كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2019 Thèse N° 027

La prise en charge du cancer de l'endomètre au CHU Med VI de Marrakech entre 2009 et 2017

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/02/2019

PAR

Mr. BELHADDAD El Habib

Né le 19 Octobre 1993 à Marrakech

Médecin interne au CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer de l'endomètre – Chirurgie – Prise en charge

JURY

Mr.	A. SOUMMANI Professeur de Gynécologie-obstétrique	PRESIDENT
Mr.	H. ASMOUKI Professeur de Gynécologie Obstétrique	RAPPORTEUR
Mr.	A. EL OMRANI Professeur de Radiothérapie	JUGES
Mr.	K.Harou Professeur de Gynécologie Obstétrique	JUGES

بسم الله الرحمن الرحيم

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليَ وعلى والديَ

وأن أعمل صالحا ترضاه

وأصلح لي في ذريتي

إني تبت إليك و إني من المسلمين"

صدق الله العظيم

Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Liste des Professeurs

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-reanimation	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato-orthopédie
AMAL Said	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – reanimation	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NARJISS Youssef	Anesthésie-réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NIAMANE Radouane	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	NOURI Hassan	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OUALI IDRISSI Mariem	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Gastro- entérologie

EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Urologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Pédiatrie B
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SBIHI Mohamed	Microbiologie – virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SORAA Nabila	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	SOUMMANI Abderraouf	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Anesthésie-réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Chirurgie générale
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Imane	Psychiatrie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie-embyologie cytogénétique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	GHOUNDALE Omar	Urologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire péripherique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénéque
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatologie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	QAMOUSS Youssef	Anésthésie-réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	RADA Noureddine	Pédiatrie A
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	RAFIK Redda	Neurologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie-générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	JALLAL Hamid	Cardiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LALYA Issam	Radiothérapie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatologie)	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire

BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		

Dédicaces

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse …

Louange à Dieu tout puissant,

qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

A LA MEMOIRE DE MON PERE ABD EL ILAH BELHADDAD ,

Tu es décédé alors que j'avais encore trois mois, mais saches que tu es toujours dans nos cœurs. Tout le monde affirme que tu étais un homme intelligent, intègre, aimable et serviable. J'espère que ce travail portera honneur à ta mémoire

A mon cher grand-père

Je dédie cette thèse à mon cher grand-père El Hajj Mohammed Rabouhate. Tu es l'homme le plus sage que j'ai jamais connu. Je n'ai jamais ressenti l'absence de mon père par ce que ce vide a largement été comblé par ta présence. Tu étais mon grand-père, mon père, mon ami, mon premier conseiller, et la personne que j'admire le plus. Ta bonté, générosité et altruisme m'impressionnent chaque jour. Tu n'as pas pu aller à l'école en étant jeune, mais saches que toi-même tu es une école qui nous a appris la vie. J'espère que ce travail te portera honneur et te montrera que tout ce que tu as fait pour moi n'était pas en vain. J'espère qu'un jour je pourrais accomplir ne serais-ce qu'un dixième de tout ce que tu as accompli. Que Dieu te garde pour toute la famille.

إلى جدي العزيز الحاج محمّد الربوحات

أهدي الأطروحة لجدي العزيز الحاج محمّد الربوحات .إنني أعتبرك أحكم إنسان أعرفه. لم أحس قط بغياب أبي ,لأنك كنت دائمًا موجودا بجانبي. كنت جدي , وأبي , وصديقي وأول شخص أتوجه إليه من أجل النصيحة .اعلم أنني أكن لك أكبر تقدير. لم تتمكن من الذهاب إلى المدرسة في صغرك , لكن اعلم أنك في حد ذاتك مدرسة نتعلم منها الحياة كل يوم .

أمل أن يكون هدا العمل مصدر فخرلك وأن يبرهن لك أن كل ما فعلته من أجلي لم يذهب هباء .أكبر أمنية لي هي أن أتمكن يوما من أنجاز ولو القليل من كل ما أنجزته .أدعو ربي أن يحفظك لنا.

A ma chère mère, Naïma RABOUHATE

Toutes les pages de cette thèse ne suffiront pas pour que je cite tout ce que tu as fait pour moi. Tu as pris la relève après le décès de mon père, et fais de nous ma sœur et moi malgré cela les enfants les plus heureux et les plus comblés. Tu es l'exemple de toutes les femmes honnêtes, respectables et travailleuses. Tout ce que j'ai fais et tout ce que je ferais de bien dans ma vie ne pourraient jamais exister si ce n'était pas grace à toi. Saches qu'avant chaque pas que je fais, ma première pensée est toujours envers toi. Je sais que je ne l'exprime pas assez verbalement, mais j'espère que mes actions te montrent l'amour, la gratitude et le respect infinis que j'éprouve pour toi. Que Dieu préserve ta santé et te donne tout ce qu'il y a de meilleur au monde

A ma chère sœur Salma BELHADDAD

Tu es la meilleure sœur que j'aurais pu avoir. Je suis fier d'avoir une sœur aussi gentille, généreuse et altruiste. D'avoir grandit avec toi m'a permis d'apprendre les valeurs de la vie. Tu n'es pas parmis nous en ce jour, mais tu es toujours présente dans nos cœurs. Quand je vois tout ce que tu as accompli dans la vie je ne peux que te féliciter et te souhaiter le plus grand bonheur. Puisse Dieu t'ouvrir toutes les portes du succès et de la réussite.

A ma chère femme, Sara AÏT SOUABNI

Je remercie Dieu chaque jour de t'avoir mis sur mon chemin. Ma vie sans toi ne serait pas ce qu'elle est à présent si tu n'avais pas été là. Tu ne cesses de m'impressionner par ta bonté, ton intelligence et ton altruisme. Tu es l'exemple type de la femme dévouée à sa famille. Tu es une partie intégrale non seulement de ce travail, mais aussi de tout ce que je fais dans ma vie. Ta présence à mes côtés me donne plus de force et de courage pour faire face à la vie. Que Dieu te gardes et te préserves.

A toute ma famille et ma belle famille

J'espère que ce travail vous fait honneur. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous souhaite ce qu'il y a de meilleur.

A mon oncle KIBIR

Je tiens à te remercier profondément pour toutes ces années passées avec nous. Ton imagination débordante et ton sens de l'humour ont illuminé mon enfance et l'ont rendu plus joyeuse. Tu étais plus qu'un oncle pour moi, tu étais la figure d'un grand frère, d'un ami et d'un confident, disponible à n'importe quel moment. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

إلى عمي كبير,

أريد أن أشكرك من كل أعماقي قلبي من أجل كل هذه السنوات أللتي قضينها معنا.

إن مخيلتك الواسعة وفكاهتك قد أناروا طفولتي وجعلوها طفولة سعيدة .

كنت أكتر من عم بالنسبة لي .كنت أخا وصديقا ووصيا متواجدا كلما احتجتك. أدعو لك بالسعادة وطول العمر.

A mon meilleur ami Yassine CHAIT

Cela fait presque deux décennies qu'on se connait. Tu as été la meilleure imposition que ma mère ne m'a jamais faite, ce mercredi après-midi en CE3. Derrière ton aspect farceur se cache un homme très intelligent avec un cœur en or, que j'admire et respecte beaucoup. Je suis fier de pouvoir dire que tu es mon meilleur ami. Tu mérites tout le bonheur du monde et je te le souhaite.

A ma famille médicale, l'AMIMA , et A MES CHERS AMIS que l'internat m'a offerts

Je suis fier de faire partie de cette grande famille. Je vous dédie ce travail en espérant qu'il vous porte honneur.

Remerciements

Mes sincères remerciements

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
PROFESSEUR ABDERRAOUF SOUMMANI

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. J'ai eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, cher maître trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THÈSE : Professeur de Gynécologie-obstétrique Monsieur Hamid ASMOUKI CHU Mohammed VI de Marrakech

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider mon jury de thèse. Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'étude. Veuillez chère professeur, trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude, ma haute considération et mon profond respect

NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESEMONSIEUR LEPROFESSEUR ABDELHAMIDE EL OMRANI PROFESSEUR D'ONCOLOGIE ET RADIOTHERAPIE AU CHU Mohammed VI de Marrakech

Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec les quelles vous avez bien voulu diriger ce travail.
J'aieulegrandplaisirdetravaillersousvotredirectionetj'aitrouvéauprèsde vousleconseilleretleguidequim'areçuentoutecirconstanceavecsympathie, sourire et bien vaillance. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Professeur KARAM HAROU

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Prof

Liste des Abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AB : Annexectomie bilatérale
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADK : Adénocarcinome
ADP : Adénopathies
AEG : Altération de l'état général
ASA : American society of anesthesiologists
ATCD : Antécédents
ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance
CBE : Curetage biopsique de l'endomètre
CCC : Carcinome à cellules claires
CCO : Cancer care Ontario
CCR : Cancers colorectaux
CE : Carcinome endométrioïde
CS : Carcinosarcome
CSPE : Carcinome séreux papillaire de l'endomètre
CSF : Colony Stimulating Factor
CP : Cytologie péritonéale
Cp : Curage pelvien
CTH : Chimiothérapie
CO : Contraception orale
Curi : Curiethérapie
ECG : Electrocardiogramme
EEV : Échographie endovaginale
ESMO : European Society for Medical Oncology

MSI : Instabilité des Micro satellites
EMT : Transition Epithélio-mésenchymateuse
FCV : Frottis cervico-vaginal
FN : Faux négatif
FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
GEU : Grossesse extra uterine
HNPCC : Hereditary non polyposis colorectal cancer
HSC : Hystéroscopie
HT : Hystérectomie totale
HTA : Hypertension artérielle
HTSCA : Hystérectomie totale sans conservation annexielle
IGF1 : Insulin like Growth Factor
IHC : Immunohistochimie
INCa : Institut national du cancer
IMC : Indice de masse corporelle
IRM : Imagerie par résonnance magnétique
LSIL : Low grade squamous intra epithelial lesion
LVSI : Invasion lymphovasculaire
MCSF : Macrophage colony stimulating factor
NCCN : National comprehensive cancer network
NFS : Numération formule sanguin
OMS : Organisation mondiale de la santé
PDV : Perdu de vue
RCC : Radiochimiothérapie concomittante
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCTH : Radio-chimiothérapie
RE : Récepteurs des oestrogènes
RP : Récepteurs de la progestérone
RR : Risque relatif
RTH : Radiothérapie
TV : Toucher vaginal

SEIC : Carcinome séreux intra épithélial de l'endomètre
SFOG : Société francaise d'oncologie gynécologique
SGO : Society of gynecologc oncologists
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par emission de positons
THS : Traitement hormonal substitutif
TNM : Tumor Node Metastasis
TMMM : Tumeur müllérienne mixte maligne
UIV : Urographie intraveineuse
VP : Vrai positif
VPN : Valeur prédictive négative
VVP : Valeur prédictive positive

Plans

INTRODUCTION 1
MATERIELS ET METHODES 4
RESULTATS 7
I. Etude épidémiologique : 8
1. Nombre de patientes incluses dans l'étude 8
2. Age : 8
3. DELAI DIAGNOSTIC 8
4. Fréquence hospitalière 9
5. Durée d'hospitalisation 10
II. Etude clinique 11
1. Antécédents 11
2. Examen clinique 15
III. Etude paraclinique 18
1. L'échographgie 18
2. Hystéroscopie 21
3. Le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle 21
IV. Le bilan d'extention 22
1. L'IRM pelvienne 23
2. La TDM 24
3. La TDM thoracique 25
V. Le traitement 27
1. Le traitement chirurgical 27
VI. L'anatomopathologie 31
1. Macroscopie 31
VII. Traitement médical 35
1. Radiothérapie 35
2. Chimiothérapie 35
3. Hormonothérapie 35
4. Thérapie ciblée 35
VIII. Evolution 35
DISCUSSION 37
I. Introduction 38
II. Etiopathogénie 40
1. Les sous types de cancer de l'endomètre 40
2. Physiopathologie 42
3. Influence des hormones sur le cancer de l'endomètre 45
III. Epidémiologie 48
IV. Facteurs de risque 51
1. Facteurs de risques endogènes 51
2. Facteurs de risque exogènes 60
V. Facteurs protecteurs 62
1. L'allaitement maternel 62
2. Le café 64
3. Le tabagisme 64

4. La contraception oestroprogestative 65
5. Grande multiparité 66
VI. **Diagnostic** 68
1. L'étude clinique 68
2. L'étude radiologique : 69
3. Méthodes d'échantillonnage de l'endomètre 83
VII. **Anatomopathologie** 89
1. Intérêt : 89
2. Classification histologique des cancers de l'endomètre 89
3. Marqueurs immunohistochimiques 95
VIII. **Biologie moléculaire** 102
1. Les marqueurs génétiques 102
IX. **Stadification des cancers de l'endomètre** 105
X. TRAITEMENT 109
XI. EVOLUTION ET PRONOSTIC 131
XII. **Prévention et dépistage** 133
XIII. **Arbre décisionnel** 135
CONCLUSION 136
RESUMES 138
ANNEXES 143
BIBLIOGRAPHIE 150

Introduction

Le cancer de l'endomètre est l'une des tumeurs gynécologiques les plus répandues dans le monde. Elle atteint souvent la femme en période post-ménopausique mais elle peut également être vue en périménopause et même parfois chez la femme jeune, notamment lorsqu'il existe un contexte de prédisposition génétique.

Son incidence est en augmentation dans le monde, surtout dans les pays industrialisés.

Le principal facteur de risque du cancer de l'endomètre est l'hyperoestrogénie, qui elle-même peut être liée à plusieurs autres étiologies comme l'obésité, la nulliparité, le traitement hormonal substitutif aux oestrogènes non opposés, la thérapie au Tamoxifène …

Il existe deux types de cancers de l'endomètre :

Le type I qui est le plus répandu et le moins invasif. Il comprend les adénocarcinomes, dont le plus fréquent est l'adénocarcinome endométrioïde, qui serait hormonodépendant

Le type II qui est plus aggressif et qui comprend les types histologiques non-endométrioïdes tels que les carcinomes à cellules claires, les carcinomes indifférenciés…

Les signes d'appel les plus fréquents sont les métrorragies post-ménopausiques pouvant être associés à d'autres signes d'invasion locale ou à distance.

L'échographie endovaginale est d'un grand intérêt dans la détection d'un épaississement endométrial, qui indique un curetage biopsie de l'endomètre capable de révéler la nature histologique de l'hyperplasie endométriale, ainsi que son stade présumé.

Une IRM pelvienne est nécessaire dans le bilan d'extention locorégional du cancer de l'endomètre. La TDM et le PET Scan au FDG sont utiles pour mettre en évidence les métastases à distance.

Le traitement curatif repose essentiellement sur la chirurgie, le geste le plus souvent pratiqué étant l'hystérectomie totale sans conservation annexielle, parfois une hystérectomie

élargie, pouvant être associée à un curage ganglionnaire pelvien et/ou lombo-aortique, selon la nature histologique et le grade révélés lors du curetage biopsique de l'endomètre et selon les résultats des bilans d'extention.

La stadification finale du cancer de l'endomètre est post-chirurgicale et repose sur la classification de la FIGO 2009 ; qui permet selon le stade de décider de la stratégie de prise en charge post-chirurgicale, qui peut reposer sur la radiothérapie / chimiothérapie / hormonothérapie / thérapie ciblée.

Le pronostic des cancers de l'endomètre est souvent favorable lorsque le diagnostic et précoce, mais la mortalité est élevée dans les stades avancés.

Les études sont actuellement en cours pour améliorer la prise en charge du cancer de l'endomètre.

Materiel et Methodes

.

I. But de l'étude :

Etudier le profil épidémiologique, clinique, radiologique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutif des cancers de l'endomètre au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2009 et 2017.

II. Cadre, type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 9ans allant de Janvier 2009 à Décembre 2017 sur les patientes atteintes de cancers de l'endomètre dont la prise en charge s'est faite au service de gynécologie du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2009 et 2017.

III. Sélection des patientes :

1. Critères d'inclusion :

Toutes les patientes diagnostiquées porteuses de cancer de l'endomètre par confirmation anatomopathologique et dont la prise en charge s'est faite au service de gynécologie du CHU Med VI de Marrakech entre 2009 et 2017.

2. Critères d'exclusion :

- Les dossiers incomplets, manquant de données portant sur des variables fondamentales notamment les résultats anatomopathologiques, le type de prise en charge réalisée et le suivi des patients.
- Les patientes atteintes de sarcome endométrial.

IV. Recueil des données :

Le recueil de données a été possible grâce à l'élaboration d'une fiche d'exploitation comportant plusieurs critères démographiques, cliniques, radiologiques (échographiques, scannographiques…), anatomopathologiques (macroscopiques et microscopiques), thérapeutiques et enfin évolutifs. (Annexe 1)

V. Analyse des résultats :

Nous avons utilisé le logiciel Excel pour l'analyse statistique. Notre étude était de type descriptive et rétrospective, les résultats des variables quantitatives ont été convertis en moyennes, et ceux des variables qualitatives en effectifs et en pourcentages.

Résultats

I. Etude épidémiologique :

1. Nombre de patientes incluses dans l'étude :

Le nombre total des patientes incluses pendant la période d'étude était de 70 patientes.

2. Age :

L'âge moyen était de 59.5 ans avec des extrêmes allant de 34 à 82 ans. La tranche d'âge la plus fréquemment atteinte se situait entre 51 et 70 ans avec 48 cas soit 68.57% des cas. (Figure1)

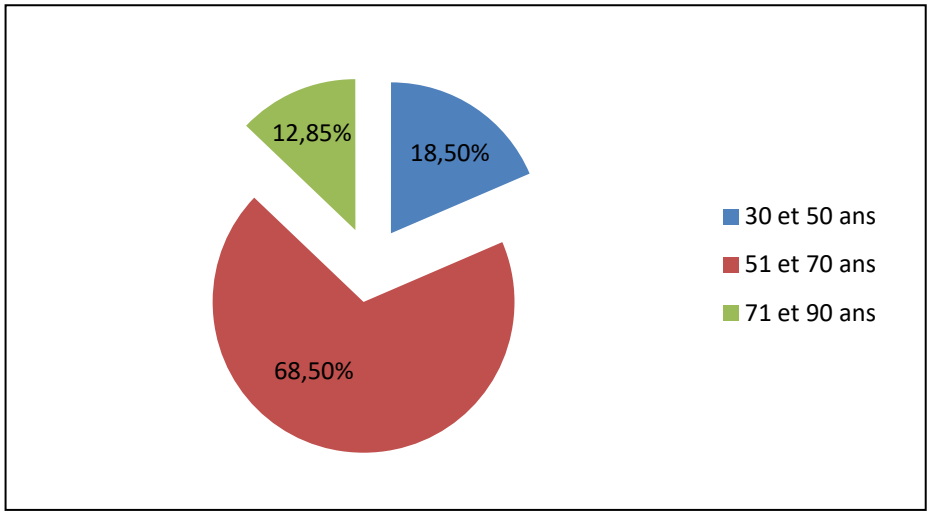

Figure1 : Répartition en fonction du pourcentage des tranches d'âge

3. DELAI DIAGNOSTIC

La majorité des patientes ont consulté dans un délai supérieur à 1 an à partir du ddébut de la symptomatologie clinique (48.57%). 30% ont consulté entre 6 mois et 1 an et uniquement 21.42% dans un délai inférieur à 6 mois.

