie + annexectomie bilatérale + curage ganglionnaire iliaque bilatérale	Carcinome endométriode bien différencié pT1N0. Envahissement profonde du myomètre. Envahissement endoluminal tubaire gauche présence d'embolies vasculaires col : CIN2 Pas d'atteinte ganglionnaire	Adressée à l'INO puis perdue de vue

Cancer de l'endomètre

7	52	<p>Multipare G3P3 Ménopausée à 45 ans Obésité+ Opérée pour patho thyroïdienne X il ya 6 ans, néo du sein droit (patey+ chimio) il y a 7 ans</p>	<p>Métrorragies de faible abondance+ leucorrhées jaunâtres depuis 3 mois ex clinique : SP : col rose avec des piquetés hémorragiques. TV : utérus difficile à apprécier. TR : paramètres libres.</p>	<p>Echo pelvienne : utérus de taille normale, image intra cavitaire hypoéchogène de 27 mm Hystéroggraphie : masse utérine corporeale refoulant l'utérus vers l'avant Curetage biopsique de l'endomètre : adénoacanthome Echo abd, Rx poumon et UIV normales</p>	<p>Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale</p>	<p>Carcinome endométriode bien différencié. pT2 Envahissement de la moitié du myomètre et le col Lésions d'adénomyoses étendues Col : CIN1</p>	<p>Adressée à l'INO puis perdue de vue</p>
8	60	<p>Multipare G12P10 Ménopausée à 54 ans Goitre non traité Opéré pour cataracte de l'OG il y a 10 ans</p>	<p>Métrorragies de grande abondance depuis 4 ans + dl pelvienne + leucorrhées jaunâtres + signes urinaires + AEG Ex clinique : SP : lésion endocervicale. TV : utérus de taille normale. TR : paramètres libres</p>	<p>Echo pelvienne : utérus de taille normale, image intra cavitaire hyperéchogène hétérogène entourée d'une image anéchogène de 24.9 mm. CBE : adénocarcinome endométriode grade 2. Biopsie du col : adénocarcinome endocervical bien différencié infiltrant. Echo abd, Rx poumon et UIV normales.</p>	<p>Colpohystérectomie totale + annexectomie bilatérale + curage ganglionnaire iliaque bilatéral</p>	<p>Carcinome endométriode grade 2 pT2N0Mx Envahissement des deux tiers de l'épaisseur du myomètre avec extension à la partie supérieure de l'endocol Pas d'atteinte ganglionnaire.</p>	<p>Adressée à l'INO puis perdue de vue</p>

Cancer de l'endomètre

9	45	Célibataire GOPO Non ménopausée Pas d'antécédents médico- chirurgicaux	Métrorragies de faible abondance depuis 1 an + admise en urgence pour dl latéro-pelvienne droite aggravée il y a 4 jrs +leucorrhées fétides Ex clinique : sensibilité pelvienne accentuée à droite, ex gynéco non fait patiente vierge TR : non fait	Echo pelvienne : image hypoéchogène hétérogène de 91mm au niveau du fond utérin faisant évoquer un fibrome en nécrobiose Echo abd et Rx poumon normales	Hystérectomie totale avec annexectomie droite	Carcinome endométriode grade 1 pT2a envahissement des deux tiers de l'épaisseur du myomètre extension à la corne gauche et l'exocol la corne droite, les paramètres et les annexes sont sains	Adressée à l'INO puis perdue de vue
---	----	--	--	---	---	--	--

Fiche d'exploitation

NE :

DE :

1. Identité

2. Age : < 40ans ≥ 40ans

3. Niveau socio-économique : bas : moyen : élevé :

4. Antécédents :

Personnels :

Médicaux : diabète

HTA

Obésité

Autres

Chirurgicaux :

GO : ménarche : précoce tardive

Régularité des cycles

Prise de CO : oui non

Combinée séquentielle

Durée d'arrêt

Parité : nullipare : paucipare : multipare :

ménopause : précoce : tardive : THS de

la ménopause :

Néoplasiques : Néo du col :

Néo du sein :

Autres :

Habitudes toxiques : Tabagisme :

Alcoolisme :

Prise médicamenteuse : Tamoxifène :

Autres :

Familiaux :

Antécédents de néo de l'endomètre :

Autres :

5. Signes fonctionnels :

Hémorragies : faible : moy à grande abondance :

Isolées : associées à d'autres signes :

Douleurs pelviennes :

Leucorrhées :

6. Examen clinique :

Examen général :

Présence des adénopathies :

Présence d'une ascite :

Signes urinaires ou digestifs :

AEG :

Autres :

Examen au speculum :

Aspect du col : sain : infiltré :

Envahissement des parois vaginales :

TV :

Augmentation du volume utérin :

Sensibilité de l'utérus :

Comblement des parois vaginales :

TR :

Envahissement des paramètres

Cloison recto vaginale

7. Les examens paracliniques :

FCV : oui non

Envahissement cervical

Curetage biopsique de l'endomètre :

Oui non

Différenciation : bien : moyen : peu :

Echo pelvienne :

Processus expansif intra utérin : oui non

Echo endovaginale :

Echo doppler couleur :

Diminution de l'indice de résistance

Hypervascularisation de l'endomètre

Hystéroggraphie :

Signes en faveur du néo : oui non

Hystéroscopie :

8. Bilan d'extension :

Echo abdominale :

Métastases : oui non

Radio poumon :

Métastases : oui non

UIV :

Normal UHN

9. Traitement :

Opérabilité :

Chirurgie : isolée associée

Technique : hystérectomie : totale subtotale élargie

Colpohystérectomie : totale élargie

Curage ganglionnaire :

Radiothérapie : externe curiethérapie les deux

Isolée associée :

A la chirurgie A l'hormonothérapie

Chirurgie+chimio et/ou hormonothérapie

Chirurgie+radio+chimio et/ou hormonothérapie

10. Compte rendu anapath :

Type histologique : Carcinome endométrioïde

CPSU

CCC

Carcinome mucineux

Autres

Grade : 1 2 3

Infiltration myométriale : superficielle profonde

Stade tumorale : I II III IV

10. Evolution :

Suivie : 1an 2ans 5ans

Récidives locorégionales :

Métastases:

Survie :

A- Résultats et discussion

1- Etude épidémiologique

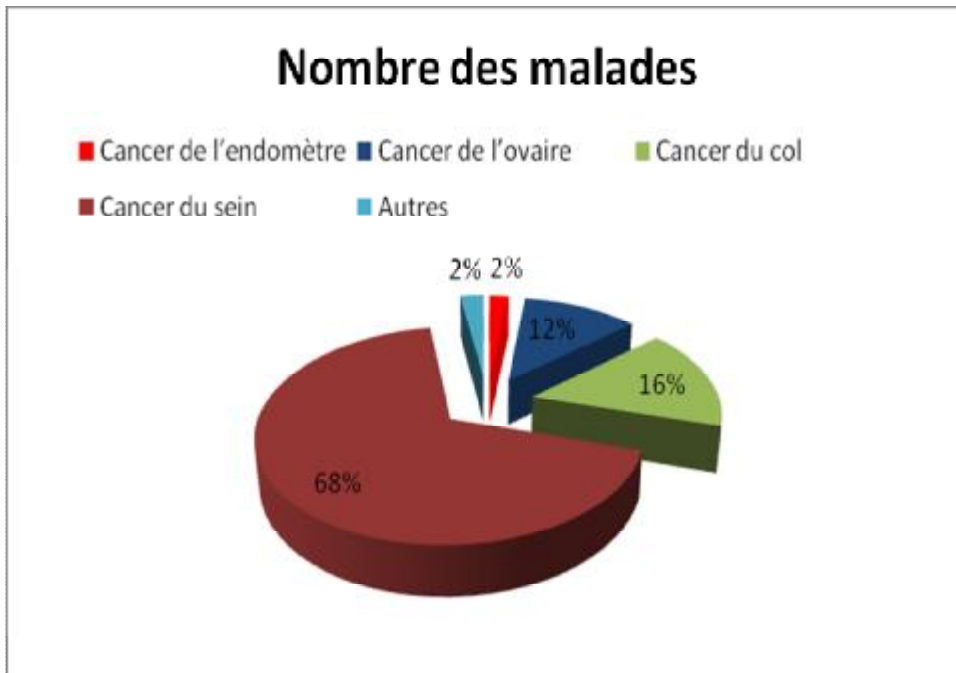
1-1- Fréquence

Le service de gynéco-obstétrique de CHU Hassan II de Fès a colligé neuf cas de cancer de l'endomètre sur une période de 5 ans (de 2004 à 2008) ce qui correspond à 1,9 % de l'ensemble des cancers gynécologiques.

Comparé aux autres cancers gynécologiques au service, au cours de la même période, le cancer de l'endomètre est classé en 4^{ème} position après le cancer du sein, du col utérin et de l'ovaire (voir tableau 1).