Délai diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage
< 6 mois	15	21,42 %
6mois≤ < 1 an	21	30 %
≥ 1 an	34	48,57 %
Total	70	100 %

4. Fréquence hospitalière :

4.1 Fréquence par rapport aux autres motifs de consultation en gynécologie :

Pendant la durée d'étude, le cancer de l'endomètre a constitué 1.2 % de l'ensemble des cas hospitalisés au service de gynécologie.

4.2 Fréquence par rapport aux autres tumeurs gynécologiques vues au service :

Le cancer de l'endomètre était le 3ème cancer le plus fréquent après le cancer du sein (81.4%) et celui du col (7.8%). Il représentait 5.3% des cancers

4.3 Répartition annuelle des patientes :

Le service de Gynéco-obstétrique de CHU Mohamed VI de Marrakech a colligé 70 cas de tumeur de l'endomètre sur une période de 9 ans de janvier 2009 à décembre 2017

On note une moyenne de 8.75 patientes/année, avec un pic enregistré en 2015 avec 19 patientes, comme schématisé sur la figure 2.

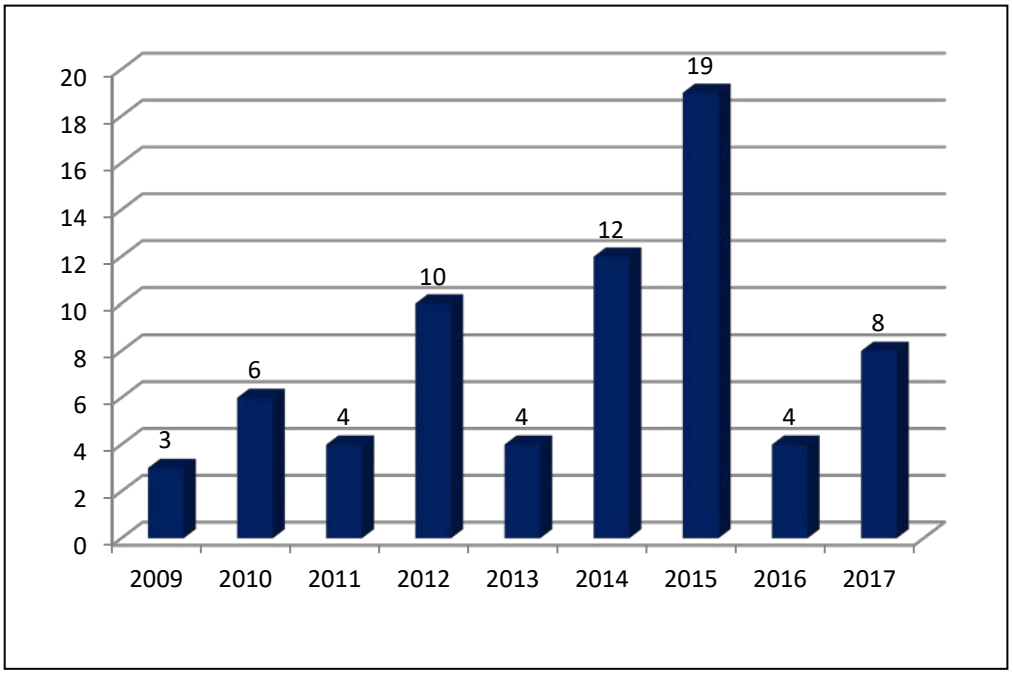

Figure 2 : Répartition des patients sur les 09 années d'étude.

5. Durée d'hospitalisation:

La durée moyenne d'hospitalisation était de 8.32 jours avec des extremes allant de 03 jours à 30 jours.

II. Etude clinique :

1. Antécédents

1.1 Gynéco-obstétricaux :

a) Age de ménarche :

L'âge moyen de ménarche était de 11.62 ans avec des extrêmes allant de 10 ans à 17 ans. Le pic se situait entre 11 ans et 12 ans avec un pourcentage de 65.71 % . Les résultats sont résumés dans la figure 3.

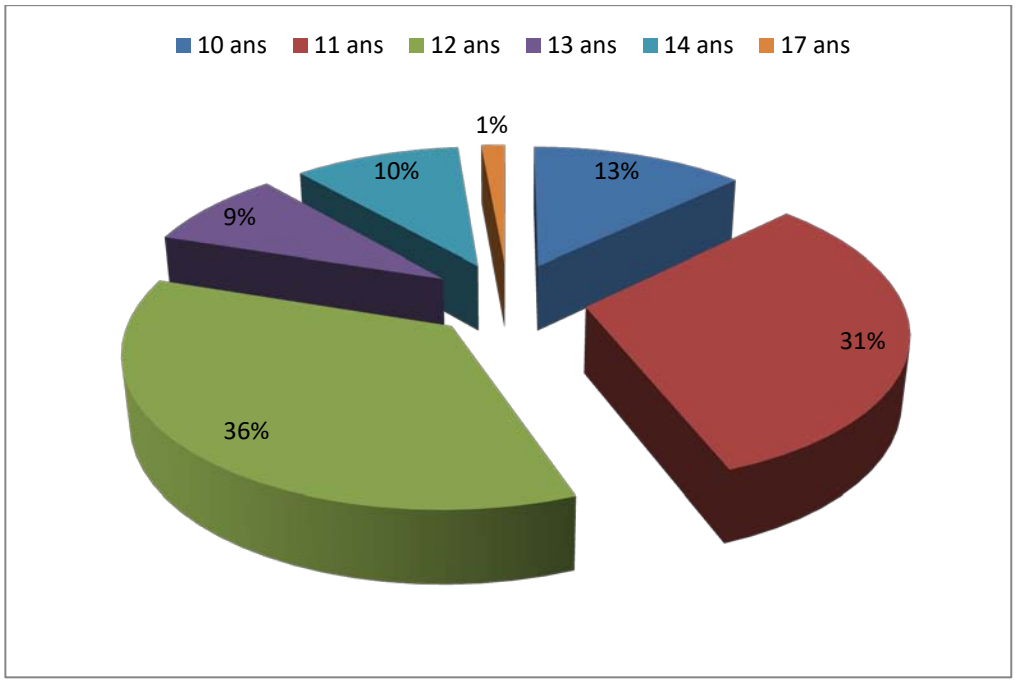

Figure 3 : Age de ménarche chez nos patientes

b) Nombre de parités

La parité moyenne était de 3.35 avec des extrêmes allant de 0 à 10 enfants. 52.85% des patientes dans notre série étaient des multipares, 32.85% étaient des nulipares, 8.57% des paucipares et 5.71% des primipares.

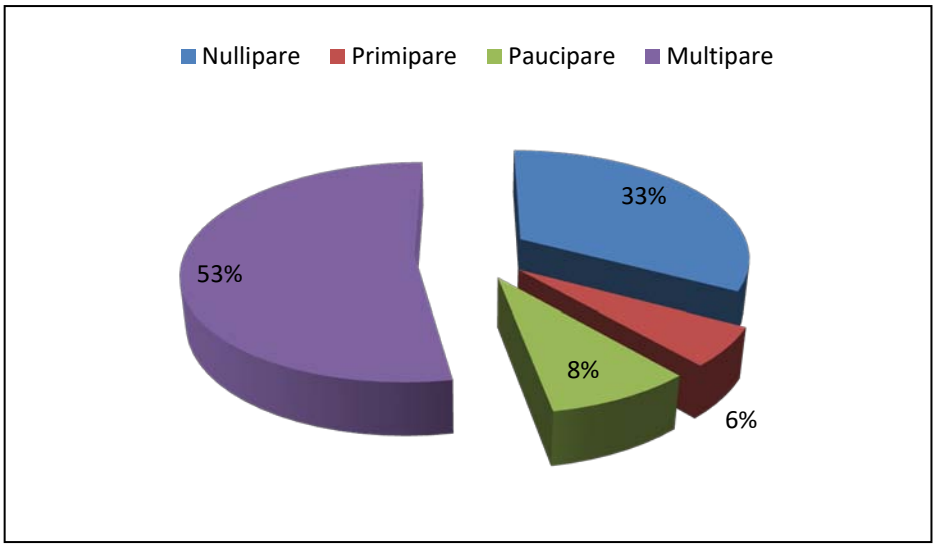

Figure 4: Parité des patientes dans notre série

c) **Statut hormonal**

La majorité des patientes étaient ménopausées (88.6%) et huits patientes était en période d'activité génitale (11.42%) (Figure5)

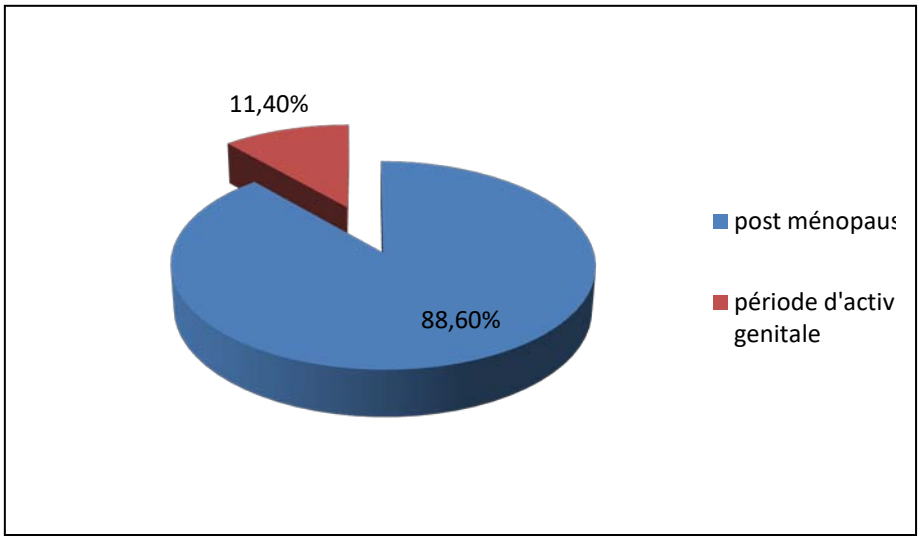

Figure 5 : Répartition en fonction du statut hormonal

d) Autres antécédents gynéco-obstétricaux :

2.85% des patientes ont subit une myomectomie pour fibrome utérin. Une patiente avait été opérée pour GEU rompue droite avec annexectomie droite, une autre était suivie pour cancer du sein sous radiothérapie et hormonothérapie au Tamoxifène ; et une autre avait réalisé une ligature des trompes.

Tableau I : Antécédents gynéco-obstétricaux des patientes de notre série

Antécédent	Nombre de cas	Pourcentage
Myomectomie pour fibrome utérin	2	2.85%
Annextectomie (GEU rompue)	1	1.42%
Ligature des trompes	1	1.42%
Cancer du sein sous RT et Tamoxifène	1	1.42%

1.2 Médicaux :

Les antécédents médicaux les plus souvent retrouvés étaient l'obésité dans 60% des cas, l'HTA dans 34.28% des cas et le diabète dans 34.28% des cas. D'autres tares étaient parfois associées comme la présence d'une cardiopathie dans 12.85% des cas, une dysthyroïdie dans 7.14% dces cas et une pathologie rhumatismale dans 4.28% des cas. Ces résultats sont résumés dans le graphiques.

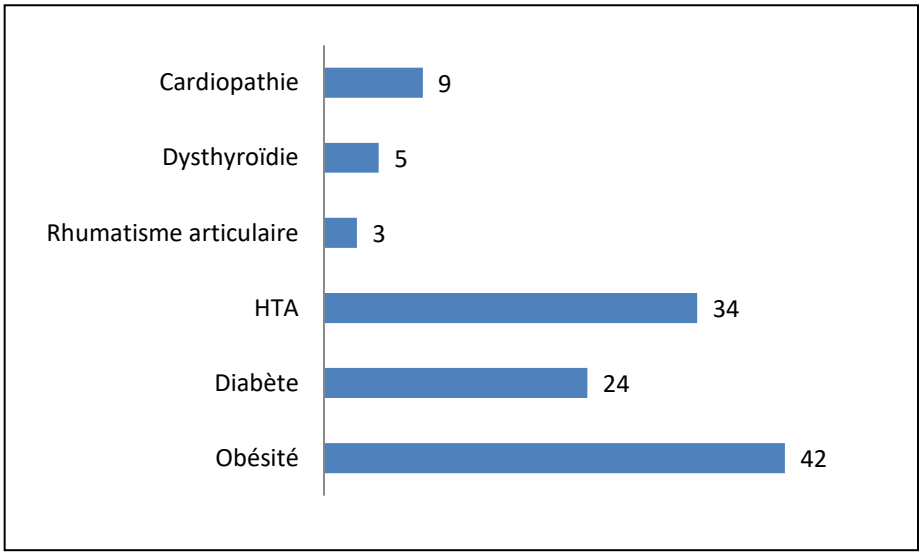

Figure 6 : Antécédents médicaux des patientes de notre série

1.3 Chirurgicaux :

L'antécédent chirurgical le plus souvent retrouvé est la cholecystectomie (8.57% des cas). Une patiente avait été opérée pour cancer colorectal, et une autre pour remplacement valvulaire. Le reste des antécédents chiorurgicaux sont résumés dans le tableau II.

Tableau II : Antécédents chirurgicaux des patientes de notre série

Antécédent	Nombre de patientes	Pourcentage
Cholécystectomie	6	8.57%
Fracture du fémur	1	1.42%
Remplacement valvulaire	1	1.42%
Cancer colorectal	1	1.42%
Thyroïdectomie	1	1.42%
Appendicectomie	1	1.42%

1.4 Antécédents familiaux:

Il y avait un antécédent de néoplasie familiale chez trois patientes soit 4.28% des cas

- Un antécédent cancer du sein chez une sœur
- Un antécédent de cancers de l'endomètre chez la mère
- Un antécédent de cancer de l'endomètre chez une tante

2. Examen clinique :

2.1 Circonstances de découverte :

Les métrorragies post-ménopausiques étaient le motif de consultation le plus fréquent chez cinquante huits patientes soit 82.85 % ; ces métrorragies étaient associées à des leucorrhées chez treize patientes soit un taux de 18.57 %, et six patientes non ménopausée avait présenté des ménométrorragies soit 8.57 %. Trente deux patientes se pleignaient de douleur pelvienne soit 45,71% et 5 patientes se présentaient pour masse pelvienne soit un taux de 7.14%.

Chez deux patientes 2.85%, la découverte était fortuite après examen anatomopathologique suite à une hystérectomie d'hémostase

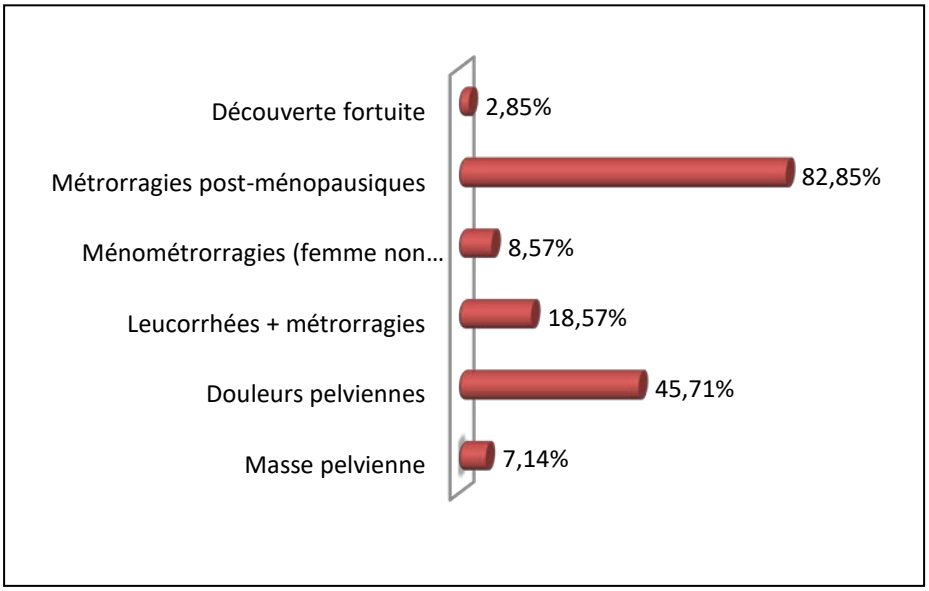

Figure 7: Circonstances de découverte des cancers de l'endomètre dans notre série

2.2 Signes généraux :

- Un examen clinique détaillé a été réalisé chez toute nos patientes. Il a objectivé les résultats suivants:

– L'état général était altéré chez 31 patientes soit 44.28%, et conservé chez 39 patientes soit 55.71%

– Chez six patientes, on a noté :

+ Un cas de dyspnée stade IV de la NYHA avec une hémoptysie de petite abondance (1.42%)

+ Un cas de douleurs osseuses rachidiennes (1,42%)

+ Des signes digestif à type de douleur abdominale + diarrhée/constipation chez 2 patient (2.85%)

+ Des signes urinaires a type de dysurie / pollakiurie chez deux patientes (2,85%)

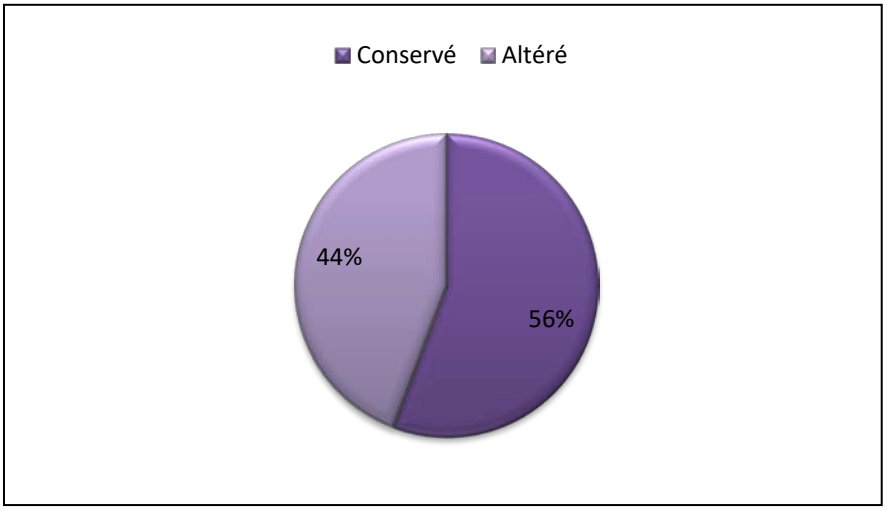

Figure 8 : Etat général chez les patientes de notre série

2.3 Examen clinique :

- **Examen abdominal :**

La palpation abdominale a objectivé une masse pelvienne dans 7 cas soit 10% des cas. Une sensibilité pelvienne était vue dans 2.85% des cas. Dans le reste des cas (87.14%) , l'examen abdominal était sans particularités.