Tableau 1 : La fréquence du cancer de l'endomètre comparée autres cancers gynécologiques durant la période 2004-2008

Type de cancer	Nombre des malades	Pourcentage %
Cancer de l'endomètre	9	1,9
Cancer de l'ovaire	54	11,7
Cancer du col	73	15,8
Cancer du sein	313	68
Autres	11	2,3

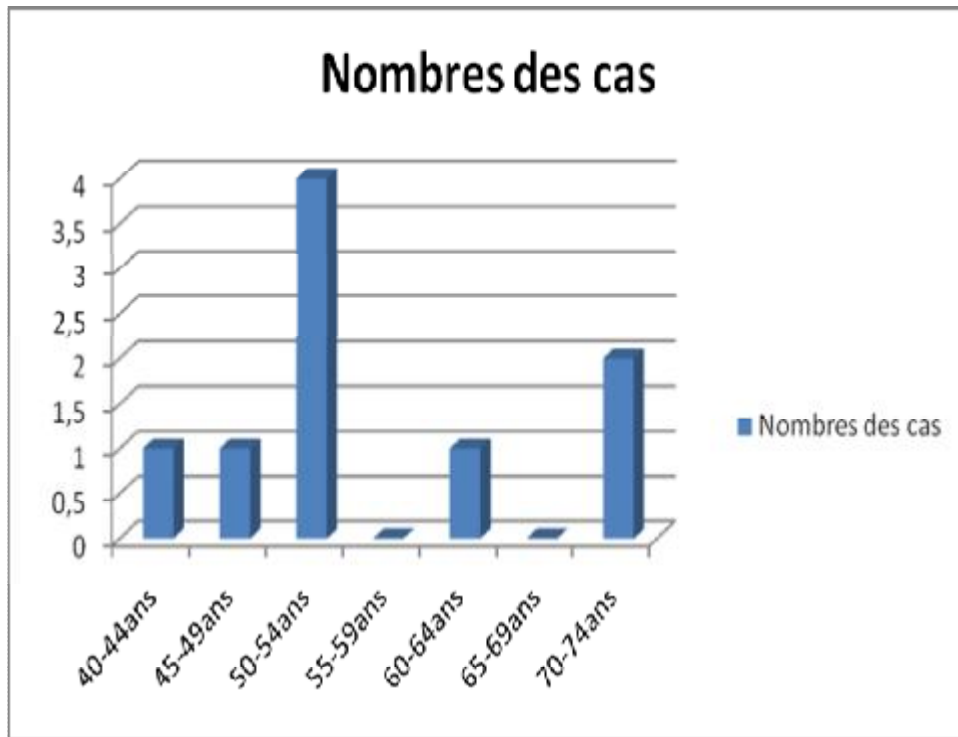


Graphique 2 : La fréquence du cancer de l'endomètre comparée aux autres cancers gynécologiques

Ce résultat est concordant avec les statistiques de l'Institut National d'Oncologie Sidi Mohammed Ben Abdellah à Rabat (158) dans lesquelles de le cancer du corps utérin est le 4^{ème} cancer gynécologique, sa fréquence est 7% des cancers gynécologiques et 1,35% de tous les cancers durant la période comprise entre 1985-1996.

1-2- Age des patientes (Graphique 3)

L'âge moyen de nos patientes, lors de la découverte du cancer de l'endomètre est de 54 ans avec des âges extrêmes entre 40 et 70 ans. 55,5% de ces patientes sont ménopausées.



Graphique 3 : Répartition des cas par tranche d'âge de 5 ans

Notre série est caractérisée par un âge moyen de découverte du cancer de l'endomètre plus jeune que celui observé à Rabat 56 ans (158).

Aux Etats-Unis, l'âge moyen des patientes au moment du diagnostic du cancer de l'endomètre est de 63 ans(111). En comparant nos résultats aux données de la littérature, on constate que la patiente jeune marocaine est plus touchée. Ce résultat peut être expliqué par l'association de plusieurs facteurs de risque chez la patiente marocaine notamment l'obésité, le mode de vie (sédentarité, consommation des graisses, moins de tabagisme par rapport aux pays industrialisés), et pour certaines patientes on trouve en plus le problème d'infertilité et l'hyperoetrogénie.

1-3- Antécédents

a- Personnels :

Ø Médicaux

L'obésité a été mentionnée dans les dossiers chez deux patientes, soit 22,2%.

On note une patiente traitée pour une pathologie rhumatismale et deux patientes avaient une pathologie thyroïdienne.

Dans la littérature, on trouve que les troubles thyroïdiennes et les rhumatismes sont fréquemment associés avec le cancer de l'endomètre.

L'obésité est l'un des facteurs de risque majeur, elle augmente le risque de cancer de l'endomètre de 2 à 20 fois (2).

Ø Chirurgicaux

On rapporte un cas de ptey pour néo du sein, un cas de thyroïdectomie pour pathologie thyroïdienne X et un cas d'intervention pour une cataracte.

Ø Obstétricaux

Dans notre série, on a trouvé que cinq patientes sont multipares soit 55,5% avec une parité moyenne de cinq, et quatre patientes sont nullipares soit 44,4% dont trois de ces patientes sont célibataires et une patiente a une stérilité secondaire.

Certaines études ont montré que la nulliparité (2) et l'infertilité (1) constituent un facteur de risque pour le cancer de l'endomètre. Un antécédent d'une ou plusieurs naissances antérieures a été associé avec une diminution de 60% de risque en comparaison avec les nullipares (1).

Ø *Gynécologiques*

55,5% de nos patientes sont ménopausées.

Ce résultat est inférieur à celui retrouvé à Rabat (158) où on a une femme sur deux sont ménopausées, et celui retrouvé par ROSE où 75% des femmes sont ménopausées (2).

Ø *Les antécédents néoplasiques*

Dans notre série, il y a deux patientes qui ont un antécédent de cancer du sein dont une a fait l'objet d'une intervention de type Patey associée à une chimiothérapie (pas de documents), et l'autre avait un néo du sein stade T4N0 PEV2 avec des métastases osseuses diffuses et elle a bénéficié d'une chimiothérapie type Endoxan il y a 2 ans.

La survenue du cancer de l'endomètre chez les patientes qui ont un antécédent de néo du sein est décrit dans la littérature. Le risque est d'autant plus élevé si la patiente a reçu le Tamoxifène comme un traitement adjuvant (2).

Chez les patientes traitées par le Tamoxifène, la surveillance clinique doit être régulière. Les examens paracliniques (échographie endovaginale et hystéroscopie) seront demandés pour une meilleur exploration de la cavité utérine devant toute métrorragie qui présente quatre fois sur cinq le signe de début de la maladie (208).

b- Familiaux :

Pas d'antécédents familiaux particuliers à noter dans notre série

2- Etude clinique

2-1- Délai du diagnostic (Tableau 2)

Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est très variable allant d'une semaine à 4 ans avec une moyenne de dix mois et demi

Tableau 2 : délai diagnostique

Délai du diagnostic	Nombre des cas	Pourcentage %
< 6 mois	4	44,4%
6mois ≤ < 1 an	2	22,2%
≥ 1 an	3	33,3%

On constate que plus de la moitié des patientes consulte après six mois. Le délai diagnostique peut être expliqué par la négligence de la patiente au premier symptôme ou par la latence clinique et la lenteur d'évolution.

2-6- Circonstance de découverte (Voir tableau 3)

a- Métrorragies

Elles constituent le premier symptôme rencontré chez toutes nos patientes. Elles sont de faible ou de moyenne à grande abondance. Elles sont isolées et constituent la seule circonstance de découverte dans 33,3% des cas.

Ce signe clinique a une grande valeur d'orientation diagnostique surtout chez les femmes ménopausées.

La probabilité que le cancer de l'endomètre soit la cause des métrorragies dépend de l'âge de la patiente. La probabilité est de 9% pour les femmes de 50 ans, 16% pour celles âgées de 60 ans, 28% pour celles âgées de 70 ans et 60% pour celles âgées de 80 ans (2).

b- Douleurs pelviennes

Elles sont souvent associées aux métrorragies. Retrouvées dans 55,5% des cas et elles sont présents au premier plan dans 22,2% des cas.

c- Les leucorrhées

Elles sont présents dans 33,3% des cas, associées aux métrorragies et aux douleurs pelviennes. Elles sont au premier plan associées à des douleurs pelviennes aiguës dans un cas donnant un tableau d'infection génitale aiguë.

d- Autres signes cliniques

AEG, signes d'anémie, signes urinaires et digestifs sont rencontrés dans 33,3% des cas. Ces signes témoignent souvent des formes évoluées.

Tableau 3 : prévalence des signes cliniques au moment du diagnostic du cancer de l'endomètre

Signes cliniques	Nombres des cas	Pourcentage %
Métrorragies	9	100
Douleurs pelviennes	5	55,5
Leucorrhées	3	33,3
AEG	2	22,2
Signes urinaires et/ou digestifs	3	33,3
Signes d'anémie	1	11,1

2-3- Examen clinique

L'examen gynécologique n'a pas pu être réalisé chez trois patientes par ce qu'elles sont vierges. Deux cas de ces patientes avaient une infiltration du col qui a passé inaperçue et donc la colpectomie n'était pratiquée dans le traitement chirurgical. Le traitement complémentaire, adapté aux facteurs pronostiques anatomo- pathologiques, va permettre d'éviter les récurrences locorégionales.

a- Examen au spéculum :

Il a mis en évidence un col infiltré avec une lésion endocervicale dans un cas, et un col rouge sans lésion visible dans trois cas.

b- Le toucher vaginal combiné au palper abdominal :

Il a objectivé une augmentation du volume utérin dans 33,3% des cas et une masse sus utérine faisant corps avec l'utérus dans 11,1% des cas

c- Le toucher rectal :

Il a mis en évidence une masse dure au niveau de la paroi antérieure du rectum dans un cas. Cette masse était prise pour une tumeur ovarienne appréciée le toucher vaginal combiné au palper abdominal, mais l'anatomie pathologie est revenue en faveur d'une extension tumorale d'un adénocarcinome endométrial.

Normalement le toucher rectal doit être systématique dans l'examen gynécologique, cependant il n'était pas réalisé chez trois de nos patientes (par négligence du clinicien) ce qui a conduit à méconnaître un cas d'infiltration des paramètres chez une patiente vierge et le traitement chirurgical n'était pas radical : hystérectomie simple avec annexectomie bilatérale au lieu d'une colpohystérectomie élargie avec

annexectomie bilatérale. Le risque de récurrence loco- régionale est important pour cette patiente, le traitement complémentaire va être plus agressive : radiothérapie externe pelvienne associée à une curiethérapie de surimpression (157).

3- Etude paraclinique

3-1- Bilan diagnostique

a- L'échographie pelvienne

Réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé une image intra cavitaire dans 88,8% des cas avec une augmentation du volume utérin dans 33,3% des cas, et un épaissement de la ligne de vacuité (12.8 mm) sans lésion individualisable dans 11,1% des cas.

b- L'échographie endovaginale

Elle n'est pratiquée que chez deux patientes (manque de la sonde endovaginale dans le service). Elle a permis d'apprécier l'envahissement myométriale dans un cas.

Dans la littérature, l'échographie pelvienne est moins rentable que l'échographie endo vaginale dans la détection du cancer de l'endomètre et surtout pour apprécier l'extension intra myométriale qui est un facteur pronostique très important (159).

L'échographie endovaginale est le premier examen utilisé pour l'exploration des métrorragies post ménopausiques (160, 161).

L'hystérosonographie, qui est un examen plus invasif, permet d'évoquer le diagnostic du cancer de l'endomètre en cas de difficulté de visualisation de la cavité utérine et de l'endomètre à l'échographie (162, 163).

c- L'hystérographie

Pratiquée chez deux de nos patientes. Elle a permis de mettre en évidence une image lacunaire intra cavitaire.

L'hystérographie était un moyen de détection des cancers de l'endomètre chez les patientes qui avaient des métrorragies, mais elle a des faux positifs (164).

Elle est en voie d'abandon en raison de ses limites et son caractère invasif.

d- L'hystérocopie

Réalisée chez une patiente. Elle a mis en évidence une tumeur intra utérine.

Deux études ont évalués les performances diagnostiques de cet examen : TORREJON (165) a trouvé une sensibilité à 100% et HALLER (166) a obtenu une sensibilité de 95,3% et une spécificité de 93,3%.

Dans notre série, l'hystérographie et/ou l'hystérocopie ne sont pratiquées que chez deux patientes à cause du problème de disponibilité et de manque des moyens des patientes.

O CONNELL (167) a étudié la valeur de trois examens combinés dans la même séance : l'échographie, l'hystérocopie et la biopsie ambulatoire. La sensibilité est de 94% et la spécificité de 96%. L'association améliore la spécificité mais la sensibilité est la même.

e- Le curetage biopsique de l'endomètre

Dans notre série, quatre patientes ont bénéficié de cet examen et il a permis de faire le diagnostic de cancer de l'endomètre dans 100% des cas.

Le résultat de la biopsie a mis en évidence un adénocarcinome bien différencié dans 75% des cas et moyennement différencié dans 25% des cas.

Pour les autres patientes, le curetage biopsique de l'endomètre n'était pas pratiqué : une patiente avait un problème cardiaque avec risque d'anesthésie, une patiente était vierge, un cas où le diagnostic est fait par la biopsie d'un polype accouché par le col, et deux cas avaient un tableau clinique et échographique trompant (tumeur maligne de l'ovaire et fibrome en nécrobiose).

Le curetage biopsique de l'endomètre est un examen très ancien, toujours utilisé, il reste l'examen clef dans le diagnostic du cancer de l'endomètre. Son taux de faux négatif est faible, la sensibilité évaluée par ZORLU (168) est de 95%.

Cette exploration peut être couplée à l'hystérocopie. On peut obtenir ainsi un véritable curetage orienté vers une lésion suspecte vue à l'hystérocopie (169, 170).

2-2- Bilan d'extension

a- Locorégional

Un cas d'infiltration myométriale est mis en évidence par l'échographie endovaginale.

Une biopsie du col est réalisée chez deux patientes. Elle a permis de mettre en évidence une extension au col d'un adénocarcinome dans un cas, et elle a objectivé un condylome plan avec dysplasie légère dans l'autre cas.

Dans la littérature, plusieurs séries (171, 172) rapportent la présence du HPV (Human Papilloma Virus) dans les adénocarcinomes endométriaux, mais il existe une controverse (173, 174, 175) sur la contribution du HPV dans le développement du cancer de l'endomètre.

Dans notre série, le bilan d'extension au col n'est pas systématique. La biopsie du col n'est pratiquée que chez les patientes qui ont une lésion suspecte à l'examen clinique.

Les autres examens complémentaires dans le cadre du bilan d'extension myométriale et du col (échographie vaginale, écho doppler, hystérocopie, TDM et IRM) ne sont pas de pratique courante chez nous du fait du manque des moyens des patientes, la sensibilité et la spécificité de ces examens ne sont pas à 100% avec nécessité d'un radiologiste expérimenté.

b- Extra pelvien et à distance

Ø *UIV*

Réalisée chez trois patientes et elle est révélée normale.

Ø *Echographie abdominale et radiographie pulmonaire*

Elles sont révélées normales chez toutes nos patientes.

Les autres examens paracliniques tels que la TDM et l'IRM ne sont pas réalisés en absence des signes d'appel.

3-3- Bilan préopératoire

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un bilan préopératoire comportant un bilan biologique (NFS, groupage, ionogramme, TP-TCK), une radiographie pulmonaire de face, ECG, et une consultation pré-anesthésique.

Ce bilan était normal chez toutes les patientes, et l'opérabilité était à 100% dans notre série.

4- Conduite thérapeutique

4-1- Traitement chirurgical

a- Technique chirurgicale

Dans notre série, la voie d'abord utilisée est la laparotomie médiane.

Dans la littérature, la laparotomie médiane reste la voie d'abord de référence surtout pour les stades avancés III et IV, cependant, la voie vaginale et coelioscopique (176, 177, 178) peut être intéressante dans certaines situations.

L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est effectuée chez sept de nos patientes soit 77,7% ; sauf pour une patiente où l'annexectomie était unilatérale (patiente avec tableau clinique trompeur évoquant un fibrome en nécrobiose septique et dont l'anapath est revenu en faveur d'un adénocarcinome endométrial). On note également un cas d'une patiente qui a bénéficié, en plus de l'hystérectomie et l'annexectomie bilatérale, d'une omentectomie et une résection d'un bourgeon tumorale au niveau rectal avec iléostomie (patiente opérée pour suspicion d'une tumeur maligne de l'ovaire).

La colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est réalisée dans 22,2% des cas, chez deux patientes qui avaient une extension tumorale au col confirmée par la biopsie. Cependant, quatre cas d'infiltration du col sont passés inaperçu (2 cas méconnue à l'examen clinique et 2 cas de patientes vierges) et la colpectomie n'est pas réalisée ce qui expose à un risque accru de récurrences locorégionales et impose une thérapeutique adjuvante plus agressive ; d'où la nécessité de restaurer systématiquement un bilan d'extension au col.

L'extension de l'hystérectomie est un facteur important de morbidité opératoire (205). En pratique, l'hystérectomie élargie est inutile au stade I ou IIA en

raison de l'absence constante d'invasion des paramètres et donc l'absence du bénéfice thérapeutique. Le traitement local du cancer de l'endomètre au stade I est l'hystérectomie totale simple avec annexectomie bilatérale. Au stade IIA, l'obtention d'une marge tumorale suffisante justifie une colpectomie du tiers supérieur. Au stade IIB, l'analogie avec le cancer du col utérin implique d'ajouter une marge latérale sous forme d'une hystérectomie élargie. Au stade III, par analogie avec le cancer de l'ovaire, l'association d'une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, d'une omentectomie, d'un curage ganglionnaire et l'exérèse maximale des lésions péritonéales est indiquée. Il existe de très rares indications d'exentération de certains stades IV. Pour les cas mal stadifiées (patientes chez lesquelles le diagnostic de cancer de l'endomètre a été fait sur une pièce d'hystérectomie pour lésion bénigne), la restadification, si elle n'induit pas de risque chirurgical excessif, peut être envisagée ; elle est idéalement réalisée par coelioscopie qui permet de compléter au besoin l'annexectomie, le bilan péritonéal et le bilan ganglionnaire.