- **Examen gynécologique**
  - ✓ **Inspection de la vulve :**

L'inspection de la vulve était normal chez 66 patientes soit 94,28%

Infiltré chez deux patientes soit 2.85%

La vulve était atrophique chez deux patientes soit 2.85%

  - ✓ **L'examen sous spéculum**

L'examen sous spéculum était normal chez 63 patientes soit 90%.

Une infiltration cervicale et du vagin était vue dans 2 cas soit 2.85%

Chez les 4 patientes restantes de notre série nous avons noté des masses accouchées par le col utérin soit 5.71%

A noter une patiente vierge chez qui l examen au speculum n'a pas été réalisé

  - ✓ **Le toucher vaginal associé au palper abdominal**

Le toucher vaginal associé au palper abdominal a trouvé un utérus augmenté de volume chez 40 patientes soit un taux de 57.14 %. , sensible chez 4 patientes soit 5.75%

Une masse latéro-utérine a été trouvé chez 10 patientes soit 14.28%

L'examen a objectivé une infiltration des paramètres chez une seule patiente soit 1.45%

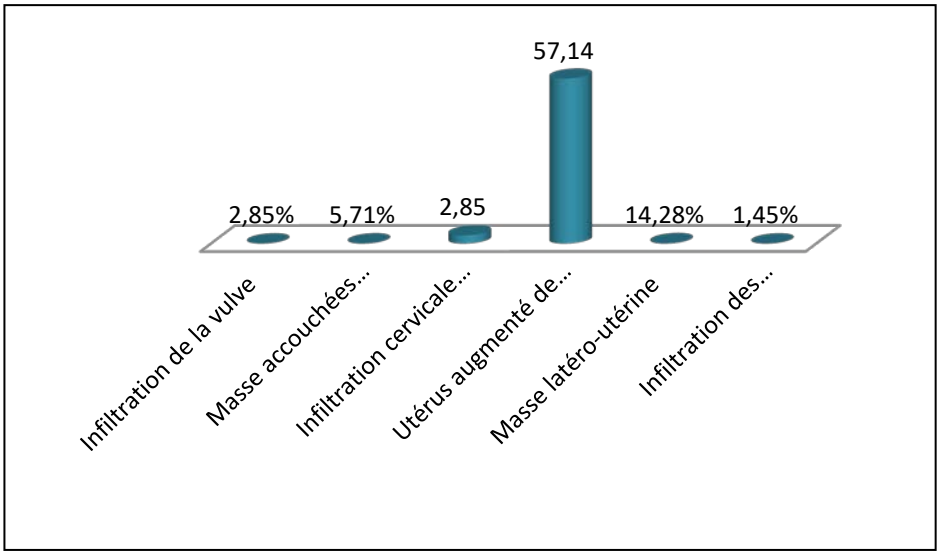

Figure 9: Signes cliniques retrouvés dans notre série

III. Etude paraclinique :

1. L'échographgie :

Elle a été pratiquée chez 67 de nos patientes par voie endovaginal et sus-pubienne avec un taux de 95,71%.

Elle était pathologique dans 100% des cas. Elle a montré un épaississement ndométrial chez 44 patientes (62.85%), une image intra cavitaire chez 18 patientes (25.71%) et une infiltration du myométre chez 5 patientes soit 7.14%

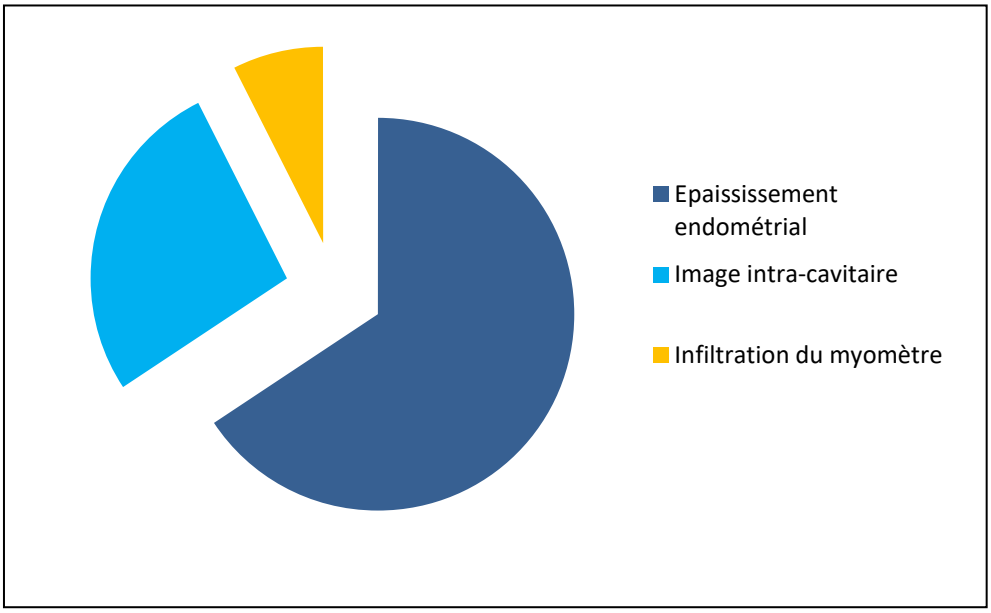

Figure 10: Résultats échographiques des patientes de notre série

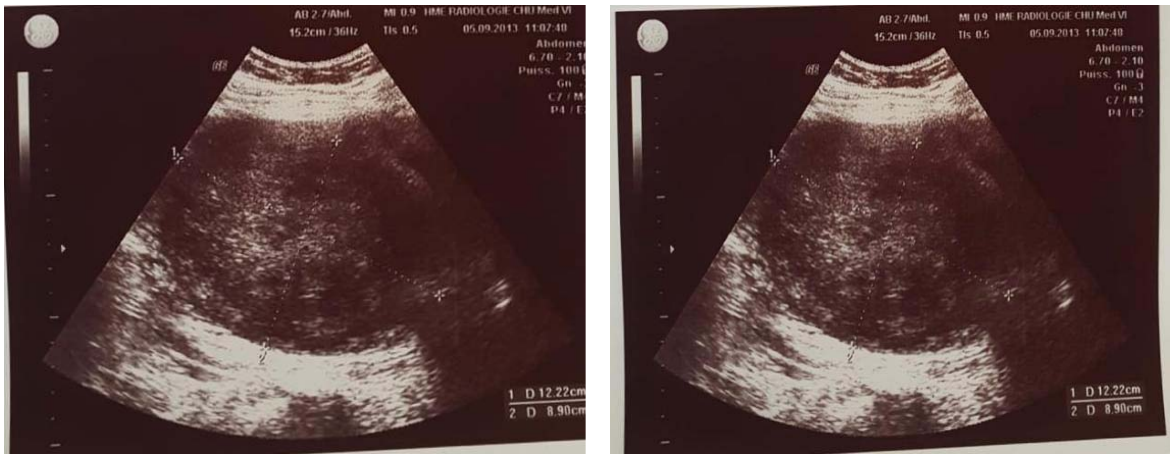

Image1 : Epaississement endométrial suspect chez une patiente présentant des métrorragies post-ménopausiques avec aux résultats de l'anatomopathologie un adénocarcinome endométrioïde

Image2 : Utérus augmenté de taile augmenté de taille siège d'une image mal limitée avec aux résultats anatromopathologiques un adénocarcinome tubulo-papillaire

Image3 : Processus expansif intrautérin avec hématométrie

2. Hystéroscopie

L'hystéroscopie a été réalisé chez 32 de nos patientes soit 49.23 %. Elle a été réalisé sous anesthesie generale.

Elle a montré images suscpectes ayant necessité d'être complétées par des biopsies.

3. Le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle:

A defaut de l'hysteroscopie ,le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle a été réalisé dans 38 cas soit 54.28% des cas. Le type histologique le plus fréquemment retrouvé était l'adénocarcinome endométrioïde (91.43%) ; suivi du carcinosarcome (2.85%) et de l'adénocarcinome tubulo-papillaire (2.85%). Un cas de dysplasie de haut grade a été diagnostiqué (1.42%) et enfin, un cas de tumeur neurendocrine à petites cellules (1.42%)

Les résultats sont résumés dans la figure 11.

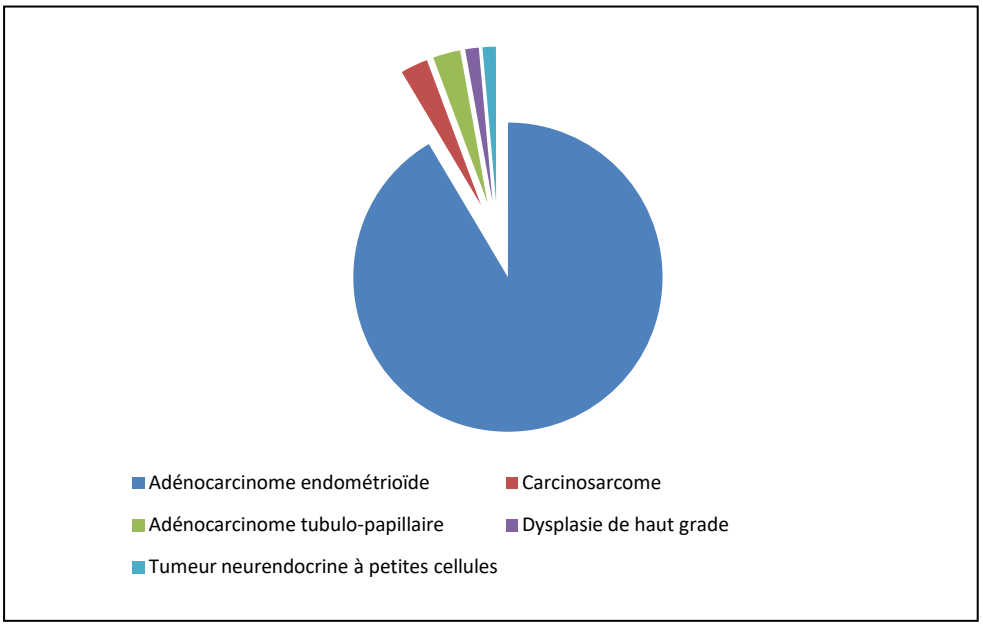

Figure 11 : Résultats du curetage biopsique de l'endomètre dans notre série

IV. Le bilan d'extention :

Le bilan d'extension comprenait un examen clinique complet chez la totalité des patientes. Il a retrouvé

- ✓ Masse latéro-utérine chez 2 patientes soit 2.85 %
- ✓ Infiltration paramétriale chez 1patiente soit 1.42%
- ✓ Adénopathie inguinale chez 2 patientes soit 2.85%

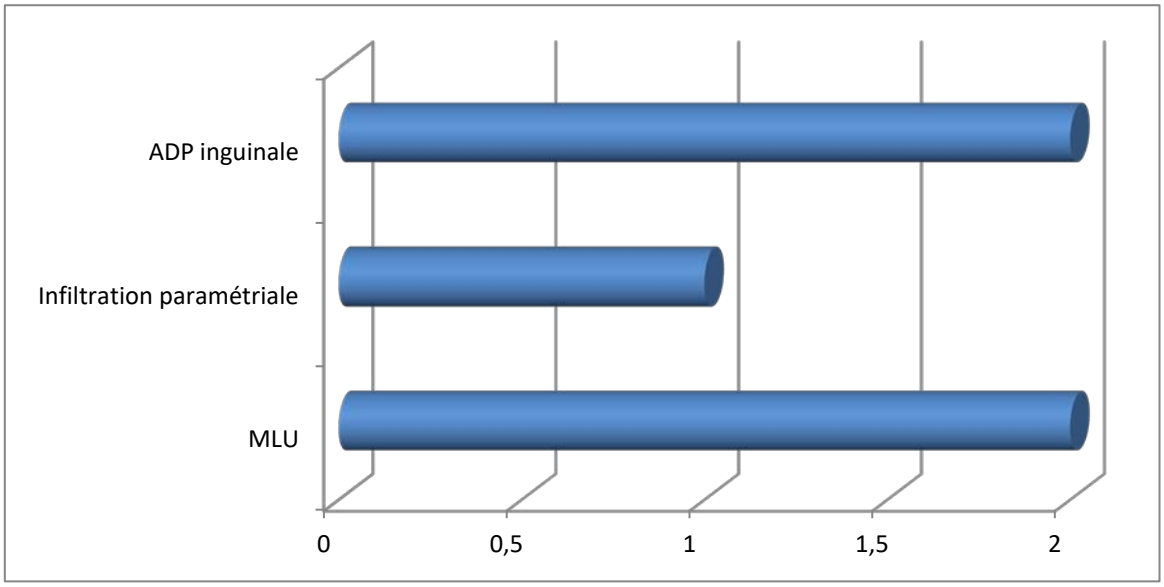

Figure 12 : Résultats de l'examen clinique dans le cadre du bilan d'extention locorégional

Les bilans radiologiques demandés dans le cadre de l'évaluation de l'extension tumorale étaient l'IRM pelvienne chez 14 patientes soit 20% des cas, la TDM abdomino-pelvienne chez 6 patientes soit 8,57 % des cas, la TDM thoracique dans 5 cas (7.14%). Le PET-Scan au FDG n'a jamais été demandé.

Les résultats de ces bilans étaient comme suit :

1. L'IRM pelvienne :

L'IRM pelvienne a été réalisée chez 14 patientes soit 20% des cas. Elle a objectivé :

- Dans 5 cas (soit 35.71% des cas où el'IRM a été demandée) : une néoformation intra-utérine de l'endomètre sans signe d'extension locorégionale .
- Dans 5 cas (soit 35.71% des cas) une extension au myomètre dépassant pas 50%,
- Dans 4 cas (soit 28.57% des cas) des adénopathies locorégionales (iliaque gauche , latero-pelvienne , hypogastrique gauche, intra et retro-péritonéale)

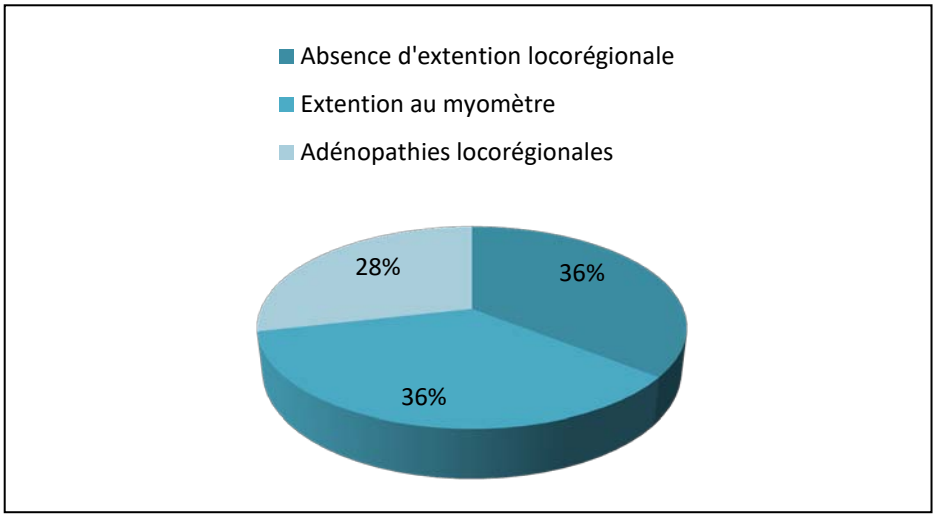

Figure 13: Résultats de l'IRM pelvienne dans notre série

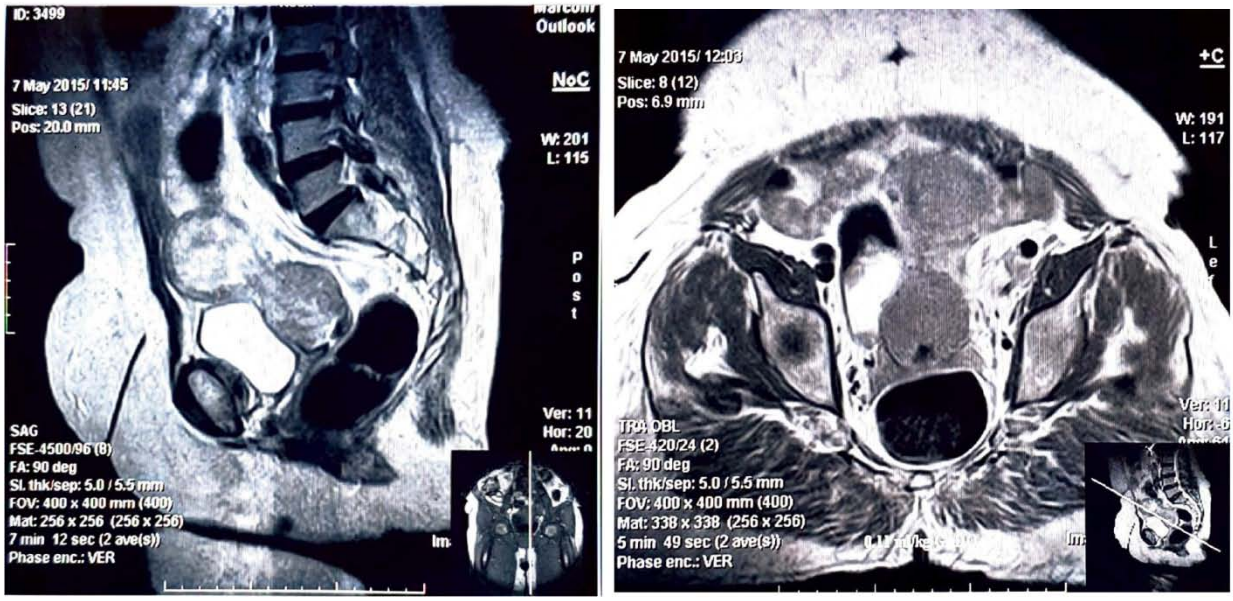

Image4 : Image IRM montrant une néoformation de l'endomètre avec ADP iliaque

2. La TDM:

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne a été demandé chez 6 patients soit 8,57% objectivant les résultats suivante :