Le curage ganglionnaire iliaque externe bilatéral n'est pratiqué que dans 44,4% des cas et surtout pour les patientes qui ont une atteinte du col confirmée en préopératoire. Pour les autres patientes, il n'est pas réalisé en rapport probablement avec le risque d'anesthésie et les difficultés opératoires (patientes âgées, obèses et le plus souvent tarées).

Le curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique est discuté dans le stade I et II, et recommandés dans les stades III et IV pour les ganglions macroscopiquement envahis (157).

b- Les suites post opératoires immédiates

Elles sont marquées chez une patiente par l'installation d'un syndrome subocclusif à J3 du post opératoire spontanément résolutif sous traitement symptomatique.

Pour le reste des patientes, elles étaient simples avec une durée d'hospitalisation post opératoire moyenne de 14 jours et des extrêmes de 6 et 27 jours.

c- Le compte rendu d'anatomie pathologie

Le type histologique retrouvé est le carcinome endométriode dans 100% des cas, avec une variété d'adénoacanthome dans 22,2% des cas.

L'infiltration myométriale était superficielle dans 44,4% des cas et profonde dans 55,5% des cas.

Pour le grade histologique, on note 66.6% de grade 1, 33.3% de grade 2, absence de grade 3.

Les stades tumorales retrouvés selon la classification de la FIGO est 44,4% pour le stade I, 44,4% pour le stade II, et 11,1% pour le stade IV (voir tableau 4).

Tableau 4 : les différents stades tumoraux dans notre série

Stade tumoral	Nombre des patientes	Pourcentage %
Stade I	4	44,4
Stade II	4	44,4
Stade III	0	0
Stade IV	1	11,1

Dans notre série, on note que les stades I et II sont les plus représentés ce qui constitue un facteur de bon pronostic et concorde avec les données de la littérature qui rapportent que le carcinome endométrioïde se présente à des stades plus précoces que les autres types histologiques notamment CPSU et CCC avec des taux de survie à cinq ans qui sont meilleurs (Voir tableau 5).

Tableau 5 : Endometrial Carcinoma:

Stages at Presentation and 5-Year Survival Rates (179)

Endometrioid	UPSC/CC
Present at earlier stage	Présent more advanced stage
Stage I : 73%	Stage I : 54%
Stage II : 11%	Stage II : 8%
Stage III : 13%	Stage III : 22%
Stage IV : 3%	Stage IV : 16%
Survival rates	Survival rates
Stage I : 85%–90%	Stage I : 60%
Stage : II 70%	Stage II : 50%
Stage III : 40%–50%	Stage III : 20%
Stage IV : 15%–20%	Stage IV : 5%–10%

4-2- Traitement complémentaire

Selon la société française d'oncologie gynécologique (157) le traitement complémentaire du cancer de l'endomètre sera adapté aux facteurs pronostiques :

Ø Stade IA grade 1 et 2 : surveillance

Ø Tumeurs IA grade 3 ou localisés près du col ou atteignant toute la cavité utérine : curiethérapie vaginale.

Ø Stade IB grade 1 et 2 : curiethérapie vaginale ou simple surveillance.

Ø Stade IB grade 3, stade IC quelque soit le grade : radiothérapie externe pelvienne +/- curiethérapie de surimpression

Ou curiethérapie vaginale.

Ø Stade II prouvé en préopératoire : radiothérapie externe + curiethérapie utéro vaginale préopératoire ou curiethérapie utéro vaginale seule.

Ø Stade IIA après chirurgie :

- < 50% de l'invasion myométriale ou grade 1 ou 2 :

curiethérapie vaginale

- ≥ 50% ou grade 3 : radiothérapie externe avec curiethérapie de surimpression.

Ø Stade IIB après chirurgie : radiothérapie externe pelvienne + curiethérapie de surimpression.

Ø Stade IIIA avec atteinte annexielle isolée ou cytologie péritonéale positive isolée : radiothérapie externe pelvienne.

Ø Stade IIIA avec atteinte de plusieurs sites extra utérins : radiothérapie abdomino pelvienne ou traitement médical

Ø Stade IIIB avec atteinte vaginale : radiothérapie externe pelvienne postopératoire avec curiethérapie si possible.

Ø Stade IIIC : avec atteinte ganglionnaire pelvienne : radiothérapie externe pelvienne +/- curiethérapie de surimpression.

Ø Stade IIIC avec atteinte ganglionnaire lombo-aortique : radiothérapie externe étendue accompagné ou non de curiethérapie.

Ø Stade IV : traitement palliative : radiothérapie externe +/- curiethérapie +/- traitement médical

Dans notre série, la radiothérapie préopératoire n'a pu être réalisée pour les patientes stade II à cause de l'indisponibilité du centre d'oncologie sur place avec risque, pour ces patientes, d'extension tumorale en attendant le traitement néo adjuvant. La chirurgie première était la règle, puis toutes les patientes ont été adressées à l'INO et elles sont, malheureusement, perdu de vue

5- Evolution

On note, l'apparition d'une récurrence vaginale après une année, chez une patiente qui était stade IB grade 1, confirmée par le frottis du fond vaginal et la biopsie. La patiente a été adressée à l'INO puis, elle est perdue de vue.

Pour le reste de nos patientes, on n'a pas de suivie, elles sont tous perdues de vue.

A l'institut national d'oncologie de Rabat (158), on note des taux de récurrences locorégionales de 15% pour les stades I, et 25% pour les stades II.

Dans la littérature, le taux de récurrences vaginales semble être réduit par la radiothérapie préopératoire ou adjuvante : REDDY et al (180) ce taux est réduit de 7,4 à 1,2% pour les patientes stade I, SALAZAR et al (181) le taux est réduit de 11% à 0% pour les stades I et II, MORROW et al (133) le taux est réduit de 18 à 7% pour les stades I et II.

Le traitement des récurrences du cancer de l'endomètre repose essentiellement sur la radiothérapie externe et/ou la curiethérapie pour les récurrences locales avec des taux de survie de 43 à 70% à 5-8 ans (182, 183,184). Les indications de résection chirurgicale des récurrences pelviennes sont très rares et proposées à des cas très sélectionnés avec des taux de survie à 5 ans de 14 à 56% (185, 186, 187)

Chapitre IV : Conclusion

Le cancer de l'endomètre est le 4^{ème} plus fréquent des cancers gynécologiques chez la femme après le cancer du sein, du col utérin, et de l'ovaire.

C'est un cancer essentiellement de la femme âgée avec âge moyen de survenue plus jeune au Maroc 54-56 ans contre 63 ans.

Les métrorragies post ménopausique constituent la circonstance de découverte la plus fréquente.

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

Le traitement de base du cancer de l'endomètre reste chirurgical. L'analyse de la pièce opératoire permet de déterminer la stadification et les facteurs pronostiques du cancer, et oriente ainsi la stratégie thérapeutique complémentaire (radiothérapie externe et/ou curiethérapie) afin de réduire le risque de récives locorégionales. La chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être des adjuvants utiles dans les formes évoluées.

La prévention passe par le diagnostic précoce et surtout le dépistage orienté chez les patientes à haut risque du développement du cancer de l'endomètre, notamment celles qui présentent des hyperplasies endométriales atypiques.

Chapitre V : Résumé

Dans ce travail, on rapporte les résultats de notre étude rétrospective effectuée au service de gynéco-obstétrique de CHU Hassan II de Fès.

Neuf cas de cancer de l'endomètre ont été colligés durant une période de 5 ans (entre 2004 et 2008), ce qui correspond à 1.9% de l'ensemble des cancers gynécologiques.

Il s'agit essentiellement du cancer de la femme âgée. L'âge moyen de nos patientes est 54 ans, et 55.5% de ces patientes sont ménopausées.

L'étude des antécédents à la recherche des facteurs de risque a montré : 2 cas d'obésité et 2 cas de cancer de sein.

Les métrorragies constituent le mode de révélation clinique chez toutes les patientes, associées parfois, à des douleurs pelviennes et/ou des leucorrhées.

Le curetage biopsique de l'endomètre, réalisé chez quatre patientes, a permis de faire le diagnostic dans 100%.

L'adénocarcinome endométriode est le type histologique rencontré chez toutes nos patientes avec prédominance des stades I et II à un taux de 88.8% contre 11.1% pour le stade IV.

Le traitement initial de base est la chirurgie réalisée chez toutes les patientes (hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale dans 77,7%) et le curage ganglionnaire iliaque externe est pratiqué dans 44.4% des cas.

Pour le traitement adjuvant, toutes nos patientes ont été adressées à l'institut national d'oncologie puis elles sont perdues de vue ce qui nous a empêché d'étudier le suivie de ces patientes.

Enfin, le pronostic du cancer de l'endomètre reste meilleur si le diagnostic est fait à des stades précoces, d'où l'intérêt d'une sensibilisation des femmes sur les risques et les symptômes du cancer de l'endomètre, notamment les saignements post ménopausiques qui présentent un véritable signal d'alarme.

Abstract

In this work, we reported the results of our retrospective study conducted at the service of gynecology and obstetrics of CHU Hassan II of Fez.

Nine cases of endometrial cancer were collected during a period of 5 years (between 2004 and 2008), which corresponded to 1.9% of all gynecological cancers.

This is essentially about older women cancer. The average age of our patients is 54 years. 55.5% of these patients are postmenopausal.

While investigating risk factors that there were 2 cases of obesity and 2 cases of breast cancer.

The bleeding is the clinical mode which is revealed in all patients, sometimes associated to pelvic pain and / or vaginal discharge.

Curettage of the endometrial biopsy, performed in four patients, showed the diagnosis was positive in all cases.

The endometrioid adenocarcinoma is the histological type seen in our patients with a predominance of stage I and II at a rate of 88.8% against 11.1% for stage IV. The initial basis treatment is the surgery performed in all patients (total hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy in 77.7%) and external iliac lymph node dissection was performed in 44.4% of cases.

For adjuvant treatment, all patients were sent to the National Institute of Oncology but then they disappeared which has prevented us from pursuing our investigation on these patients.

Finally, the prognosis of endometrial cancer is still better if the diagnosis is made at earlier stages. Hence the interest of raising awareness of women about the risks and symptoms of endometrial cancer, including post menopausal bleeding which are a real alarm signal.

د

ننقل في هذا العمل نتائج دراستنا الاسترجاعية، التي أجريت في قسم أمراض النساء و الولادة بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس.

تم رصد تسع حالات من سرطان الرحم خلال مدة خمس سنوات (ما بين 2004 \ 2008) أي ما يمثل نسبة 1,9% من مجموع الحالات السرطانية عند النساء.

يتعلق الأمر خصوصا بسرطان المرأة المسنة ، حيث أن معدل سن مريضاتنا هو 54 سنة، 55,5% منهن يُسن من المحيض.

و عند البحث عن العوامل التي يحتمل معها الاصابة بسرطان الرحم، وجدنا حالتين من السمنة وحالتين من سرطان الثدي.

أما العلامة البارزة التي كشفت عن المرض في جميع الحالات فهي النزيف الذي قد يكون مصحوبا في بعض الأحيان بآلام حوضية أو بثر أبيض.

و لقد مكن الكشط الخزعي للرحم، الذي أجري لأربع حالات، من تشخيص سرطان الرحم في جميع هذه الحالات.

القرن الغدي هو النوع النسجي الذي وجد في جميع الحالات، أما النسبة للترتيب المرحلي فتعد المرحلتين الأولى و الثانية هي السائدة بنسبة 88,88% مقابل 11,1% بالنسبة للمرحلة الرابعة.

تعتبر الجراحة هي العلاج الرئيسي الذي تم إجراؤه لجميع مريضاتنا (الاستئصال الكامل للرحم مع استئصال المبيضين بنسبة 77,77%)

ولقد أنجز التجريف العقدي الحرقفي الخارجي بنسبة 44,4%.

و من أجل العلاج التكميلي، تم إرسال جميع المريضات إلى المعهد الوطني لعلم الأورام، لكنهن اختلفوا عن الأنظار بعد ذلك، الشيء الذي حال دون تتبع هؤلاء المريضات.

و ختاماً يبقى التنبؤ بالنجاح كبيرا إذا تم تشخيص المرض في المراحل الأولى لتطوره، و من هنا تكتسي توعية النساء بمخاطر و علامات الاصابة بسرطان الرحم، أهمية كبرى، و بالخصوص النزيف في مرحلة سن اليأس الذي يعتبر بمثابة علامة إنذار.

Bibliographie

- 1- Tortolero-Luna G, Mitchel MF The epidemiology of endometrial cancer. Clin Consult Obstet Gynecol 1993 ; 5 :87-94
- 2- Rose PG Endometrial carcinoma. N Engl J Med 1996 ; 335 :640-649

- 3- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 1996 ; 46 :5-27
- 4- Jamin C. Hormonothérapie substitutive et cancer de l'endomètre : données épidémiologiques. In : stéroïdes, ménopause et endomètre. Paris : Elsevier. 1994 :59-70
- 5- Schonteeld D Determinants of black / white survival differences among women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 151-153
- 6- Kosary CL, Rles LA, Miller BA, Hankey BF, Harras A, Edwards BK. SEER cancer statistics review. 1973-1992 : Tables and graphs. Bethesda : National cancer institute, 1995 : 171-181
- 7- Giudice L. C., Lamson G., Rosenfeld R. G., Irwin J. C. Insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF binding proteins in human endometrium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 626 : 295-307, 1991
- 8- Murphy L. J., Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1 : regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr. Rev.*, 11 : 443-453, 1990
- 9- Kitawaki J., Yamamoto T., Okada H. Induction of estradiol dehydrogenase activity in human uterine endometrium by synthetic steroids. *J. Endocrinol. Investig.*, 11 : 351-354, 1998
- 10- Clarke C. L., Adams J. B., Wren B. G. Induction of estrogen sulfotransferase in the human endometrium by progesterone organ culture. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55 : 70-75, 1982
- 11- Bell S. C., Jackson J. A., Ashmore J., Zhu H. H., Tseng L. Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 synthesis and secretion by progestin and relaxin in long term cultures of human endometrial stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 72 : 1014-1024, 1991
- 12- Ziel HK, Finke W. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N. Engl. J. Med.* 1975, 293 : 1167-70

- 13- Pike M. C., Ross R. K. Progestins and menopause, epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer. *Steroids*, 65 : 659-664, 2000
- 14- Judd H. L., Davidson B.J., Frumar A. M., Shamonki I. M., Lagasse L.D., Ballon S. C. Serum androgens and estrogens in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136 : 859-871, 1980
- 15- Falsetti L., Omodei U., Dordoni D., Scagliola P., Turla R., Zotti L., Archetti L. Profiles and endocrine correlations in endometrial carcinoma. *Eur. J. Gynecol. Oncol.*, 4 : 30-34, 1983
- 16- Bonney R. C., Scanlon M. J., Jones D. L., Reed M. J., Anderson M. C., James V. H. The relationship between oestradiol metabolism and adrenal steroids in the endometrium of postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 22 : 953-961
- 17- Wild S., Pierpoint T., Jacobs H., McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome : results of a 31 year follow-up study. *Hum. Fertil. (Camb.)*, 3 : 101-105, 2000.
- 18- Shoff S.M., Newcomb P. A. Diabetes. Body size. And risk of endometrial cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 148 : 234-240, 1998
- 19- Thissen J. P., Ketelslegers J.M., Underwood L. E. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr. Rev.*, 15 : 80-101, 1994
- 20- Harris J, Lippman M, Morrow M, Hellman S : *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996
- 21- De Vita V, Hellman S, Rosenberg S : *Cancer : principles and practice of oncology*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993
- 22- Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney E, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 1654-62
- 23- Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, Dorr FA, Kramer BS. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991 ; 83 : 1450-9

- 24- Cutis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni JF Jr. Risk of malignant mixed Mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2004 ; 96 : 70-4
- 25- Jordan V. C. Tamoxifen and endometrial cancer. *Lancet*. 1989 ; 733-734
- 26- Pons J. Y., Rigonnot L : hyperplasie de l'endomètre chez les patientes ménopausées traitées par le tamoxifène pour cancer mammaire. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1988 ; 17 :11-20
- 27- Bergman L, Beelen ML, Galee MPW, hollema H, Benradt J, Van leeuwen FE, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* 2000 ; 356 : 881-7
- 28- Anthony J.Swerdlow, Michael E. Jones. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer. *Journal of the National Cancer inst*, vol.97.2005 ; 375
- 29- Fischer B., Costantino J. P., Redmond C. K. et al. Endometrial carcinoma in tamoxifen treated breast cancer patients : findings from the national surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14.J. *Natl Cancer Inst*, 1994 ; 86 : 527-537
- 30- Fornander T., Hellstrom A. C., Moberger B. Descriptive clinico-pathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. *J. Natl cancer inst*. 1993 ; 85 : 1805
- 31- Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstetrics & Gynecology* 1991 ; 78(1) : 63-9
- 32- Backer W. The molecular biology of endometrial adenocarcinoma. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1993 ; 5 : 95-99
- 33- Rogers J, Mitchell GW. The relation of adiposity to menstrual disturbances. *N Engl J Med* 1952 ; 247 : 53-5
- 34- Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between « unopposed » oestrogens and endometrial mitotic rate : its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988 ; 57 : 205-12

- 35- Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 473-9
- 36- Anderson DC. Sex hormon binding globulin. *Clin Endocrinol* 1974 ; 6 : 69-72
- 37- Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, et al. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women : early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 6828-31
- 38- Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE, et al. Endometrial cancer, adiposity, and body fat distribution. *Cancer Res* 1991 ; 51 : 568-72
- 39- Boyapati SM, Shu XO, Gao YT, et al. Correlation of blood sex steroid hormones with body size, body fat distribution, and other known risk factors for breast cancer in post- menopausal Chinese women. *Cancer Causes Contol* 2004 ; 15 : 305-11
- 40- Grigsby PW, Perez CA, KutenA, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer : results of adjuvant irradiation and patterns of failure. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21(2) : 379-85
- 41- Parazzini. F, LA. Vecchia C, Boccioloni Frances- Chi. S. The epidemiology of endometrial cancer *Gynecol. Oncol.* 1991 ; 41 :1-16
- 42- Grimshaw RN, Tupper WC, Fraser RC, Tompkins MG, Jeffrey JE. Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36(1) : 97-100
- 43- Vuento MH, Maatela JL, Tyrkko JE, Laippala PJ, Gronross M, Salmi TA. A. Longitudinal study of screening for endometrial cancer by endometrial biopsy in diabetic females. *Int. Gynecol Cancer* 1995 ; 5 : 390-395
- 44- Barbone E, Austin H, Partridge EF. Diet and endometrial cancer : a case-control study. *Am J Epidemiol* 1993 ; 137 : 393-403
- 45- Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Levi F, Parazzini F, Intake OD, Selected micronutrients and the risk of endometrial carcinoma cancer. *American Cancer Society*, 1996