- ✓ Ascite +infiltration du sigmoïde dans un cas soit 16.66% des cas où la TDM abdominopelvienne a été demandée
- ✓ Adénopathie lombo-aortique dans un cas soit 16.66%
- ✓ Nodule hépatique d'allure secondaire dans 2 cas soit 33,33 %
- ✓ Infiltration de le paroi réctale+rupture de la jonction pyélo-urétérale gauche+ ADP inter aortico-cave et latero-aortique cave dans un cas soit 16.66%
- ✓ Angiome hépatique de découverte fortuite dans un cas soit 16.66%

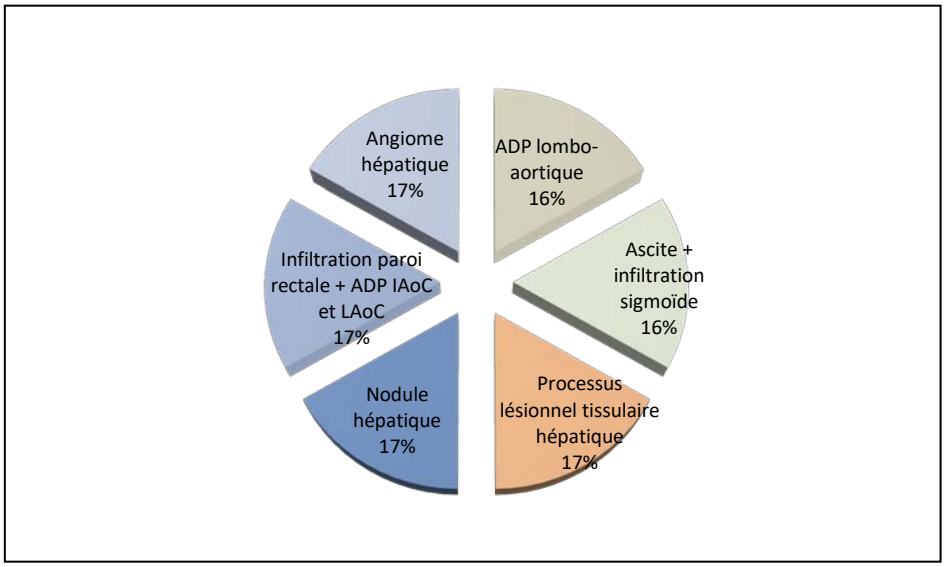

Figure 14 : Résultats de la TDM abdomino-pelvienne

3. La TDM thoracique :

La tomodensitométrie thoracique a été demandée chez 5 patientes soit 7,14 % objectivant une localisation pulmonaire secondaire chez 2 patientes

- **Au terme de l'ensemble de ces bilans d'extention**, nous avons retrouvé les résultats suivants
  - Une tumeur localisée chez 54 patientes soit 74.28 % des cas
  - Un envahissement myométrial dans 5 cas soit 7.14% des cas
  - Un envahissement des organes de voisinage dans 5 cas soit 7.14% des cas
  - Des adénopathies dans 3 cas soit 4.28% des cas
  - Des métastases à distance dans 2 cas soit 5.71% des cas

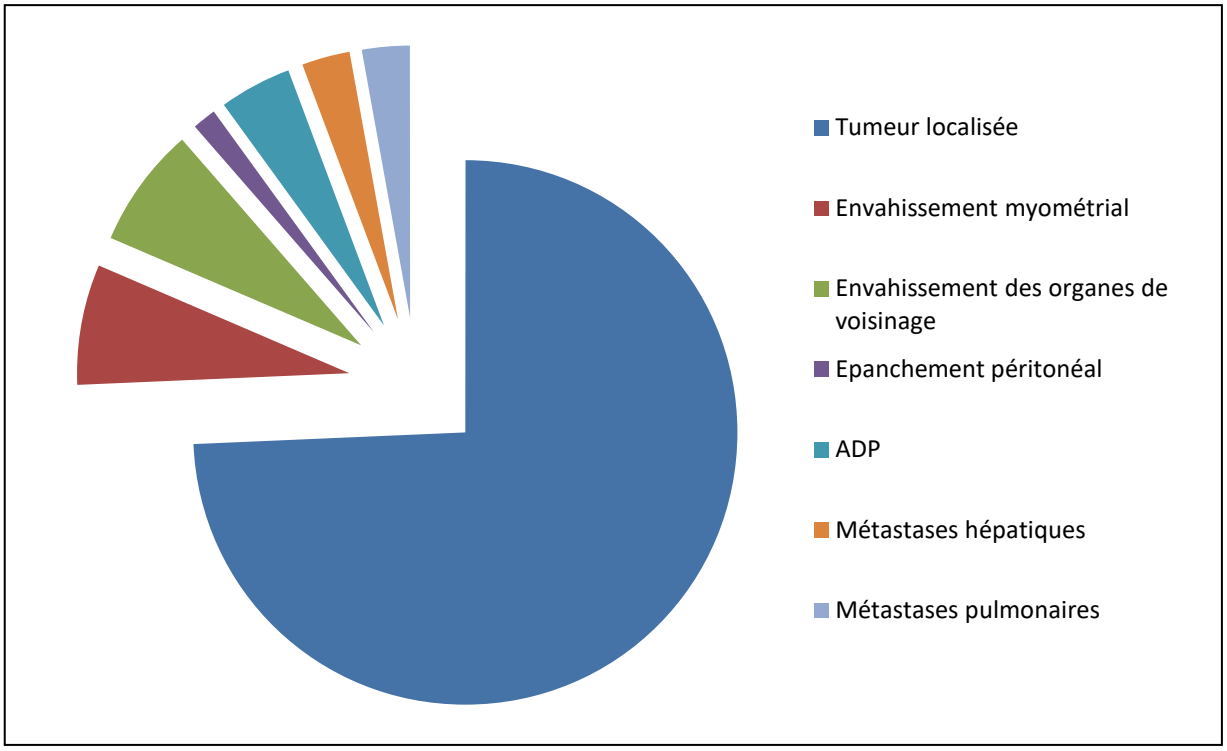

Figure 15: Résumé des résultats des bilans d'extention

V. Le traitement :

1. Le traitement chirurgical :

1.1 Nombre de patientes opérées

64 patientes ont été opérées soit 91.43% des cas.

4 patientes avec localisations métastatiques secondaires disséminées ont été adressées en oncologie.

2 autres patientes étaient inopérables vu leurs co-morbidités et leur état général altéré

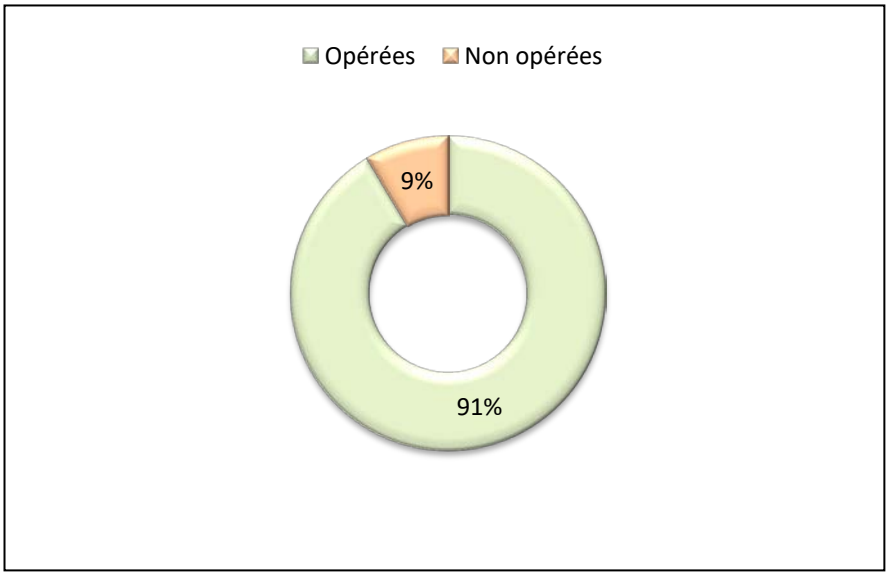

Figure 15 : Pourcentage des patientes opérées

1.2 Le mode d'anesthésie :

Le mode d'anesthésie utilisé chez toutes les patientes opérées était l'anesthésie générale sous ventilation assistée.

1.3 La voie d'abord :

La voie d'abord la plus souvent réalisée était la voie abdominale par laparotomie (71.87%). La voie laparoscopique a été réalisée 18 fois soit 28.12%

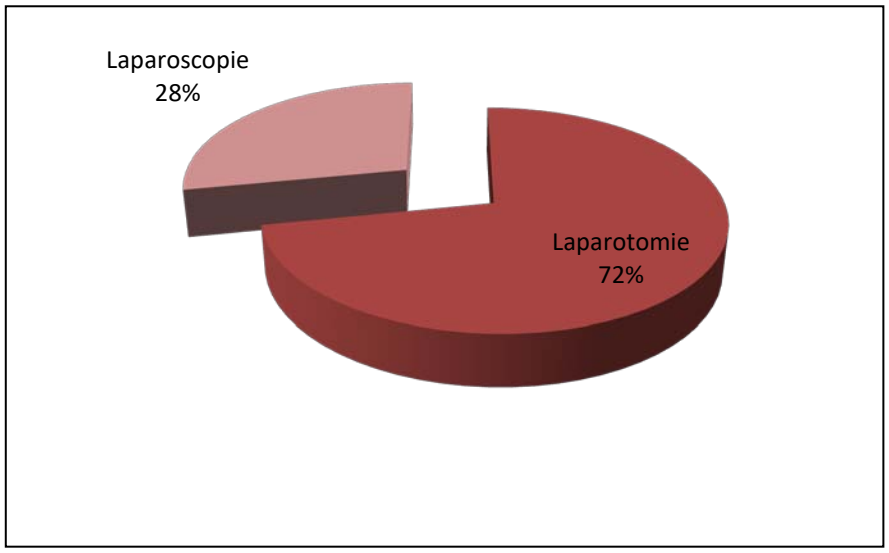

Figure 16 : Voies d'abord dans notre série

1.4 L'exploration chirurgicale :

L'exploration chirurgicale a montré les données suivantes :

- Una ascite chez 38 patientes soit 59.37% des cas
- Des adhérences importantes dans 21 cas soit 32.81% des cas
- Une atteinte de l'épiploon dans 6 cas soit 9.37% des cas
- Une carcinose péritonéale dans 6 cas soit 9.37% des cas
- Un blindage pelvien dans 12 cas soit 18.75% des cas
- Une atteinte hépatique dans 4 cas soit 6.25% des cas

Les résultats sont résumés dans le graphique

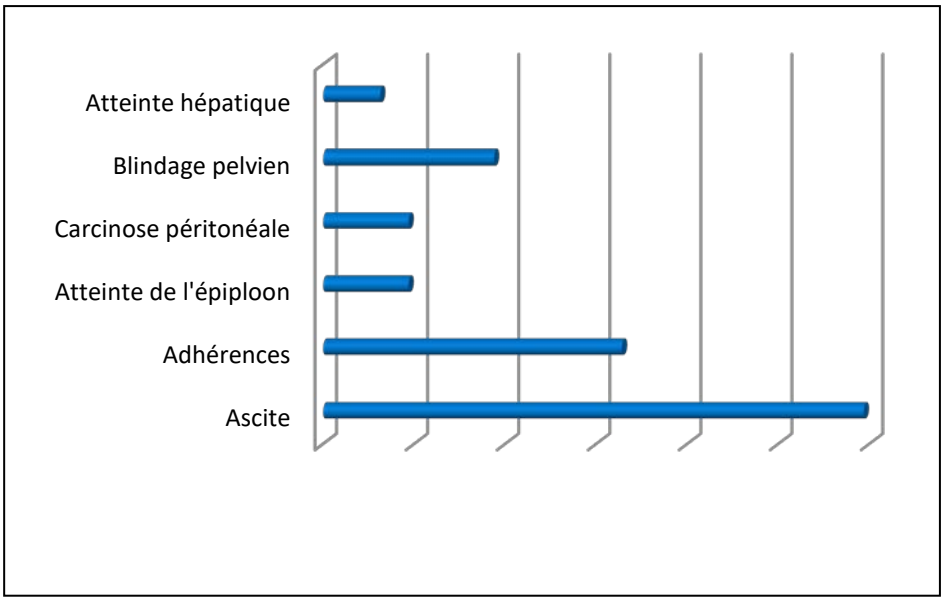

Figure 17: Résultats de l'exploration chirurgicale dans notre série

1.5 Le geste chirurgical :

Le geste chirurgical a consisté en une hysterectomie totale sans conservation annexielle dans 33 cas soit 51.56% des cas ; une hystérectomie élargie dans 21 cas soit 32.81% des cas; hystérectomie totale avec conservation annexielle dans 9 cas soit 14.06% des cas, une biopsie de la tumeur dans un cas (1.56%)

Le curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique a été réalisé dans 29 cas soit 45.31 cas

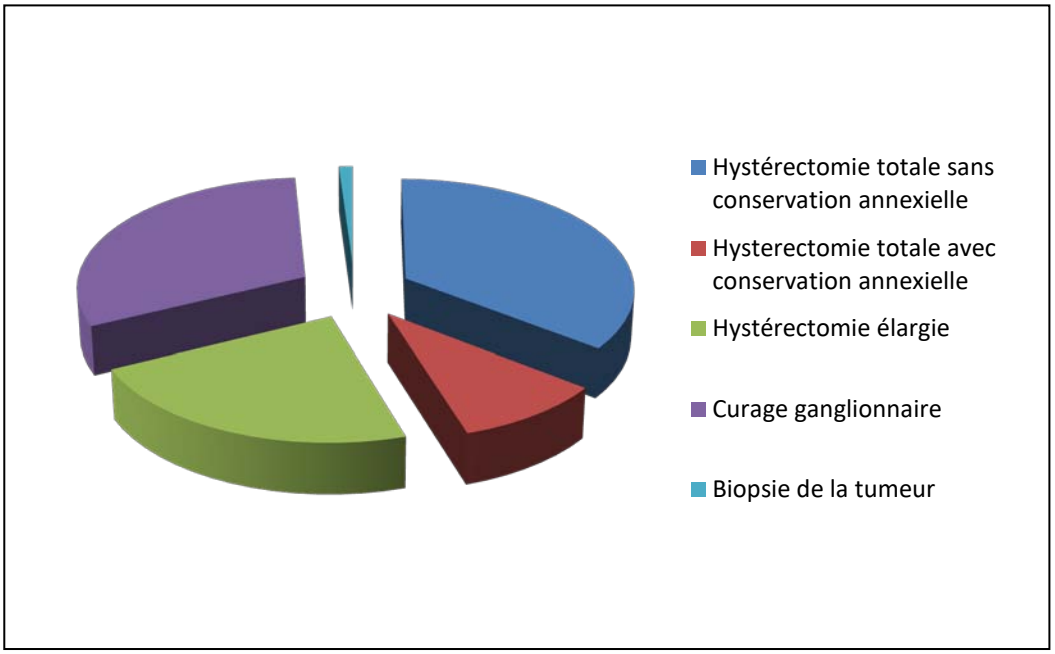

Figure 18: Gestes chirurgicaux réalisés dans notre série

1.6 Les suites post-opératoires :

Les suites post-opératoires étaient simples dans 89.06% des cas. Quelques complications per-opératoires ont été notées, elles étaient comme suit :

- Hémostase difficile dans un cas (1.56%)
- Traumatisme accidentel de la veine iliaque droite dans un cas avec suture et clampage de celle-ci (1.56%)
- Un cas de péritonite (1.56%)
- Une patiente a développé une infection de la paroi (1.56%)
- Une patiente diabétique type 2 sous insuline a développé une fasciite nécrosante post-opératoire (1.56%)
- Deux patientes ont développé une décompensation acidocétosique de leur diabète (3.12%).

Aucune complication thrombo-embolique n'a été notée

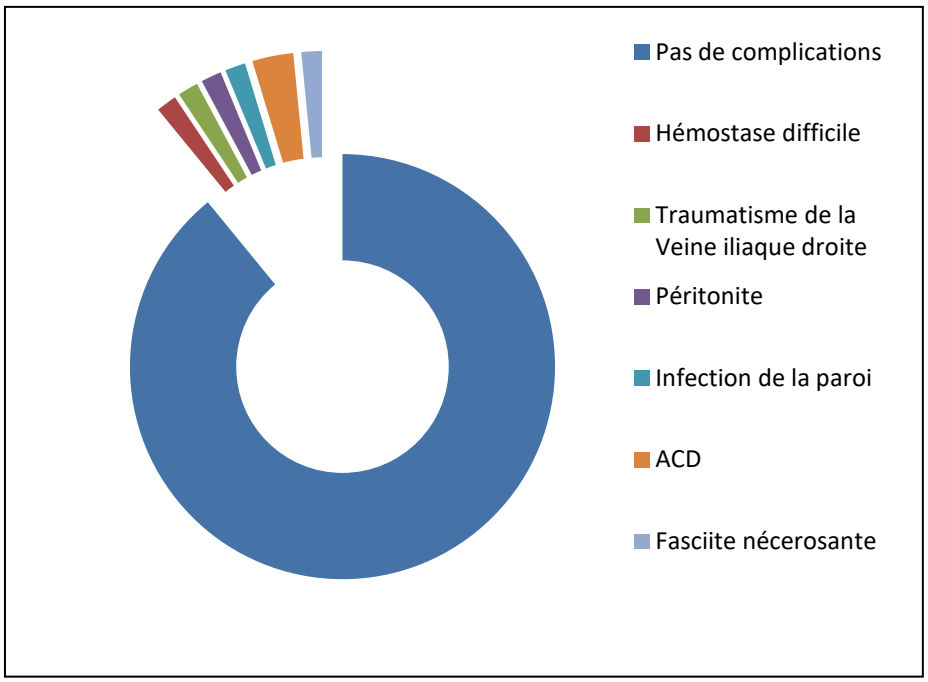

Figure 19: Suites opératoires dans notre série

VI. L'anatomopathologie :

1. Macroscopie

❖ **Taille tumorale :**

Les tumeurs étaient de taille et de morphologie variables. Elles variaient de 1cm à 35 cm avec une taille moyenne de 17.1 cm

❖ **Description tumorale :**

Les tumeurs de l'endomètre dans notre série prenaient souvent un aspect végétant. Mal limitées et non encapsulées elles présentaient parfois des foyers de nécrose et d'hémorragie.

- **Type histologique**

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé était l'adénocarcinome endométrioïde (91.43%) ; suivi du carcinosarcome (2.85%) et de l'adénocarcinome tubulo-papillaire (2.85%). Un cas de dysplasie de haut grade a été diagnostiqué (1.42%) et enfin, un cas de tumeur neurendocrine à petites cellules (1.42%)

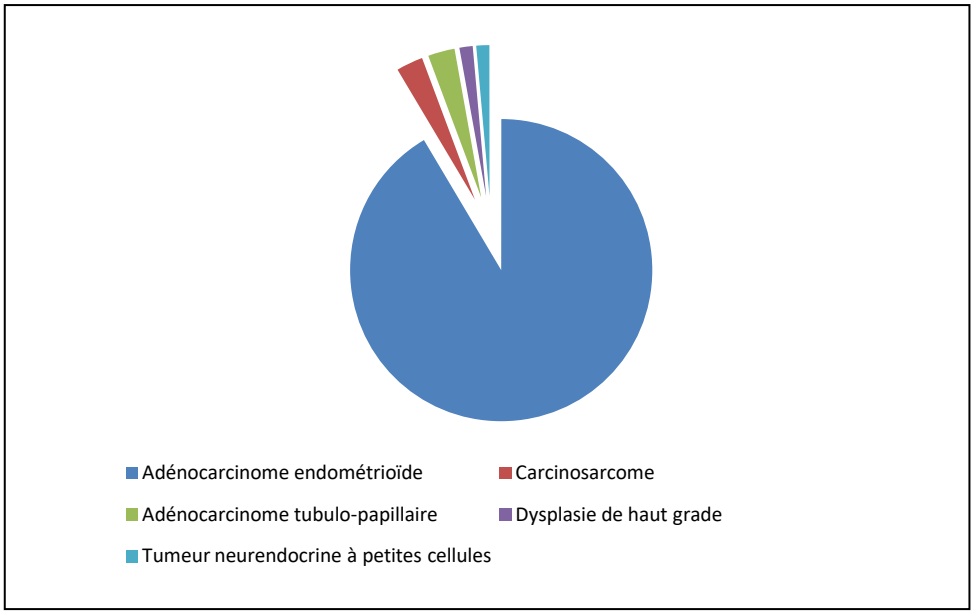

Figure 20 : Résultats du curetage biopsique de l'endomètre dans notre série

- **Envahissement ganglionnaire :**

Les ganglions métastatiques sont identifiés sur le curage pelvien et / ou lombo-aortique. L'envahissement ganglionnaire représente un facteur pronostique important. Dans notre série, le curage était positif dans 14 cas des patientes opérées, soit 21.87% des cas.

- **Les emboles vasculaires :**

Les emboles vasculaires sont définis par la présence de cellules tumorales à l'intérieur des structures vasculaires. Ils sont découverts et étudiés grâce à l'anatomopathologie. Ils représentent un facteur de mauvais pronostic.

Dans notre série, les emboles vasculaires ont été retrouvé dans cinq cas soit 7.81% des cas.

- **Profil immuno-histochimique**

L'immunohistochimie a été réalisée dans uniquement 3 cas. Dans tous les cas, le profil était le même

Ac anti Ki67+

Ac anti CK7 -

Ac anti CD10 -

AC anti P63-

- **Classification selon la FIGO 2009**

Les tumeurs de l'endomètre sont classées selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique révisée en 2009, et qui est une classification clinico-pathologique qui prend en considération les résultats anatomopathologiques en post-opératoire. Il existe quatre stades de gravité croissante qui sont définis comme suit :

Tableau III: Classification anatomopathologique de la FIGO 2009 pour les cancers de l'endomètre

Stade IB	**Cancer clinique limité au col visible en macroscopie**		
	IB2	T > 4 cm	
Stade II	**Cancer dépassant le col**		
	IIA	Atteinte jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin	
		IIA1	T < 4 cm
		IIA2	T > 4 cm
	IIB	Atteinte du paramètre proximal	
Stade III	**Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)**		
	IIIA	Atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur	
	IIIB	Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)	
Stade IV	**Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale**		
	IVA	Atteinte des organes adjacents	

Selon la classification de la FIGO 2009, la plus grande majorité de nos patientes de notre série 0avaient un stade II (53.12%). 26.56% étaient en stade III de l'évolution tumorale, tandis que 18.75% avaient un stade I. Enfin, le stade IV représentait 1.56%

Tableau IV : Répartition des malades selon la classification de la FIGO 2009.

Stade		Nombre de cas	Pourcentage%
Stade I	IA	8	18,75 %
	IB	4	
Stade II		34	53,12 %
Stade III	IIIA	10	26,56 %
	IIIB	6	
	IIIC	1	
Stade IV		1	1,56 %

VII. Traitement médical :

1. Radiothérapie :

En adjuvant, la radiothérapie a été pratiquée dans 14 cas soit % des cas, La curiethérapie n'a jamais été réalisée.

2. Chimiothérapie :

La chimiothérapie était réalisée dans 18 cas en adjuvant, soit dans 22.85% des cas.

3. Hormonothérapie

4. Thérapie ciblée

VIII. Evolution :

Dans notre série, la majorité des patientes opérées ont connu une rémission complète (61.43%) .

Une rémission partielle était présente dans 25.71% des cas. L'évolution a été marquée par l'apparition de métastases dans 2.85% des cas. Quatre patientes (5.71%) sont décédées suite à l'évolution de la maladie. Enfin, 4.28 % des patientes ont été perdues de vue et non joignables par téléphone (Figure 21)

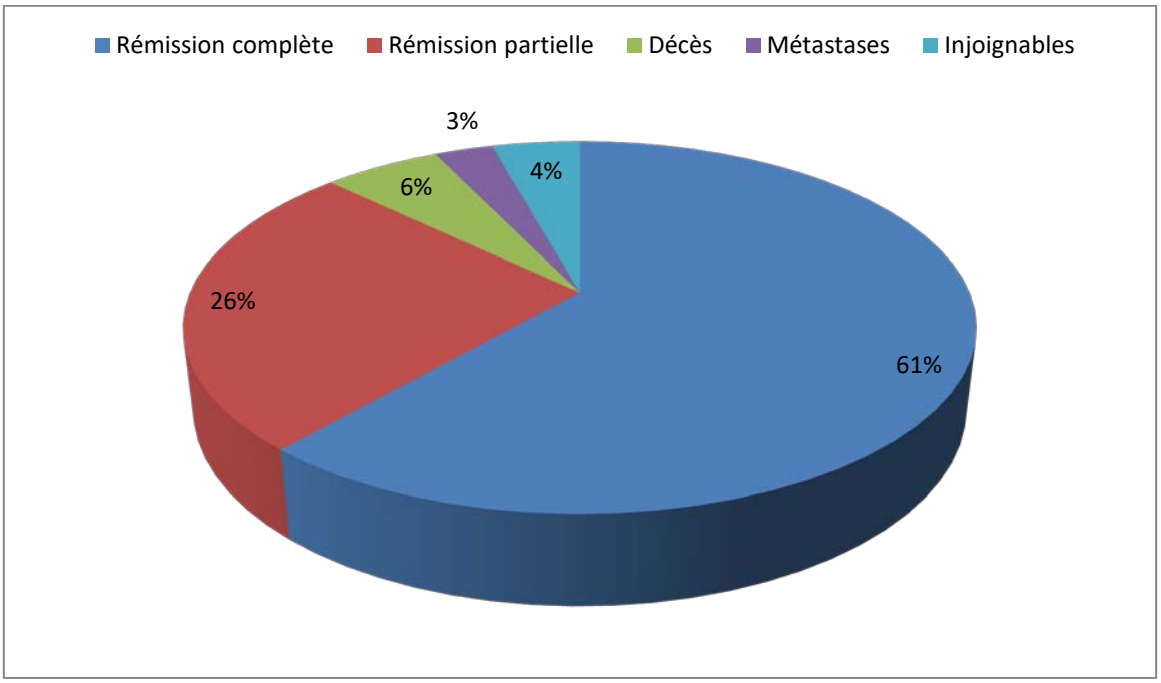

Figure21 : Evolution des patientes dans notre série

Discussion

I. Introduction :

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus répandu dans les pays développés. Son incidence annuelle est en constante augmentation.

Bien que la majorité des cancers de l'endomètre soient diagnostiqués à un stade précoce, le pronostic diffère d'une patiente à une autre selon le stade de la maladie. Ainsi, l'approche thérapeutique diffère d'un cas à un autre. (1)

Il existe deux types de cancer de l'endomètre: le type I lié aux œstrogènes (environ 80% des cas) et le type non lié à l'œstrogène , ou type II. Le type I inclut les adénocarcinomes qui se développent lentement, ils sont de meilleur pronostic. Les mutations de type I les plus courantes incluent PTEN, KRAS et l'instabilité des microsatellites.

Le type II est représenté par des carcinomes séreux, mucineux et à cellules claires, avec un comportement agressif vis-à-vis des tissus de voisinage. Ils sont de plus mauvais pronostic, car il existe un risque élevé de métastases à distance au moment du diagnostic. Souvent, ils infiltrent profondément le muscle utérin, jusqu'à la séreuse. Les mutations de type II les plus courantes incluent TP53, HER-2 et P16. (2)

Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont l'exposition à un climat œstrogénique prolongé (premières règles précoces, ménopause tardive, infertilité, nulliparité, obésité, traitement par tamoxifène après la ménopause), le diabète en particulier de type II, l'HTA, le syndrome des ovaires polykystiques…(3)

Certaines formes tumorales ont un caractère génétique et rentrent dans le cadre d'un syndrome de Lynch. Ces tumeurs ont la particularité de survenir à un âge plus jeune et à un stade précoce(6)

Le maître symptome sont les métrorragies post-ménopausiques qu'il faut obligatoirement explorer. Le bilan initial comprend une échographie endo-vaginale et sus-pubienne, couplée au Doppler.

La biopsie se fait généralement par curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle ou aidé par hystéroscopie.

Le bilan d'extention comprend un examen clinique détaillé avec une IRM lombo-pelvienne et peut être complété dans certains cas par un PETScan ou une TDM thoraco-abdominale. (8)

L'anatomopathologie joue un rôle primordial dans la prise en charge du cancer de l'endomètre car elle permet de poser le diagnostic de cancer de l'endomètre ainsi que de préciser le type histologique, le profil immuno-histochimique, la positivité des récepteurs hormonaux et surtout de préciser le stade histologique de la FIGO 2009.

Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie. Le geste chirurgical le plus souvent pratiqué est l'hystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale de type A (Querleu), parfois élargie à une partie du vagin avec omentectomie, ou carrément une exentération pelvienne. (10)

L'indication des curages ganglionnaires est basée sur les éléments du bilan préopératoire (éventuellement extemporané), elle comprend une lymphadénectomie pelvienne et aortique.

Le traitement chirurgical pose le problème de conservation de la fertilité chez les femmes jeunes en période d'activité génitale. Le traitement est proposé lorsque le stade est précoce, et repose sur sur les progestatifs injectables (acétate de médroxyprogestérone), oraux (acétate de mégestrol, ou sur le stérilet hormonal associé aux analogues de la GnRH ; avec une surveillance qui doit être rigoureuse. (12)

Dans les stades avancés, une radiothérapie plus ou moins associée à une chimiothérapie peuvent être peroposées. Il peut s'agit d'une radiothérapie conformatiolle ou conformationnelle

avec modulation d'intensité, ou encore d'une curiethérapie. L'association d'antimitotiques les plus actifs dans le cancer de l'endomètre est la carboplatine + paclitaxel. (14)

Le pronostic est favorable dans les stades précoces, mais fâcheux dans les stades avancés.

Le dépistage dans la population générale n'est pas recommandé, et il n'existe pas de protocole de dépistage validé par les sociétés savantes.

II. Etiopathogénie :

1. Les sous types de cancer de l'endomètre :

Historiquement, le cancer de l'endomètre a été classé en deux types clinico-pathologiques et moléculaires principaux (6,7):

- Le type I est l'adénocarcinome de l'endomètre (beaucoup plus courant) (80 à 90%), qui sont préférentiellement associés à des altérations génétiques dans les mutations du promoteur de PTEN, KRAS, CTNNB1 et PIH3CA et MLH1. Ce sont généralement des adénocarcinomes endométrioïdes. Ils sont dûs la stimulation des œstrogènes sans opposition par la progestérone, et sont souvent précédés d'une hyperplasie de l'endomètre.
- Le type II comprend des sous-types non-endométrioïdes tels que les carcinomes à cellules claires les carcinomes indifférenciés, le carcinosarcome / tumeur mixte maligne de Müller (MMMT) (10-20%). Ils sont principalement des carcinomes séreux et sont communément décrits comme étant indépendants des œstrogènes. Ils apparaissant sur un endomètre atrophique et dérivent d'un carcinome intraépithélial, qui est une lésion précancéreuse. Les tumeurs de type II sont généralement moins bien différenciées et ont un pronostic plus sombre que les tumeurs de type I. En effet, le nombre de décès par cancer de l'endomètre type II représente 40% des décès de l'ensemble des cancers de l'endomètre, alors qu'ils ne représentent que 10% à 20% des cas. (8)

Tableau V : Modèle dualiste des cancers de l'endomètre type 1 et type 2 (170)

	Cancer de l'endomètre de type I	**Cancer de l'endomètre de type II**
Associé à l'œstrogène	Oui	non
Endomètre	généralement hyperplasique	généralement atrophique; SEIC
Positivité des récepteurs (œstrogènes / progestérone)	généralement positif	généralement négatif ou faiblement positif
Âge	55 à 65 ans	65 - 75 ans
Pronostic	dépend du stade, généralement favorable	dépend du stade, généralement pauvre
Stage	généralement FIGO étape I	généralement FIGO étape II - IV
Sous-type histologique	endométrioïde + variants; mucineux	séreuse, à cellules claires
Altérations moléculaires	Instabilité des microsatellites d' inactivation des PTEN Mutations de la β-caténine Mutations de la K-ras	Mutations de p53 Inactivation de la E-cadhérine Modifications de PIK3CA
Types moléculaires (TCGA)	POLE ultramuté, instabilité microsatellite hypermutée, nombre de copies faible	nombre de copies élevé (de type séreux)

Cependant, ce modèle dualiste a des limites car une hétérogénéité moléculaire considérable existe; par exemple, 25% des carcinomes endométrioïdes de haut grade expriment le TP53 muté et se comportent comme des carcinomes séreux.(162)

Les travaux approfondis menés par le réseau de recherche sur le génome du cancer (TCGA) ont considérablement amélioré notre compréhension du paysage moléculaire du cancer de l'endomètre, en introduisant non pas 2 mais 4 sous-types moléculaires, notamment:

1) Tumeurs POLE (ultramutées),

2) Tumeurs microsatellites instables,

3) Tumeurs élevées en nombre de copies avec principalement des mutations TP53 et

4) Groupe restant sans ces altérations. (163)

Les adénocarcinomes de l' endomètre à contexte héréditaire sont surtout visibles dans les familles atteintes d'un cancer du côlon héréditaire sans polypose (HNPCC, syndrome de Lynch). Bien que la majorité des carcinomes de l'endomètre liés au syndrome de Lynch soient des cancers du type I, la proportion de cancers du type II semble être plus élevée que dans le cas d'un carcinome de l'endomètre sporadique

2. Physiopathologie :

L'endomètre est le principal organe receveur des hormones stéroïdiennes d'origine ovairienne. Ses réponses à ces hormones sont complexes. Les principaux stéroïdes secrétées par l'ovaire sont les œstrogènes, progestérone et androgènes. Ces hormones exercent leurs effets dans les cellules de l'endomètre via leur récepteurs respectifs (9,10,11)

L'endomètre exprime les deux sous-types de récepteurs nucléaires classiques d'œstrogènes (ERα et ERβ). La progestérone, agit via le récepteur de la e Il existe deux sous-types de récepteurs à la progestérone : sous-types PRA et PRB. Les androgènes fonctionnent via les androgènes récepteur (AR) et tous ces récepteurs appartiennent à la classe Superfamille des récepteurs nucléaires d'hormones

L'endomètre subit des modifications structurelles en réponse aux fluctuations des œstrogènes et de la progestérone au cours du cycle menstruel. L'exposition non opposée et prolongée aux oestrogènes entraîne une hyperplasie de l'endomètre, qui augmente les chances de développement d'atypies cellulaires, d'hyperplasie de l'endomètre et éventuellement la genèse d'un cancer de l'endomètre de type 1. La base moléculaire de ce processus n'est pas encore connue, étant donné que seule une minorité de facteurs impliqués est reproductible. (9)

Chez les femmes non ménopausées, l'expression cyclique d'œstrogènes par les ovaires favorise la prolifération de l'endomètre.(1,25) Après la ménopause, les tissus périphériques, en

particulier les tissus adipeux, deviennent le site principal de la synthèse des œstrogènes.(1,26) les adipocytes, les pré - adipocytes et des cellules souches mésenchymateuses à l' intérieur des tissus adipeux sont la principale source d'aromatase, l'enzyme responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes et par conséquent favorise la prolifération de l' endomètre chez la femme après la ménopause.(12)

De plus, les niveaux de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) diminuent avec l'augmentation de l'adiposité, ce qui augmente le pool d'œstrogènes bioactifs, même en l'absence de synthèse de novo d'œstrogènes. (13)

Bien qu'incomplètement élucidées, plusieurs voies ont été proposées pour expliquer l'action œstrogénique sur l'endomètre (166):

Les mécanismes cancérogènes possibles comprennent :

- Le déséquilibre entre la prolifération de l'endomètre par des œstrogènes non opposés et le système de réparation de mismatch (MMR);
- Hyperméthylation du gène MMR *hMLH1* ;
- Mutation des *gènes PTEN* , *β-caténine* et *K-ras* dans le cancer de l'endomètre de type I et des gènes *HER - 2 / neu* et *p53* dans le cancer de l'endomètre de type II;
- Hyperméthylation de*SPRY2* , *RASSF1A* , *RSK4* , *CHFR* et *CDH1* ;
- Méthylation des microARN suppresseurs de tumeurs, y compris *miR - 124* , *miR - 126* , *miR - 137* , *miR - 491* , *miR - 129-2* et *miR - 152*. (15)

Ainsi, il est probable que les mécanismes carcinogènes du cancer de l'endomètre impliquent des modifications à la fois génétiques et épigénétiques, qui pourraient induire à des instabilités microsatellites avec des mutations génétiques, qui auraient pour conséquence l'activation des gènes proto-oncogène, l'inhibition des gènes supresseurs de tumeurs et ainsi la genèse de cellules tumorales à l'origine du cancer de l'endomètre.