- 46- Levi F, La Venicchia C, Negri E, Franceschi S. Selected physical activities and the risk of the endometrial cancer. *Br J Cancer* 1993 ; 67 : 846-851
- 47- Smith RA, Von Eschenbach AC, Wender R, et al. American cancer society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2001 ; 51 : 38-75
- 48- Nollomont-Lambert JC, Lambotte R. Dépistage et diagnostic des hyperplasies atypiques et adénocarcinomes de l'endomètre par cytologie. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)* 1988 ; 17 : 733-6
- 49- Haour P, Conti C, Lioras J. Intérêt de la cytologie dans la détection des cancers de l'endomètre. In : *L'endomètre*. Paris : Masson, 1977 ; 97-107
- 50- Leroy Brasmet, Leroy JL, Delecour m. diagnostic précoce du cancer de l'endomètre et ses précurseurs : clinique et imageries. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)* 1988 ; 17 : 727-32
- 51- Karisson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. A nordic multicenter study. *J. Obstet. Gynecol.* 1995 ; 172 : 1488-1494
- 52- Osmer R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. *Lancet* 1990 ; 335 : 1569-1571
- 53- Hanna JH, Brady WK, Hill JM, Philips GL. Detection of postmenopausal women at risk for endometrial carcinoma by a progesterone challenge test. *Am. J. gynecol.Obstet* 1983 ; 147 : 872-5
- 54- DE. Brux J. *Histopathologie gynécologique*. Ed Masson 1971 ; 1 :257-267
- 55- A. Lahlaidi. *Anatomie topographique*. Volume II
- 56- H. Rouviere. *Anatomie humaine. Descriptive et Topographique*. Tome II
- 57- Kurman RJ, Kaminski F, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of « untreated » hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985 ; 56 : 403-412
- 58- Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mappingto direct selective pelvic and paraaortic

- lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer : results of pilot study. *Gynecol. Oncol* 1996 ; 62 : 169-173
- 59- Scotto V, Cervigini M, Mazzon I, Vittori G, Bertollini R, Sbiroli C. Analysis prognostic factors of endometrial carcinoma. A retrospective study of 144 patients. *European Journal of Gynecological Oncology* 1992 ; 13 : 69-73
- 60- Larson DM, Johnson KK. Pelvic and paraortic lymphadenectomy for surgical staging of high-risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1993 ; 51(3) : 354-8
- 61- Tornos C, Silva EG. Pathology and grading of endometrial adenocarcinoma. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1993 ; 5 : 87-94
- 62- Abeler V, Vergote IB, Kjorstad KE, Trope CG. Clear cell carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1996 ; 78 : 1740-1747
- 63- International Federation of gynecologists and obstetricians. Uterine Corpus cancer staging. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;28:189-93
- 64- Philippe E, Rivasi F, Charpin C. Les carcinomes de l'endomètre : diaporama des grades histologiques et des stades myométriaux. *Gynecol Int* 1996 ; 1 : 7-13
- 65- Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. Endometrial adenocarcinoma with clinical evidence of cervical involvement: accuracy of diagnostic procedures. Clinical course and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 61-66
- 66- Yura Y, Tauchi K, Koshyama M, Konishi I, Yura S, Mori T, et al. Parametrial involvement in endometrial carcinomas: its incidence and correlation with other histological parameters. *Gynecol Oncol* 1996; 63:114- 119
- 67- Pilleron JP, Lefranc JP, Durant JC. Adénocarcinome de l'endomètre. Bilan anatomopathologique. *Chirurgie* 1985 ; III : 93-103
- 68- Classification and staging of gynecologic malignancies. ACOG Technical Bulletin Number 155- May 1991. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 38(4): 319-23
- 69- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson E. World Health organization, editor/ International histological Classifications of Tumours.

Histological typing of female genital tract tumours. Second edition rev.ed.
Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1994

- 70- Boyd J. Molecular Biology in the clinicopathologic assessment of endometrial carcinoma subtypes. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 163-165
- 71- Nielson AL, Nyholm HC. The combination of p53 age predict cancer specific death in advanced stage (FIGO Ic- IV) of endometrial carcinoma of endometrioid type. An immunohistochemical examination of growth fraction: Ki-67, MIB-1 and PC10; upressor oncogene protein: p53; oncogene protein: p185 and age, hormone treatment, stage and histologic grade. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70: 79-85
- 72- Kohler MF, Berchuck A, Davidoff AM, et al. Overexpression and mutations of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52: 1622-1627
- 73- Pisani AL, Barbuto DA, Chen D, Ramos L, Lagasse LD, Karian BY HER-2/neu, p53 and DNA analyses as prognosticators for survival in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 729-734
- 74- Morrow CP. Endometrial carcinoma stage I and II: is surgery adequate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6(3): 365-6
- 75- Cohen J, Debrux J, Ghambier R, Pellerin M, Volette C. La cytologie endométriale par grattage. Etude comparative de 4 instruments. *Gynécologie* 1983 ; 33, 5 : 401-4
- 76- Anderson B, Machant DJ, Munzenrider JE, et Coll. Routine non invasive hystero-graphy inthe evaluation and treatmentof endometrial cacinoma. *Gynecol Oncol.* 1976; 4: 354-367
- 77- Musset R, Netter A, Poitout PH, Rioux JE. Précis d'hystérogaphie – Editions Laval. Edit. Québec 1977
- 78- Kremer C, Barik S, Duffy S. Flexible outpatient hysteroscopy without anaesthesia: a safe, successful and well tolerated procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 672-6.

79- Wildrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1327-34.

80- Mergui JL, Salat, Baroux J. Intérêt de l'hystérocopie dans les adénocarcinomes de l'endomètre. *Gynécologie* 1986 ; 37 :46- 9

81- Rudigoz RC, Sergeant PH, Isoart L, Salle B. Echographie et détection précoce du cancer de l'endomètre. *Contracept Fertil Sex* 1997 ; 25 : 21-26

82-Mitri FF, Andronikou AD, Perpinyal S, Hofmeyr GJ, Sonnendecker EW. A clinical comparison of sonographic hydrotubation and hysterosalpingography. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 1031-6.

83- Kurjak A, Kupesic S. Transvaginal color doppler and pelvic tumor vascularity : lessons learned and future challenges. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 ; 6 : 145-159

84- Aboulaflia O, Triest WE, Sherer DM, Hansen C, Ghezzi F. Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 479-485

85- Doering DL. Preoperative and intraoperative assessment of depth of myometrial invasion. *Clin Consult Obstetrics & Gynecology* 1993 ; 5 : 108-116

86- Teefy SA, Stahi JA, Middleton WD, Huettner PC, Bernhard LM, Brown JJ, et al. Local staging of endometrial carcinoma : comparison of transvaginal and

- intraoperative sonography and gross visual inspection. *AJR Am J Roentgenol* 1996 ; 166 (3) : 547-52
- 87- Inoue Y, Obata K, Ohmura G, Doh K, Yoshioka T, et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996 ; 78 : 1447-1451
- 88- Artner A, Bosze P, Gonda G. The value of ultrasound in préoperative assessment of the myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 147-151
- 89- Buthiau d, Antoine E, Gozy M, Khayat D, Dargent D. Cancer de l'endomètre : progrès dans l'évaluation de l'extension loco-régionale par l'imagerie. *Contracept Fertil Sex* 1996 ; 24 : 737-761
- 90- Ito K, Matsumoto T, Nakada T, Nakanishi T, Fujita N, Yamashita H. Assessing myometrial invasion by endometrial carcinoma with dynamic MRI. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1994 ; 18 (1) : 77-86
- 91- Tsuda H, Murata K, Kawabata m, Yamamoto K. Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial cancer by MR imaging and intrauterine ultrasonography with high frequency probe : preliminary study. *Journal and ultrasound in Medicine* 1997 ; 16(8) : 545-8
- 92- Gabrielli S, Marbini A, Bevini M, Linsalata I, Falco P, Milano V, et al. transvaginal sonography vs. Hysteroscopy in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1996 ; 7 (6) : 443-6
- 93- Hricak H, Stern JL, Fisher MR, Shapeero LG, Winkler ML, Lacey CG. Endometrial carcinoma staging by MR imaging. *Radiology* 1987 ; 162(2) : 297-305
- 94- Takahashi S, Murakami T, Narumi Y, Qkurachi H, Tsuda K, Kim T, et al. Preoperative staging of endometrial carcinoma : diagnostic effect of T2-weighted fast spin echo MR imaging. *Radiology* 1998 ; 206(2) : 539-47

- 95- Varpula MJ, Klemi PJ. Staging of uterine endometrial carcinoma with ultra-low field (0.02 T) MRI : a comparative study with CT. *J Comput Assist Tomogr* 1993 ; 17(4) : 641-7
- 96- Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1997. 278(13) : 1096-101
- 97- Hakala A, Kasinski BM, Stanley ER, Kohorn EL, Puistola U, Risteli J, et al. Macrophage colony-stimulating factor 1, a clinically useful tumor marker in endometrial adenocarcinoma : comparison with CA125 and aminoterminal propeptide of type III procollagen. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1995 ; 173(1) : 112-9
- 98- Sato K, Mizuuchi H, Mori Y, Okamura N, Kudo R. Usefulness of CA125 determination in the diagnosis of lymph node metastasis in postmenopausal uterine endometrial carcinoma. *Acta Obstetrica et gynaecologica Japonica* 1994 ; 46(4) : 331-6
- 99- Olt G, Soper J, Ramakrishnan S, Xu F, Berchuck A, Clarke-Pearson D, et al. Preoperative evaluation of macrophage colony-stimulating factor levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174(4) : 1316-9
- 100- Scambia G, Catozzi L, Benedetti-Pacini, Ferrandina G, Battaglia F, Giovannini G, et al. Expression of ras p21 oncoprotein in normal and neoplastic human endometrium. *Gynecologic Oncology* 1993 ; 50(3) : 339-46
- 101- Piana L, Boubli L, Boyer A, Bouclier S, Jacqueme B, Conte M. Role of surgery in the strategy of primary local and regional treatment of stage I and II cancer of endometrium. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1986 ; 15(3) : 347-54
- 102- Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 1983 ; 51(9) : 1705-9

- 103- Kadar N. Routine use of extended field irradiation in early stage, poor prognosis endometrial and cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992 ; 47(2) : 276-7
- 104- Potter ME. The CA125 antigen in patients with endometrial carcinoma. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1993 ; 5 : 141-145
- 105- Descamps P, Calais G, Jourdain O, Chapet S, Gillard PH, Menvoula C, Body G, et al. Cancer de l'endomètre : valeur des facteurs pronostiques. *J Obstet Gynecol* 1993 ; 1 : 413-421
- 106- Nordstrom B, Bergstrom R, Strang P. Prognostic index models in stage I and II endometrial carcinoma. *Anticancer Research* 1998 ; 18(5B) : 3717-24
- 107- Boente MP, Yordan ELJ, Miintosh DG, Grendys ECJ, Orandi YA, Davies S, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993 ; 51(3) : 316-22
- 108- Deligdisch L. When cancer of the endometrium is not a good cancer. *Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique* 1990 ; 85(10) : 513-6
- 109- Chen Q, DE LA Rochefordiere A, Mouret-Fortume E, Durand JC, Clough K, Asselain B, et al. Prognostic factors in endometrial cancer : apropos of 206 cases treated at the curie institue. *Bull Cancer* 1995 ; 82(9) : 717-23
- 110- Nordal RR, Kritensen GB, Kaern J, Stenwig AE, Petterson EO, Trope, et al. The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcoma. *Gynecologic oncology* 1996 ; 62(2) : 254-9
- 111- Platz CE, Benda JA. Female genital tract cancer. *Cancer* 1995 ; 75 : 270-294

- 112- Massig, Savino L, Susini T. Vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1996, 174: 1320-1326
- 113- Geisler JP, Geisler HE, Melton ME, Wiemann MC. What staging surgery should be performed on patients with uterine papillary serous carcinoma?. *Gynecol Oncol* 1999; 74(3):465-7
- 114- Orr JWJ, Orr PF, Taylor PT. Surgical staging endometrial cancer. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 1996; 39(3): 656-68
- 115- Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(9): 640-9
- 116- Lin HH, Chen CD, Chen CK, Chen CL, Chow SN, Huang SC. Is total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy adequate for new FIGO stage I endometrial carcinoma? *British Journal of Obstetrics & Gynecology* 1995; 102(2): 148-52
- 117- Aalders JG, Neijit JP. Aspects of surgery in ovarian and endometrial carcinoma. *European Journal of cancer* 1993; 29 A (4): 624-8
- 118- Peters WA, Andersen WA, Thornton WN, Morley GW. The selective use of vaginal hysterectomy in the management of adenocarcinoma of the endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 146, 3, 385-9
- 119- Vecchia C, Franceschi S, Parazzini F, Colombo F, Liberati A, Mangioni C. Ten year survival in 290 patients with endometrial cancer: prognostic factors and therapeutic approach. *Br J. Obstet Gynecol* 1983; 90: 654-61.
- 120- Childers JM. Operative laparoscopy in gynecological oncology. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1994; 8 (4): 831-49.

- 121- Boike G, Lurain JR, Bruke JA. A comparison of laparoscopic management of endometrial cancer with traditional laparotomy. *Gynecol Oncol* 1994; 52: (Abstract 105)
- 122- Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Place of coeliosurgery in the extensive diagnosis of gynecologic cancers. *Annales de chirurgie* 1994; 48 (10): 930-5.
- 123- Kadar N. Laparoscopic pelvic and aortic lymphadénectomie. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9 (4): 651-73.
- 124- Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, Matonti G, Capelli A, Mancuso S. Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies. *Obstst Gynecol* 1992; 79 (4): 498-502.
- 125- Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 55 (2):229-33.
- 126- Childers JM, Hatch KD, Tran AN, Surwit EA. Laparoscopic para- aortic lymphadénectomie in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (5): 741-7.
- 127- Body G, Lancs J, Magnin G. Les complications de la chirurgie gynécologique pour cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1986 ; 15 : 482-91.
- 128- Arduino S, Leo L, Febo G, Tessarolo M, Wierdis T, Lanza A. Complications of pelvic and para-aortic lymphadénectomie in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1997; 18 (3): 208-10.
- 129- Travagli JP, Roche A, Castaigne D, Michel G. Les complications urinaires du traitement des cancers gynécologiques. In : *Anesthésie et réanimation en gynécologie et obstétrique*. Paris : Maloine, 1994 : 217-226.

- 130- Jean-Paul le Bourgeois, Jean Chavaudra, François Eschwege. Radiothérapie Oncologique
- 131- Piver MS, Yazigi R, Blumenson L, Tsukada Y. A prospective trial comparing hysterectomy, hysterectomy plus vaginal radium, and uterine radium plus hysterectomy in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1979; 54(1): 85-9
- 132- Martinez AA, Weiner S, Podratz K et al. Improved outcome at 10 years for serous-papillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated by adjuvant high-dose whole abdomino- pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 537-546
- 133-Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65

- 134- Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC Study group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000 Apr 22; 355(9213): 1404-11 355(9213): 1404-11
- 135- Wolfson AH. The role of radiotherapy for high-risk endometrial cancer; *Semin Radiat Oncol* 2000 Jan; 10(1):15-22 2000; 10(1): 15-22.
- 136- Rouanet P, Dubois JB, Gely S, Pourquier H. Exclusive radiation therapy in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26 (2): 223-8
- 137- Pourquier H, Gely S, Dubois JB, Joyeux H, Solassol C, Pujol H. Endometrial carcinoma: a comparative analysis of the therapeutic results and causes of failure after treatment by radiation combined with surgery of radiation therapy alone. *Radiother Oncol* 1990; 17 (2): 115-22.
- 138- Greven KM. Tailoring radiation to the extent of disease for uterine-confined endometrial cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000 Jan; 10 (1): 29-35.
- 139- Covens A, Thomas G, Shaw P, Ackerman I, Osborne R, Lukka H, et al. A phase II study of leuprolide in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1): 126-9.
- 140- Lhomme C, Vennin V, Callet N, Lesimple T, Achard JL, Chauvergne J, et al. A multicenter phase II study with triptorelin (sustained-release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a French anticancer federation study. *Gynecol Oncol* 1999; 75(2): 187-93.
- 141- Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterine corpus. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 1993; 5 (1): 80-3.

- 142- Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol* 1989; 28(4): 561-6.
- 143- Vergote T, Kjaerstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64(5): 1011-6.
- 144- De Palo G, Mangioni C, Periti P, Del Vecchio M, Marubini E. Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormonotherapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 29A (8): 1133-40.
- 145- Vishnevsky AS, Bokhman Y, Loutfi G. Favourable influence of adjuvant hormonotherapy by oxyprogesterone caproate (OPC) and by its combination with tamoxifen on 5-year survival rate of surgical and combined treatment of primary endometrial carcinoma patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14 (2): 150-3.
- 146- Tate Tigpen J, Morrow CP, Blessing JA. Chemotherapy in advanced or recurrent endometrial carcinoma. GOG group studies. Bolla Racinet Vrousos ed, endometrial cancer 5th cancer res. Workshop Karger Basel 1986; 256-66.
- 147- Lissoni A, Gabriele A, Gorga G, Tumulo S, Landoni F, Mangioni C, et al. Cisplatin-epirubicin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1997 ; 8 (10): 969-72.
- 148- Teng N, Greer BE, Kapp D, Kavanagh J, Koh W. NCCN Practice Guidelines for endometrial carcinoma. 1999; National Comprehensive Cancer Network.