Ces mécanismes restent ambigus, notamment en ce qui concerne la cancérogenèse de novo du cancer de l'endomètre de type II.

Tableau 2 : Altérations moléculaires observées dans les cancers de l'endomètre type 1 et type 2 (166)

	Endometrioid	Serous	Carcinosarcoma	Clear cell
Bokhman subtype	I	II	II	II
TP53 mutation	Rare	>90%	60–90%	35%
PI3K alterations	*PTEN* mutation (75–85%) *PIK3CA* mutation (50–60%) *PIK3R1* mutation (40–50%)	*PTEN* mutation (11%) *PIK3CA* amplification (45%) *PIK3CA* mutation (35%) *PIK3R1* mutation (12%)	*PTEN* mutation (19%) *PIK3CA* mutation (35%) *PIK3CA* amplification (14%)	*PTEN* loss (80%) *PIK3CA* mutation (18%)
KRAS mutation	20–30%	3%	17%	0%
ERBB alterations	None	*ERBB2* amplification (25–30%)	*ERBB2* amplification (13–20%) *ERBB3* amplification or mutation (13%)	*ERBB2* mutation (12%) *ERBB2* amplification (16%)
FGFR amplification or mutation	*FGFR2* mutation (12%)	*FGFR2* mutation (5%) Frequent *FGFR1* and *FGFR3* amplification	*FGFR3* amplification (20%)	..
Wnt/β-catenin	*CTNNB1* mutation (25%)	*CTNNB1* mutation (3%)	..	..
Other	*ARID1A* mutation (35–40%)	*PPP2R1A* mutation (20%) *FBXW7* mutation (20% of undifferentiated endometrial carcinoma) *LRPB1* deletion Frequent amplifications in *MYC*, *CCNE1*, and *SOX17*	*PPP2R1A* mutation (28%) *FBXW7* mutation (35–40%) *ARID1A* mutation (25%) *CCNE1* amplification (42%) *SOX17* amplification (25%)	*ARID1A* (25%) *TERT* promoter mutations

Table 2: **Molecular classification of endometrial cancers, by histology**

Les mutations les plus souvent retrouvées dans l'adénocarcinome endométrioïde sont les mutations du gène PTEN, PIK3CA PIK3R1 suivies des mutations des gènes ARID1A et du gène KRAS.

Le sous-type séreux est caractérisé par la mutation du gène TP53 dans plus de 90% des cas. Des mutations d'autres gènes peuvent être associés, mais à moindre degré.

Le carcinosarscome est également associé fréquemment à la mutation TP53, parfois associée à d'autres gènes tels que le PIK3CA CCNE1 et même du PTEN.

Quant au carcinome à cellules claires, il est caractérisé par la perte du gène PTEN dans plus de 80% des cas.

3. Influence des hormones sur le cancer de l'endomètre :

D'après la littérature, il existe trois principaux mécanismes hormonaux entrant dans la physiopathologue du cancer de l'endomètre : L'hyperoestrogénie, l'hyperinsulinisme et l'insuffisance en progestérone

3.1 Hyperoestrogénie :

Comme mentionné précédemment, l'œstrogène intervient dans la croissance cellulaire de l'endomètre, la prolifération, l'inhibition de l'apotose, ainsi que dans son angiogenèse (15)

Bien que non complètement élucidé, plusieurs voies ont été identifiées pour exercer une action œstrogénique sur l'endomètre, ceux-ci incluent:

- **La voie génétique**: Un récepteur de l'œstrogène activé induit un gène de transcription soit directement en se liant à l'élément de réponse à l'oestrogène (ERE), via la voie « classique dépendante de l'ERE » soit indirectement via la voie «non classique, indépendante de l'ERE» grâce à une interaction avec des facteurs de transcription tels que SP-1 (16), facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1) (17), le récepteur épidermique du facteur de croissance (EGF) (18), PA-1 (19), NF-KB (20).

La transcription du gène récepteur d'oestrogènes peut également être induite via des facteurs en aval tels que EGF ou IGF-I via les «voies indépendantes des ligands» (21,22).

- **Les voies non génétiques**: activation des œstrogènes par voie de signalisation ERK1 / 2 (23) ou MEK / ERK, MAPK voie (24) a également été démontrée.

3.2 Hyperinsulinisme :

Le diabète de type 2 est caractérisé par des taux élevés d'insuline et de facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF1) ainsi que par une hyperglycémie, qui jouent chacun un rôle dans la pathogenèse du cancer de l'endomètre. (25- 26) Ceci favorise l'hyperactivité des signaux de MAPK et de PI3K / AKT / mTOR fréquemment observés dans les cancers de l'endomètre. La signalisation proliférative est encore amplifiée par la perte du gène suppresseur de tumeur PTEN , qui agit en opposition à la voie PI3K / AKT / mTOR et constitue un événement précoce dans la pathogenèse du cancer de l'endomètre.

3.3 Insuffisance en progestérone :

La progestérone neutralise l'action des œstrogènes. De ce faite, l'anovulation, ou le manque de synthèse de la progestérone endogène par l'ovaire qui peut se produire sans perturbation de la production d'œstradiol, est associé à une prolifération excessive et prolongée des cellules de l'endomètre et à un épaississement / hyperplasie de l'épithélium glandulaire. (39)

Par exemple, l'enzyme télomérase qui est impliquée dans la prolifération épithéliale de l'endomètre, et qui est hautement active dans l'hyperplasie de l'endomètre (EH) et dans le cancer de l'endomètre est induite par les œstrogènes et inhibée par la progestérone (39).

L'action antiproliférative de la progestérone dans les cellules épithéliales de l'endomètre s'exerce directement et indirectement via le stroma.

Il existe ainsi trois mécanismes qui ont été proposés pour expliquer l'antagonisme progestérone-œstrogène :

- L'inhibition de l'expression de ERα
- L'empêchement de la production de facteurs de croissance par le stroma (41)
- L'induction de l'apoptose des cellules épithéliales (42)

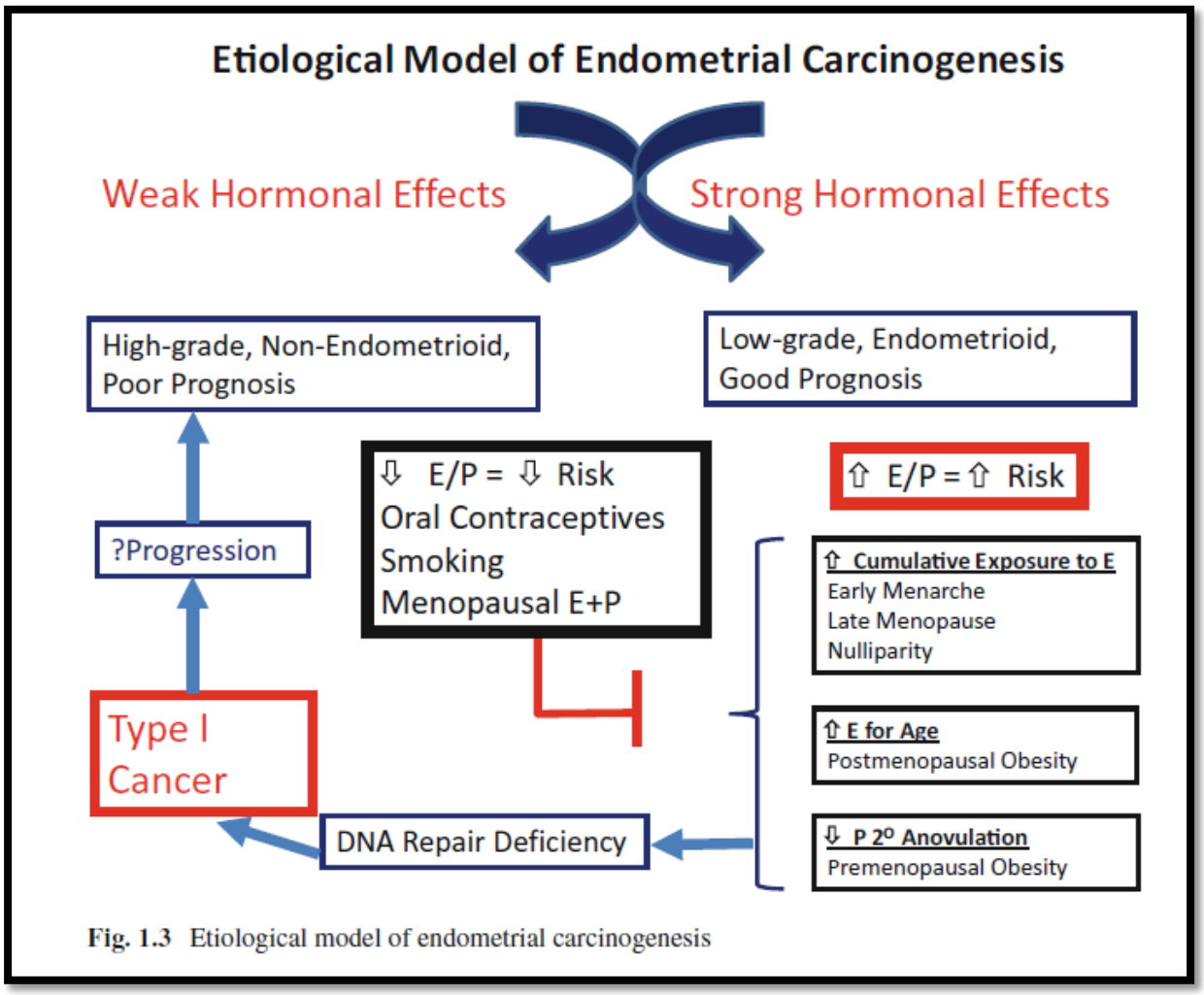

Figure : Mécanismes hormonaux entrant dans la physiopathologie du cancer de l'endomètre (1)

3.4 Hyperandrogénie :

Bien que l'hyperandrogénie ait été débattue comme étant un facteur de risque du cancer de l'endomètre, notamment chez les femmes atteintes de SOPK, il n'existe pas de preuve à l'appui de l'effet cancérogène des androgènes dans l'endomètre .(43)

III. Epidémiologie :

Les cancers de l'endomètre sont les cancers de l'utérus les plus fréquents (134). C'est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes et représente 4,8% dans le monde. (137)

Les données des études épidémiologiques descriptives des cancers de l'endomètre surggèrent qu'actuellement, il existe 319 500 nouveaux cas incidents de diagnostiqués par an, ainsi que 76 000 décès par an (135) dans le monde.

Les incidences varient d'un pays à l'autre et varient substantiellement selon les pays. Elles sont les plus élevées en Amérique du Nord et en Europe par rapport aux autres parts du monde.

L'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre en Europe et Amérique du Nord pourrait être liée à une plus grande prévalence de l'obésité et des syndromes métaboliques dans ces régions, en plus du vieillissement de la population et de l'avancement de l'âge de la première parité(137,138)

Bien que le cancer de l'endomètre soit conventionnellement pensé pour être un cancer de la période ménopausée (c.-à-d. les sixième et septième décennies de la vie), 14% des cas sont diagnostiqués chez des femmes préménopausée, dont 5% ont moins de 40 ans.(138)

Plus de 90% des cas de cancer de l'endomètre surviennent chez les femmes de plus de 50 ans, l'âge médian au moment du diagnostic étant de 63 ans. Cependant, 4% des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont moins de 40 ans (161) beaucoup d'entre elles souhaitent toujours conserver leur fertilité. (160)

La majorité des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués précocement (80% au stade I), avec des taux de survie à cinq ans supérieurs à 95%. Cependant, les taux de survie à cinq ans sont beaucoup plus bas s'il ya une invasion locorégionale (68%) (160, 162)

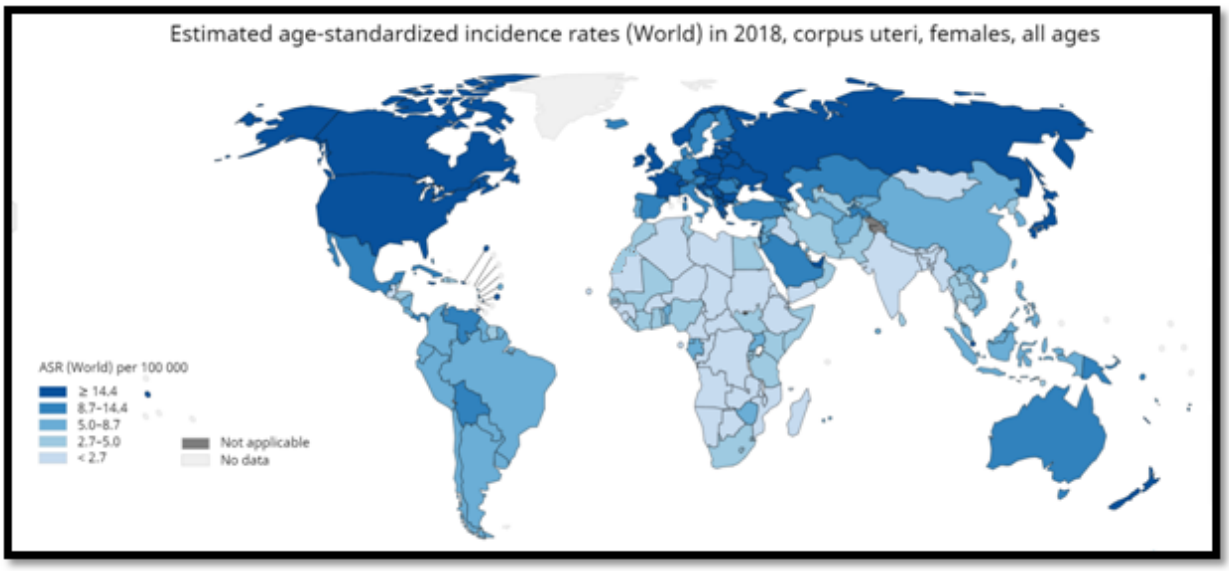

Image 1 : Incidence du cancer de l'endomètre dans le monde (2018)

Au Maroc, et selon le GLOBOCAN (2018), le cancer de l'endomètre est le 4ème cancer gynécologique chez la femme, après le cancer du sein, du col et de l'ovaire, avec une incidence de 3.5/100 000 habitantes. Cette incidence est basse par rapport aux pays développés tels que les pays de l'Amérique du Nord où l'incidence atteint 23.6/100 000 habitantes, les pays européens tels que la France où l'incidence est de 14.7/100 000 habitantes, les pays asiatiques comme le Japon avec une incidence de 15.3/100 000 habitantes et l'Australie avec 14.3/100 000 habitantes.

En comparaison avec les autres pays du Maghreb, l'incidence au Maroc est élevée, puisqu'au niveau de l'Algérie elle ne représente que 2.3/100 000 habitantes, au niveau de la Tunisie l'incidence est de 3.1/100 000 habitantes et enfin en Lybie elle est de 2/100 000 habitantes.

Comparé aux autres cancers, le cancer de l'endomètre représente le 8ème cancer de la femme marocaine après le cancer du sein, du col, colorectal, thyroïdien, ovarien, le lymphome malin non Hodgkinien et le cancer du poumon.

Dans notre série, le cancer de l'endomètre a constitué 1.2 % de l'ensemble des cas hospitalisés au service de gynécologie. Il était le 3ème cancer le plus fréquent après le cancer du sein (81.4%) et celui du col (7.8%). Il représentait 5.3% des cancers

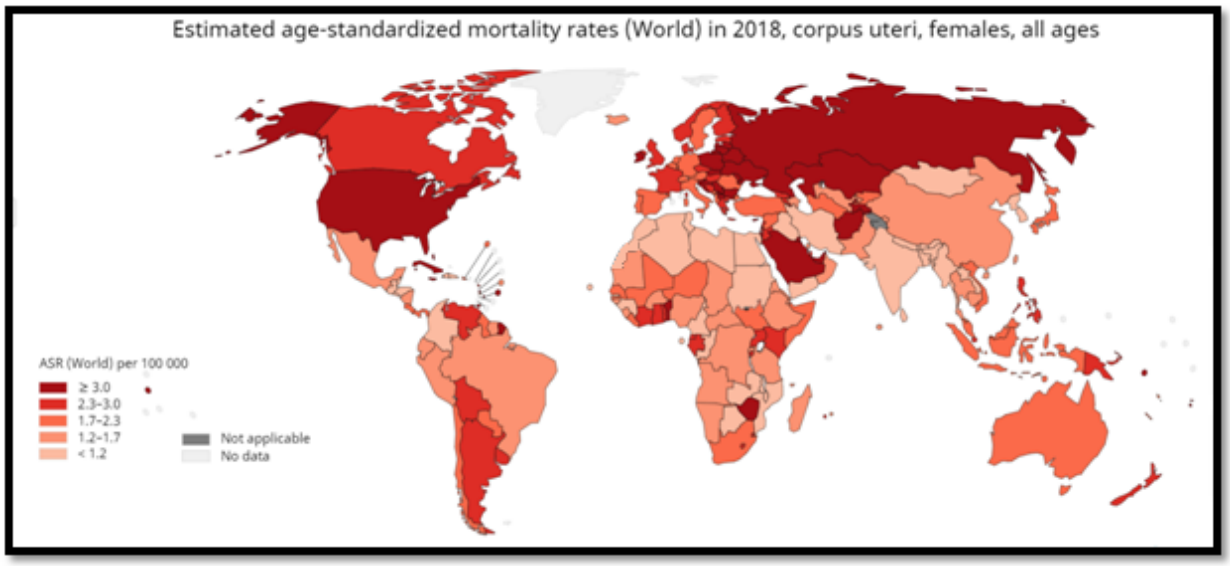

Image 2 : Mortalité du cancer de l'endomètre utérin dans le monde (2018)

La mortalité représente 0.77/100 000 habitantes au Maroc, ce qui est beaucoup moins important que les taux de mortalité rapportés en Amérioque du Nord, en Russie et en Europe. Les taux de mortalité les plus élevés sont vus au niveau de la Russie (4.1/100 000 habitantes), de l'Arabie Saoudite (3.9/100 000 habitantes) et des USA (3/100 000 habitantes)

Par rapport aux autres pays du Maghreb, la mortalité au Maroc est légèrement plus élevée. Elle n'atteint que 0.38/100 000 habitantes en Algérie, 0.60/100 000 habitantes en Tunisie, et 0.39/100 000 en Lybie.