- 149- Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 36 (2): 166-71.
- 150- Podczaski E, Kaminski P, Gursi K, MacNeill C, Stryker JA, Singapuri K, et al. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992; 47(3): 323-7.
- 151- Owen P, Duncan ID. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer?. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 (7): 710-3.
- 152- Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995; 59(2): 221-5.
- 153- Shumsky AG, Brasher PM, Stuart GC, Nation JG. Risk-specific follow-up for endometrial carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1997; 65 (3): 379-82.
- 154- World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. *Washington*. 1997
- 155- Professeur Pierre Bernard. Les cancers de l'endomètre. Décembre 2002
- 156- Akila N. Viswanathan, MD, MPH, Barbara M. Buttin, MD, and Anne M. Kennedy, MD. Ovarian, Cervical, and Endometrial Cancer. *RadioGraphics* 2008;28:289-307
- 157- Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge chirurgicale des patientes atteintes de cancer de l'endomètre. *Bulletin du Cancer*. Volume 88, Numéro 2, 181-98, Février 2001

- 158- Najia Chtir. Thèse N°196/Rabat 1999
- 159- Prompeler HJ, Madjar H, Du Bois A, Lattermann U, Wilhelm C, Kommos F, et al. Transvaginal sonography of myometrial invasion depth in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ; 73 : 343-346
- 160- Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-sponsored consensus conference statement. *J Ultrasound Med* 2001;20(10):1025-1036
- 161- Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280(17):1510-1517.
- 162- Davis PC, O'Neill MJ, Yoder IC, Lee SI, Mueller PR. Sonohysterographic findings of endometrial and subendometrial conditions. *RadioGraphics* 2002;22(4):803-816
- 163- Davidson KG, Dubinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am* 2003; 41(4):769-780.
- 164- Salet-Lizee D, Gadonneix P, Van Den Akker M, Villet R. The reliability of study methods of the endometrium. A comparative study of 178 patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1993 ;22(6) : 593-9
- 165- Torrejon R, Fernandez-Alba JJ, Carnicer I, Martin A, Gastro C, Garcia-Cabanillas J, et al. The value of hysteroscopic exploration for abnormal uterine bleeding. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 1997 ; 4(4) :453-6

- 166- Haller H, Matejcic N, Rukavina B, Krasevic M, Rupcic S, Mozetic D. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1996 ; 54(2) : 155-9
- 167- O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding : a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 178(5) : 956-61
- 168- Zorlu CG, Cobanoglu O, Isik AZ, Kutluay L, Kuscu E. Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecologic & Obstetric investigation* 1994 ; 38(4) : 272-5
- 169- Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS. Does hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? *Gynecol Oncol.* 1998;68(1):4-7.
- 170- Litta P, Merlin F, Saccardi C, et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Maturitas.* 2005;50(2):117-23.
- 171- Fujita, M; Shroyer, KR; Markham, NE, et al. Association of human papillomavirus with malignant and premalignant lesions of the uterine endometrium. *Human Pathology.* 1995;26(6):650-658.
- 172- Zbroch, T; Knapp, P; Knapp, P. Human papillomavirus (HPV) infection in the pathology of the endometrium. Role of immunological activation in antiviral and antineoplastic defense. *Medycyna Wieku Rozwojowego.* 2002;6(1):43-55.

- 173- Lininger, RA; Wistuba, I; Gazdar, A; Koenig, C; Tavassoli, FA; Albores-Saavedra, J. Human papillomavirus type 16 is detected in transitional cell carcinomas and squamotransitional cell carcinomas of the cervix and endometrium. *Cancer*. 1998;83(3):521-527.
- 174- Kealy, WF; Annis, PG; Barry, JA; Hogan, JM. Adenoacanthoma of the endometrium: morphological changes induced by human papillomavirus. *Journal of Clinical Pathology*. 1990;43(7):554-559.
- 175- Brewster, WR; Monk, BJ; Burger, RA; Bergen, S; Wilczynski, SP. Does human papillomavirus have a role in cancers of the uterine corpus? *Gynecologic Oncology*. 1999;75(1):51-54.
- 176- Childers JM, Brzechffa PR, Hatch KD, Surwit EA. Laparoscopically assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993 ; 51(1) : 33-8
- 177- Bloss JD, Berman ML, Bloss LP, Buller RE. Use of vaginal hysterectomy for the management of stage I endometrial cancer in the medically compromised patient. *Gynecol Oncol* 1991 ; 40(1) : 74-7
- 178- Massi G, Savino L, Susini T. Vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1976 ; 124(4) : 1320-6
- 179- Dunton CJ, Balsara G, McFarland M, et al. Uterine papillary serous carcinoma: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1991;46(2):97-102.
- 180- Reddy S, Hendrickson FR. Pattern of recurrences in endometrial carcinoma and their management. *Radiology* 1979 ; 133 : 737-740

- 181- Salazar OM, Feldstein ML, Deppap EW, et al. Endometrial carcinoma : analysis of failures with special emphasis on the use of initial preoperative external pelvic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 ;2 : 1101-1107
- 182- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC. Survival after relapse in patients with endometrial cancer : results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 201-9.
- 183- Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1366-72.
- 184- Sears JD, Greven KM, Hoen HM, Randall ME. Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer* 1994 ; 74 : 1303-8.
- 185- Morris M, Alvarez RD, Kinney WK, Wilson TO. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gyn Oncol* 1996 ; 60 : 288-91.
- 186- Houvenaeghel G, Butarelli M, Gonzague L, Ronda I, Martino M, Delpero JR. Place de la chirurgie d'exérèse large des récurrences locales de cancer de l'endomètre. *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 117.
- 187- Campagnutta E, Giorda G, De Piero G, Sopracordevole F, Visentin MC, Martella L, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2004 ; 100 : 89-96.
- 188- Modan B., Ron E., Lerner G. L., Blumstein T., Menczer J., Rabinovici J., Oelsner G., Freedman L., Mashiach S., Lunenfeld B. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am. J. Epidemiol.*, 147 : 1038-1042, 1998.

- 189- Shu X.O., Brinton L.A., Zheng W., Gao Y.T., Fan J., Fraumeni-JF, JR. A population-based case-control study of endometrial cancer in Shanghai, China. *Int. J. Cancer*, 49 : 38-43, 1991.
- 190- Consensus Rotterdam (ESHRF/HSRM 2003)
- 191- Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, Colditz GA, Hankinson SE (2005) Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 114: 996-1001 .
- 192- Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A (2007) Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 276-280
- 193- [http// : Georges Dolisi. free. fr / Schemas/ ovaires-utérus](http://www.georgesdolisi.free.fr/Schemas/ovaires-uterus)
- 194- Keith Lean Moore, Arthur F. Dalley, Jean-Pol Beauthier. Anatomie médicale.
- 195- Henri de Tourris, Guillaume Magnin, Fabrice Pierre .Gynécologie et obstétrique 7ème Edition. Masson
- 196- Elaine M. Marieb. Physiologie et Anatomie humaine. Traduction française : c ERPI, 1999.
- 197- Gusberg SB. Precursors of corpus carcinoma : estrogens and adenomatous hyperplasia. *Am.J. Obstet.gynecol.* 1947. 54 : 905-927.
- 198- Baak JPA, Mutter GL. EIN and WHO94. *Journal of Clinical Pathology.* 2005;58:1-6. doi: 10.1136/jcp.2004.021071.
- 199- HENDRICKSON MR and KEMPSON R. Endometrial hyperplasia. In "Surgical Pathology of the uterine corpus". WB Saunders Eds, Philadelphia 1980; 285-318
- 200- CLEMENT P. Pathology of the uterine corpus. *Hum Pathol* 1991; 8 : 776-791

- 201- CLEMENT P and SCULLY R. Endometrial hyperplasia and carcinomas. In "Tumors and tumor like lesions of the uterine corpus and cervix". Churchill Livingstone Eds. 1993; 181-264
- 202- J. Hamou , M. Zartarian,. Gynécologie internationale N°3, tome 1, mai 1992
- 203- Narges Izadi-Mood, Maryam Yarmohammadi, Seyed Ali Ahmadi, Guity Irvanloo, Hayedeh Haeri, Ali Pasha Meysamie, and Mahmood Khaniki. Reproducibility determination of WHO classification of endometrial hyperplasia/well differentiated adenocarcinoma and comparison with computerized morphometric data in curettage specimens in Iran. Published online 2009 March 25. doi: 10.1186/1746-1596-4-10.
- 204- Arnaud LE Tohic. Hysteroscopy diagnostic est elle incontournable ? hopital Andre Mignot 5 mars 2009
- 205- Denis Querleu . Eric Leblanc . Traitement du cancer du corps de l'utérus. Encycl Méd Chir . Gynécologie, 620-A-20 (1997)
- 206- Barrière P, Mirallie S et Jean M. Embryologie de l'appareil génital féminin. Encycl Méd Chir . Gynécologie, 10-A-08, 2000, 11 p.
- 207- Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA125 measurements for evaluation ef recurrence in patients with endometrial carcinoma . obstet Gynecol 1994 ; 84(1) : 12-6.
- 208- L Cravello , V. Roger , G. Porcu , C. D'Ercole et B. Blanc. En pratique : quelle conduite à tenir chez les patientes sous anti-estrogenes. 1998 Gynécologie : antioestrogène
- 209- Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia frem well-differentiated carcinoma. Cancer 1982 ; 49 : 2547-2559.