Dans notre série, le taux de mortalité était de 5.71%. Il s'agissait de patientes ayant consulté à un stade avancé de l'évolution tumorale.

IV. Facteurs de risque :

1. Facteurs de risques endogènes :

1.1 Histoire familiale d'autres Kc dans la famille

On retrouve environ deux fois plus de risques de cancer de l'endomètre chez les femmes ayant un antécédent familial de cancer de l'endomètre chez un parent au premier degré.

On note aussi que le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 17% chez les femmes ayant un membre de la famille au premier degré atteint de cancer colorectal. Ces associations indiquent l'existence de facteurs génétiques dans le cancer de l'endomètre. (44)

Certaines études ont rapporté que l'association entre antécédents familiaux et risque de cancer de l'endomètre était plus fort si plusieurs membres de la famille sont touchés(45) et si les membres affectés sont plus proche (45,46)

1.2 Obésité

L'obésité contribue à l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans l'utérus postménopausique par divers mécanismes. Une adiposité accrue augmente l'activité de l'aromatase, ce qui conduit à la conversion des androgènes en œstrogènes, afin de promouvoir directement la prolifération de l'endomètre et la transcription des gènes proprolifératifs.

L'inflammation chronique associée à l'adiposité viscérale est médiée par les adipokines proinflammatoires et conduit à une hyperinsulinémie, à une augmentation du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF1) et à une hyperglycémie, qui alimentent la prolifération de l'endomètre.

Une diminution concomitante des cytokines anti-inflammatoires est également observée. L'inflammation et une augmentation des métabolites d'œstrogènes contribuent également aux dommages de l'ADN et à l'instabilité génétique.

Finalement, les cellules souches peuvent être recrutées dans le tissu adipeux, où elles contribuent à un microenvironnement tumoral favorable. (47)

Deux grandes méta-analyses ont montré que les régimes à charge glycémique élevée augmentaient considérablement le risque de cancer de l'endomètre (48,49) et un examen de trois études cas-témoins suggère qu'un régime méditerranéen pourrait être associé à une diminution du risque de cancer de l'endomètre. (50)

1.3 HTA

Les mécanismes biologiques pouvant expliquer la relation cause à effet de l'hypertension artérielle sur le risque de cancer de l'endomètre ne sont pas clairs à l'heure actuelle.

Il a été suggéré qu'une hypertension à long terme pourrait conduire à une sénescence cellulaire et à une inhibition de l'apoptose (51). Il a également été suggéré que les médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension pourraient augmenter le risque de cancer.

Étant donné que l'hypertension est une affection étroitement liée aux facteurs du mode de vie et à certaines conditions médicales, notamment l'alimentation, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et le diabète, il est difficile d'exclure la possibilité que le lien observé entre l'hypertension et le risque de cancer de l'endomètre soit en partie dû à un facteur de confusion.

L'association était plus faible, mais toujours statistiquement significative, parmi les études ajustées pour le tabagisme, l'IMC, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'utilisation d'un substitut hormonal, la parité et l'âge à la ménopause (RR = 1,14-1,34 pour les études avec cet ajustement versus 1,74- 2.10 pour les études sans cet ajustement).

En tenant compte du fait qu'il existe toujours une association significative dans les sous-groupes ajustés en tenant compte de ces autres facteurs, on peut suggérer que l'HTA favoriserait le cancer de l'endomètre, mais moins que ce qui a été suggéré dans les estimations globales sommaires. (52)

1.4 Age avancé

Il a été établi que le risque de cancer de l'endomètre était corrélé positivement à l'âge croissant. Le cancer de l'endomètre étant plus fréquent chez les femmes ménopausées que chez les femmes non ménopausées. En effet, plus de 90% des cas sont diagnostiqués après l'âge de 50 ans. (53)

1.5 Ethnie

Les femmes blanches ont un risque plus élevé de développer un cancer de l'endomètre comparées aux femmes appartenant à d'autres groupes ethniques. Le cancer de l'endomètre a une incidence plus élevée chez les Américaines blanches que chez les Afro-Américaines, les Hawaïennes, les Américaines d'origine japonaise et les femmes d'origine latine.

Cependant, en comparaison avec les autres races, le taux de mortalité chez les femmes blanches est le plus bas. Les différents taux d'incidence du cancer de l'endomètre selon les races pourraient être dus aux différences de style de vie, de statut socio-économique et de prédisposition génétique au développement de cancers (53)

1.6 Ménarche précoce et ménopause tardive

L'âge précoce de la ménarche (54,55,56) et la ménopause tardive (57,58) sont associés à un risque accru de cancer de l'endomètre et l'inverse est vrai (59,60). En effet, ces femmes ont un nombre de cycles menstruels accru par rapport aux autres, et donc une exposition à l'œstrogène plus importante(61).

La ménarche précoce augmente jusqu'à 9 fois le risque de cancer de l'endomètre, par rapport aux femmes dont la ménarche ne survient qu'à l'âge de 15 ans ou plus (62).

Setiawan et ses collègues ont constaté que le risque de survenue de cancer de l'endomètre augmentait de plus de 67% chez les femmes ayant eu une ménopause entre 50 et 54 ans, comparé à celles ménopausées avant 45 ans. Le risque augmente et atteint 79% lorsque la ménopause survient après l'âge de 55 ans (63)

1.7 Diabète

La résistance à l'insuline et l'élévation du peptide C, marqueur de la libération d'insuline, augmentent le risque de cancer de l'endomètre (65,66) une méta-analyse de 16 études a montré que le risque de cancer de l'endomètre était plus de deux fois plus élevé chez les femmes atteintes de diabète (67)

L'hyperinsulinémie est l'une des principales hypothèses d'association épidémiologique du DT2 et du cancer de l'endomètre (68), avec de multiples mécanismes plausibles pour expliquer cette observation. Tout d'abord, l'insuline diminue les niveaux de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) en inhibant sa production dans le foie (69). Comme la SHBG se lie généralement aux œstrogènes et à d'autres hormones sexuelles, des niveaux plus bas de SHBG entraînent une augmentation des œstrogènes biodisponibles (70,71).

Par conséquent, il a été observé que les femmes diabétiques ménopausées présentaient des taux d'œstrogènes urinaires supérieurs à ceux des femmes non diabétiques ménopausées, indépendamment de leur poids corporel (72).

Comme lors de la conversion périphérique d'androgènes en œstrogènes libres en présence d'un excès de tissu adipeux, une augmentation des œstrogènes consécutive à une hyperinsulinémie augmente la prolifération des cellules endométriales et diminue l'apoptose, entraînant un risque accru de cancer de l'endomètre (73). En conséquence, il a été démontré

que les variantes génétiques qui augmentent les niveaux de SHBG sont également associés à un risque moins élevé de cancer de l'endomètre (74). Deuxièmement, l'hyperinsulinémie entraîne une diminution des taux de protéine de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline, ce qui entraîne une augmentation des taux de facteur de croissance libre 1 (IGF-1) (75,76). Les récepteurs de l'IGF-1 sont présents dans le tissu endométrial et il a été démontré qu'ils stimulaient la prolifération des cellules endométriales (77,78). L'insuline elle-même peut également contribuer à la prolifération des cellules de l'endomètre, car elle agit comme un analogue de l'IGF-1 dans le tissu endométrial (79) Ces actions directes de l'insuline peuvent également contribuer à l'association du diabète de type 1 et du cancer de l'endomètre (80), induites par les effets de l'administration d'insuline exogène (80).

1.8 Syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique est un syndrome incluant plusieurs facteurs tels que l'obésité, l'hypertention, l'insulinorésistance et la dyslipidémie. Il a été corrélé au risque de développer un cancer de l'endomètre dans plusieurs études.(138,139,140)

Dans la plus grande étude qui a été menée pour mettre en évidence cette relation de causalité, il y a eu 16 323 cas de cancers de l'endomètre en plus de 100 751 contrôles. Les résultats étaient que le syndrome métabolique augmentait de% le risque de développer un cancer de l'endomètre (OR = 1.39 , 95% CI = 1.32-1.47) (139)

A cause de l'importance de l'obésité en tant que facteur de risque, plus d'efforts ont été menés pour évaluer l'implication des autres composants du syndrome métabolique dans la genèse du cancer de l'endomètre. Ainsi, il a été démontré que l'HTA ainsi que le taux élevé de triglycérides étaient des facteurs de risque supplémentaires mais moins forts que l'obésité.

On pense que le syndrome métabolique serait impliqué dans la physiopathologie du cancer de l'endomètre car il affecte plusieurs paramètres biologiques, notamment les niveaux d'oestrogènes et progestérone, ainsi que les cytokines pro-inflammatoires et l'insuline.

1.9 Nulliparité

Une parité plus basse et / ou une nulliparité augmenteraient jusqu'à quatre fois plus le risque de cancer de l'endomètre, tandis que la multiparité diminuerait le risque de cancer de l'endomètre jusqu'à 70% . De plus, toute naissance supplémentaire (après la naissance du deuxième enfant) diminuerait de 10% le risque de développer le cancer de l'endomètre pour chaque nouvel enfant . (58)

En effet, la parité entraîne une modification de l'équilibre hormonal entraînant une augmentation de la progestérone et une diminution de la quantité d'œstrogènes, ce qui supprime l'activité mitotique de l'endomètre . L'excrétion du tissu endométrial pendant l'accouchement pourrait être la raison de l'élimination des cellules initiées ou précancéreuses (53,158)

1.10 Infértitlité

L'infertilité est facteur de risque classique du cancer de l'endomètre. La majorité des jeunes patients atteints d'un cancer de l'endomètre (<40 ans) souffrent d'anovulation chronique (81,82) Les taux élevés d'œstrogènes dans le sérum sont l'une des principales caractéristiques associées à l'anovulation chronique, ce qui constitue une raison suffisante pour augmenter le risque de cancer de l'endomètre (83).

Ainsi, les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et les femmes atteintes de tumeurs ovariennes sécrétant des œstrogènes sont plus susceptibles d'avoir un cancer de l'endomètre (84,85) L'anovulation ou l'oligo-ovulation associée au SOPK chez les femmes non ménopausées entraîne un endomètre exposé de manière chronique à l'œstradiol non traité. En fin de compte, cela provoque une prolifération et peut éventuellement conduire à des changements néoplasiques (86)

1.11 Facteurs géographiques et économiques

L'incidence du cancer de l'endomètre peut varier d'un pays à l'autre ou d'une région à une autre dans le même pays, le même État ou même dans la même ville. Cela pourrait être dû aux différences de style de vie et de statut socio-économique qui existent généralement parmi la population, non seulement en ce qui concerne le taux d'incidence du cancer de l'endomètre, mais aussi pour la plupart des types de cancer (87,88,89)

Bien que la relation entre le niveau d'instruction et le cancer de l'endomètre soit controversée, des études ont montré que les femmes instruites utilisaient généralement le remplacement des œstrogènes, la contraception et ont tendance à avoir une parité inférieure, par rapport aux femmes non instruites. Cela peut exposer les femmes instruites à un risque de cancer de l'endomètre.

Néanmoins, les femmes instruites sont conscientes des symptômes de la maladie et, par conséquent, elles reçoivent un diagnostic précoce, ont un meilleur accès aux soins médicaux et ont donc un taux de mortalité plus faible. Tandis que les femmes non instruites, consultent tardivement et donc connaissent un retard de prise en charge. (90)

1.12 ATCD Kc de sein

Les patientes ayant des antécédents de cancer du sein invasif ont un risque plus élevé de développer un cancer de l'endomètre par la suite, quel que soit le statut ER ou PR du cancer du sein.

Le risque élevé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux négatifs fait craindre qu'en plus du traitement au tamoxifène, des facteurs étiologiques communs tels que la susceptibilité génétique, le traitement hormonal substitutif et des facteurs comportementaux entre ces cancers puissent également jouer un rôle.(92)

1.13 Syndrome de lynch (HNPCC)

Le syndrome de Lynch est une prédisposition héréditaire à de nombreux cancers, au premier rang desquels le cancer de l'endomètre chez la femme. Il est en rapport avec la mutation d'un gène du système MisMatch Repair, impliqué dans la réparation des mésappariemments de l'ADN. Cette mutation conduit à la perte de l'expression de la protéine correspondante ainsi qu'à une instabilité du génome dans les cellules tumorales.

Le risque cumulé à l'âge de 70 ans de développer un cancer de l'endomètre est de plus de 40 %. Les cancers de l'endomètre liés au syndrome de Lynch sont le plus souvent sentinelles (Ils révèlent le syndrome une fois sur deux.) et se caractérisent par leur survenue à un âge jeune (avant 60 ans), chez des patientes avec un IMC plus faible que dans les cancers de l'endomètre sporadiques. (92)

Les cancers de l'endomètre liés au syndrome de Lynch peuvent être synchrones d'un cancer de l'ovaire. La prise en charge thérapeutique ne présente pas de particularité. Le traitement conservateur peut être envisagé plus fréquemment en raison de l'âge jeune des patientes mais doit respecter les recommandations habituelles. Le pronostic de ces cancers est controversé. Le dépistage gynécologique, apparaît essentiel dans cette population, de même que la chirurgie prophylactique, qui reste le meilleur moyen de prévention.(93)

1.14 Le syndrome de Cowden :

Est une affection génétique à transmission autosomique dominante, qui a pour base une mutation du gène suppresseur de PTEN et qui détermine un risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre de 13 à 19% au cours de la vie (164,165)

1.15 Syndrome des OPK

Les données actuelles suggèrent que les femmes de tout âge atteintes de SOPK courent un risque accru de cancer de l'endomètre. Cela met en évidence le risque potentiel de morbidité liée au cancer gynécologique associé au SOPK. Cependant, les preuves disponibles sont loin

d'être solides et la variation des critères de diagnostic du SOPK, des facteurs de risque associés (notamment l'obésité) et un biais de sélection dans les études peut avoir exagéré l'augmentation du risque.

En outre, Les femmes atteintes du SOPK doivent également savoir que toute augmentation du risque de cancer de l'endomètre doit être évaluée compte tenu de son incidence relativement faible dans la population générale. Une vaste étude prospective bien contrôlée est nécessaire pour obtenir une estimation plus précise du risque de cancer gynécologique chez les femmes atteintes du SOPK. (94)

1.16 Tumeurs sécrétant de l'œstrogène (tumeurs de la granulosa ou tumeurs des cellules ovariennes)

Les tumeurs à cellules de la granulosa ovarienne (GCT : Granulosa cell tumors) représentent Les tumeurs ovariennes sécrétant des œstrogènes les plus courantes. (95) . En raison de leur association avec une augmentation persistante des taux d'œstrogènes, des modifications du tissu endométrial allant de l'hyperplasie à la dégénérescence maligne peuvent être rencontrées.

Une tumeur concomitante de la granulosa ovarienne et de l'hyperplasie de l'endomètre, voire du cancer de l'endomètre, n'est pas rare, la relation entre les deux néoplasies étant établie par un taux élevé d'œstrogènes produits par un ovaire hyperactif.

Un curetage biopsique de l'endomètre est recommandé chez les femmes symptomatiques âgées de moins de 40 ans. Chez les femmes asymptomatiques de moins de 40 ans, le prélèvement de l'endomètre n'est pas recommandé (95)

Le protocole thérapeutique standard consiste en une hystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale.(96)

2. Facteurs de risque exogènes

2.1 Traitement hormonal substitutif aux œstrogènes seuls (THS)

L'œstrogénothérapie consiste à utiliser de l'œstrogène seul pour compenser les symptômes de la ménopause. L'utilisation d'œstrogène seul augmente le risque de cancer de l'endomètre jusqu'à 20 fois car il prolonge l'exposition à l'œstrogène en retardant l'âge de la ménopause.

Ceci est dû au fait que l'œstrogénothérapie est associée au risque de développement d'une hyperplasie de l'endomètre, qui est souvent un précurseur du cancer de l'endomètre. Plus la durée d'exposition augmente, plus le risque de développement d'une hyperplasie de l'endomètre et éventuellement un cancer de l'endomètre augmente. (97)

2.2 Traitement hormonal aux oestrogènes combinés à la progestérone :

La littérature indique que de la thérapie combinée séquentielle augmente le risque de cancer, même lorsque le traitement dure moins de 5 ans. (159)

La thérapie combinée continue quand à elle présente un risque très faible, même pendant une durée de plus de 10ans. (159)

De plus, un risque accru de cancer de l'endomètre a été observé avec la Tibolone. (167)

2.3 Thérapie au tamoxifène

Des études menées auprès de femmes traitées par du Tamoxifène dans un but thérapeutique ou préventif ont montré que le RR du cancer de l'endomètre en développement était 2,53 fois plus élevé que celui d'une population du même âge.

Ce risque diffère selon le statut ménopausique : les femmes préménopausées traitées au tamoxifène ne présentent aucun risque accru de cancer de l'endomètre, alors que ce risque est

de 4,0 chez les femmes ménopausées (IC à 95%: 1,70–10,90). Le niveau de risque de cancer de l'endomètre est dose et temps dépendant.(98)

2.4 La thérapie par stimulation ovarienne :

La thérapie de stimulation ovarienne augmente le risque de cancer de l'endomètre par rapport aux témoins basés sur la population, mais pas par rapport aux femmes stériles.(168,169)

2.5 Alimentation riche en graisse

Le risque de cancer de l'endomètre est en corrélation positive avec un régime alimentaire riche en graisses ou un apport énergétique élevé d'origine animale (107,108). Le régime végétarien, les fruits et les nutriments tels que les fibres et les vitamines sont associés à un risque réduit de cancer de l'endomètre (109,110) tandis qu'un apport énergétique élevé augmente le risque jusqu'à trois fois (111)

Cela peut s'expliquer de deux manières :

- Premièrement, un régime riche en graisses peut entraîner le développement de l'obésité, considérée à son tour comme un facteur de risque de cancer de l'endomètre.
- Deuxièmement, une alimentation grasse favorise le métabolisme des œstrogènes, ce qui augmente le risque de cancer de l'endomètre (112)

Ainsi, les différences de contenu de régime entre les pays peuvent être une autre raison de la différence d'incidence du cancer. (113,114)

2.6 Antécédent de radiothérapie (RTH)

Des études ont montré que les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du col ou des ovaires développaient un cancer de l'endomètre environ 15 ans plus tard ..(115)

Les cancers de l'endomètre associés aux rayonnements ont un pronostic grave, car ils sont plus susceptibles d'être des cancers non endométrioïdes et de stade avancé mal différenciés. La latence plus longue et la propagation étendue au moment du diagnostic retrouvés dans les cancers de l'endomètre associés à une irradiation peuvent suggérer un possible retard dans la présentation clinique et le diagnostic.(116)

V. Facteurs protecteurs :

1. L'allaitement maternel :

Plusieurs m éta-analyses ont récemment démontré que l'allaitement maternel réduisait significativement le crisque de cancer de l'endomètre (149 , 150, 151)

Dans l'une d'elles (150) quinze articles avec 623570 participants ont été identifiés. Les RR de ces études suggéré que l'allaitement était associé à la réduction du risque de cancer endométrial (taux élevé versus élevé faible / aucun: RR = 0,74; Intervalle de confiance (IC) à 95%, 0,58-0,95).

Une relation linéaire a été établie entre l'allaitement et le cancer de l'endomètre après élimination des autres paramètres tels que la prise hormonale et l'index de masse corporel. En effet, le risque de cancer de l'endomètre a diminué de 1,2% pour chaque mois d'allaitement ajouté. (150)

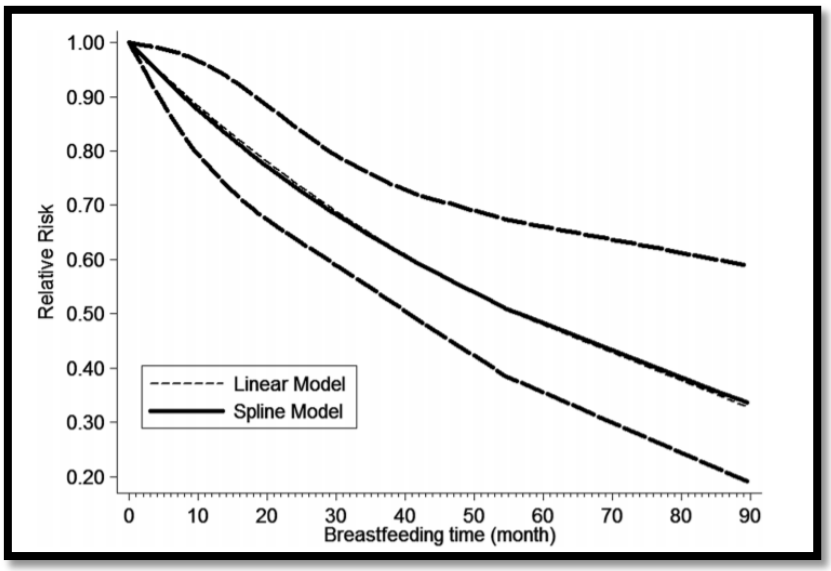

Figure 2: Relation linéaire retrouvée entre l'allaitement maternel et le risque de survenue du cancer de l'endomètre t(150)

Plusieurs hypotheses ont été émises pour expliquer le rôle protecteur de l'allaitement maternel.

Durant la lactation, les hormones pituitaires et ovariennes sont inhibées, (152,153) ce qui réduit la stimulation de l'endomètre par les oestrogènes.(154)

De plus, durant la lactation, le déclin de l'œstrogène est plus important que celui de la progestérone, et donc la taux de progestérone est plus important que celui des œstrogène, d'où son rôle protecteur (152)

Finalement, une lactation prolongée diminue significativement le taux d'obésité (155)ce qui diminue le risque de cancer de l'endomètre.

2. Le café

La consommation accrue de café est associée à diminution du risque de cancer de l'endomètre, en particulier chez les femmes obèses et ménopausées.(99) Les constituants du café ont été associés à plusieurs mécanismes biologiques liés à la cancérogenèse in vitro et in vivo.

Ces mécanismes comprennent: la méthylation de l'ADN, l'activation de proto-oncogènes et inactivation de gènes d'onco-suppresseurs, perte de l'apoptose et contrôle de la croissance et induction de l'angiogenèse (100,101). Les constituants actifs du café qui ont été identifiés comme : la caféine (principalement connue pour sa capacité à augmenter la pression artérielle et pour sa capacité psychostimulantes et diurétiques)(102), mais aussi des polyphénols (acides chlorogéniques, par exemple), des lipides sous forme de diterpènes (103,104)

Il existe des preuves que les polyphénols alimentaires pourraient être associé à une diminution de la mortalité et du risque de cancer, et peut être le médiateur du potentiel effets du café sur la prévention du cancer (105,106)

3. Le tabagisme

Les déséquilibres des hormones stéroïdiennes, œstrogènes et progestérone, sont fortement liés au développement du carcinome de l'endomètre . L'exposition de l'endomètre à des niveaux élevés d'œstrogènes en l'absence de progestérone est supposée entraîner une prolifération cellulaire accrue et des taux de mutation plus élevés, pouvant conduire à une transformation maligne.

De ce faite, les facteurs qui augmentent l'œstrogène par rapport à la progestérone sont associés à un risque accru de cancer de l'endomètre, alors que les facteurs qui réduisent l'œstrogène par rapport à la progestérone sont supposés être protecteurs.

Le tabagisme actuel est inversement corrélé au carcinome de l'endomètre (117) ce qui a amené certains à émettre l'hypothèse que le tabagisme est un agent anti-œstrogénique (118,119)

Contrairement au 2-hydroxyestrogène , le 16 alpha-hydroxyestrogène stimule la prolifération cellulaire et est associé à un risque plus élevé de carcinome du sein et de l'endomètre (120,121). Chez les fumeurs, une clairance accrue de la 16alpha-hydroxyestrone a été observée, ce qui pourrait expliquer la relation entre l'usage de la cigarette et la diminution du risque de cancer de l'endomètre (122,123)

La rareté des études explorant les relations entre les métabolites de l'œstrogène, le tabagisme et le risque de cancer de l'endomètre justifie des recherches supplémentaires.

4. La contraception oestroprogestative:

L'administration concomitante de progestatif atténue le risque de développement de cancer de l'endomètre. Lorsque les progestatifs sont administrés en continu, de façon intermittente (au moins 10 j / mois) ou par le biais d'un système intra-utérin libérant du lévonorgestrel (DIU), le risque est réduit et devient inférieur à celui des femmes ne recevant pas de traitement hormonal (126,127)

Cependant, l'utilisation d'œstrogènes avec un traitement de 10 à 14 jours de progestatif une fois tous les 3 mois était significativement associé à un risque élevé de développer un cancer de l'endomètre pour les expositions de 5 ans ou plus (OR 1,63; IC 95%, 1,12-2,38) (128)

5. Grande multiparité

La grande multiparité peut conférer un effet protecteur sur le risque de décès par cancer de l'endomètre .(129)

Dans l'ensemble, la population de femmes grandes multipares avait un risque de cancer de l'endomètre moins élevé de 43% que dans la population de référence nationale. La multiparité réduit considérablement le risque de cancer de l'endomètre.

L'âge avancé à la première naissance (30 ans et plus) diminuait considérablement le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées. (130) .

Une grossesse à un âge avancé peut protéger contre le cancer en diminuant davantage les taux d'œstrogènes chez les femmes approchant la ménopause.

De plus, l'exposition à des niveaux élevés de progestérone tout au long de la grossesse peut être particulièrement efficace à un moment où le déficit en progestérone est fréquent, c'est à dire à un âge plus avancé.

Une exposition prolongée à la progestérone peut faciliter l'élimination des lésions précancéreuses, comme cela a été observé après le traitement des femmes présentant une hyperplasie avec des progestatifs dans l'essai PEPI 20.

Les cellules précancéreuses peuvent également être éliminées mécaniquement par exfoliation pendant l'accouchement (131) , cependant, un tel mécanisme serait limité aux femmes ayant un accouchement vaginal par opposition à une césarienne.

Il y existe également une théorie qu'il existe un effet à médiation immunitaire de la grossesse : les sérums de femmes ayant accouchées ont généralement reconnu des antigènes

tumoraux de l'endomètre qui n'ont pas été reconnus par les sérums de femmes nullipares(132) , ce qui pourrait conférer une protection de plus contre le cancer de l'endomètre.(133)

Tableau VI : Facteurs de risque du cancer de l'endomètre de type I (257)

Factors Influencing Risk	Estimated Relative Risk*
Older age	2–3
Residency in North America or Northern Europe	3–18
Higher level of education or income	1.5–2
White race	2
Nulliparity	3
History of infertility	2–3
Menstrual irregularities	1.5
Late age at natural menopause	2–3
Early age at menarche	1.5–2
Long-term use of unopposed estrogen	10–20
Tamoxifen use	2–3†
Obesity	2–5
Estrogen-producing tumor	>5
History of type 2 diabetes, hypertension, gallbladder disease, or thyroid disease	1.3–3
Lynch syndrome	6–20‡

VI. Diagnostic

1. L'étude clinique :

Le motif de consultation le plus fréquent et le maître symptôme sont les métrorragies post-ménopausiques. Elles peuvent être de faible, moyenne ou de grande abondance. L'hémorragie, si elle survient au cours des années précédent la ménopause complète, risque d'être confondue avec des pertes sanguines fonctionnelles iatrogènes ou organo-fonctionnelles, ce qui a pour effet de retarder les investigations nécessaires à la découverte de cancer de l'endomètre pré-ménopausique.

On peut également retrouver des leucorrhées qui sont fréquemment accompagnées de pertes sanguines qui leur donnent une coloration rosée, même roussâtre et fétide.

Les signes de diffusion de l'infection endométriale sont parfois révélateurs du cancer qui leur a donné naissance : paramétrite douloureuse, annexites de la femme âgée, cystites et à un stade plus avancé, sigmoïdo-rectite.

Le cancer de l'endomètre peut également être découvert à l'occasion de douleurs pelviennes pouvant être à type de pesanteur, à cause de l'extention locorégionale de la tumeur, ou alors des douleurs en rapport avec une infecton endométriale.

Comme il peut (plus rarement) être découvert au décours du suivi d'une patiente présentant un syndrome HNPCC/Lynch.

A l'examen clinique, on peut observer une altération de l'état général ou encore un syndrome anémique chronique dû à la déplétion sanguine prolongée (inconstants).

On peut également objectiver un surpoids ou une obésité, une masse abdominale, une sensibilité ou une défense abdominale.

L'examen au spéculum permettra de metre en évidence l'origine endo-utérine du saignement, d'éliminer un cancer invasif de l'exocol pouvant être à l'origine des métrorragies, d'éliminer les autres causes de métrorragies telles que les causes vaginales, de pratiquer un FCV complémentaire à la recherche d'atypies cytonucléaires afin d'éliminer un cancer du col utérin, principal diagnostic différentiel du cancer de l'endomètre à l'étape clinique, de mettre en évidence parfois un polype « symptomatique » de l'atteinte néoplasique profonde et enfin de réaliser une biopsie d'endomètre à l'aide d'une pipelle de Cornier ou d'une canule de Novack.

Dans les stades très avancés, on peut retrouver une hépatomégalie ou de nodule du foie, ou des adénopathies surtout au niveau inguinal.

Dans notre étude, Les métrorragies post-ménopausiques étaient le motif de consultation le plus fréquent (82.85 %) ; ces métrorragies étaient associées à des leucorrhées dans 18.57 %, et six patientes non ménopausée avait présenté des ménométrorragies soit 8.57 %. 45,71% des patientes se pleignaient de douleurs pelviennes et 7.14%. patientes se présentaient pour masse pelvienne. La richesse de la symptomatologie clinique dans notre série par rapport à la littérature traduit le stade avancé des patientes au moment du diagnostic.

2. L'étude radiologique :

Même si la stadification du cancer de l'endomètre est chirurgicopathologique (218), l'imagerie joue un rôle important dans la planification d'un traitement optimal. Le scanner est souvent utilisé pour évaluer la propagation de la tumeur dans l'abdomen et le thorax. Pour évaluer l'étendue locale dans le pelvis, on peut utiliser une échographie transvaginale, une IRM et un PET-Scan. (219)

2.1 L'échographie : (211)

Au cours des dernières années, l'échographie transvaginale a considérablement amélioré notre capacité à diagnostiquer et à gérer avec précision les anomalies intra-utérines.

Chez les femmes ayant des saignements post-ménopausiques, une simple mesure de l'épaisseur de l'endomètre peut discriminer de manière fiable les femmes présentant un risque faible ou élevé de cancer de l'endomètre, une épaisseur de l'endomètre inférieure ou égale à 4 mm diminuent de 1 à 10 le risque de cancer de l'endomètre chez la femme non utilisatrices d'hormonothérapie substitutive (231,232,233,234,235,236).

Dans le groupe de femmes à haut risque, c'est-à-dire celles dont l'épaisseur de l'endomètre est égale ou supérieure à 5 mm, une évaluation de la morphologie de l'endomètre et de la vascularisation à l'aide d'une échographie à échelle de gris et Doppler avec ou sans utilisation supplémentaire de la sonohystérographie peuvent être utilisés pour affiner l'estimation du risque de pathologie et, en particulier, du risque de cancer de l'endomètre (237,238,239,240)

L'exploration de l'endomètre est réalisée par voie endovaginale, précédée, comme pour tout examen échographique pelvien, du premier temps sus pubien.

L'étude de l'endomètre se fait dans les plans sagittal et axial, mais la mesure de l'épaisseur de l'endomètre est réalisée dans le plan sagittal, comprenant les deux feuillets de l'endomètre (double épaisseur de l'endomètre) ; cette mesure est réalisée là où l'endomètre apparaît le plus épais, perpendiculaire à la ligne médiane de l'endomètre.(242)

Lorsque le liquide intracavitaire est présent, l'épaisseur des deux couches simples est mesurée et la somme est enregistrée

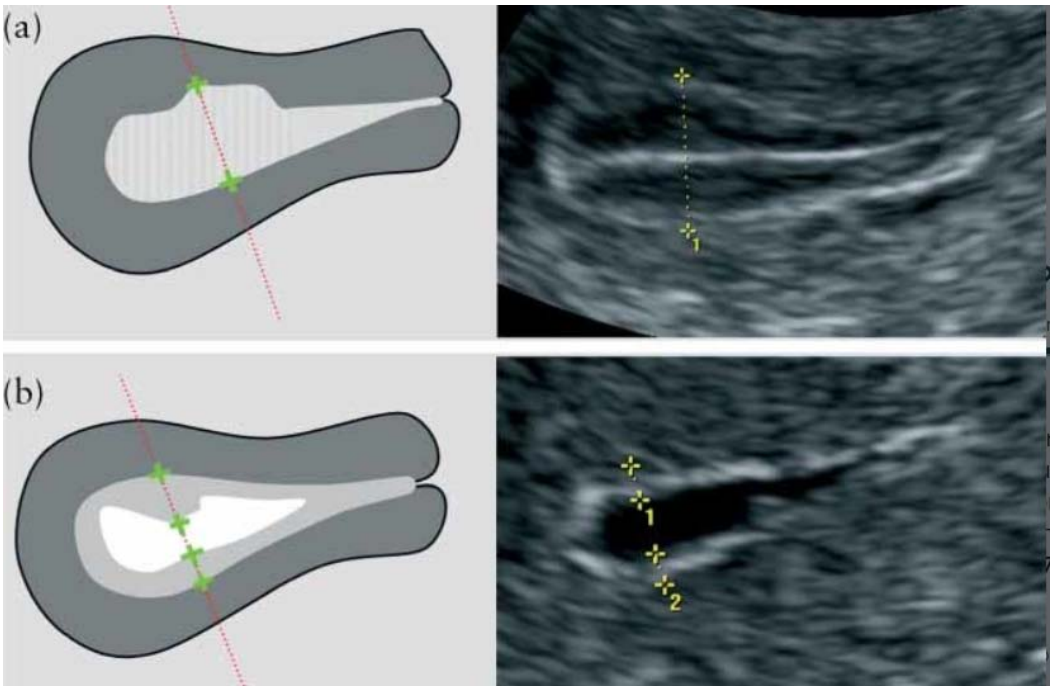

Figure : Mesure de l'épaisseur de l'endomètre (242)

Si l'endomètre est épaissi de manière asymétrique, les plus grandes épaisseurs d'endomètre antérieur et postérieur doivent également être indiquées séparément. (242)

Pendant la phase proliférative, l'endomètre est hypo-échogène et son épaisseur varie de 3 à 8 mm

Pendant la phase sécrétoire, l'endomètre est hyper-échogène (contenu glandulaire) avec un halo hypo-échogène sous-endométrial. Son épaisseur maximale est de 12 mm

Chez la patiente ménopausée, ne prenant pas de traitement hormonal substitutif, l'endomètre ne devra pas excéder une épaisseur de 5 mm. En cas de traitement oestroprogestatif continu, il est normalement inférieur à 8 mm en cas de traitement oestroprogestatif séquentiel, 8 mm en phase proliférative et 15 mm en phase sécrétoire. (215)

Classiquement chez des patientes obèses, l'endomètre a une épaisseur qui peut être majorée de 1 à 2 mm. (217)

L'échogénicité de l'endomètre doit être définie comme étant «uniforme». L'échogénicité est définie comme «non uniforme» si l'endomètre apparaît hétérogène, asymétrique ou kystique

La ligne médiane de l'endomètre est définie comme «linéaire» si une interface droite hyperéchogène de l'endomètre est visualisée, comme «non linéaire» si une interface hyperéchogène ondulée est vue, et comme «irrégulière» ou comme «non définie» en l'absence d'une interface distincte

Les avantages de l'échographie sont une large disponibilité, un faible coût, un temps d'examen court, la non invasivité incluant l'absence de rayonnement ionisant, ni de produit de contraste. (212)

La reproductibilité de la mesure de l'épaisseur de l'endomètre par échographie transvaginale s'est avérée très précise dans les études portant sur des femmes présentant des saignements post-ménopausiques pour des examinateurs expérimentés(213,214)

Néanmoins, elle est examinateur-dépendante. De plus, l'obésité affecte aussi la qualité de l'image. En effet, la graisse intra-abdominale, place souvent l'utérus dans une position verticale, ce qui rend la visualisation de l'endomètre plus difficile. (212) Cela peut parfois être surmonté soit en utilisant la main libre pour incliner manuellement l'utérus ou pour déplacer la sonde, afin d'évaluer l'endomètre d'un plus angle favorable. (212)

Plusieurs études ont montré que l'échographie transvaginale dans les mains d'examinateurs expérimentés pouvait être aussi bonne que l'IRM pour identifier correctement l'infiltration du cancer du myomètre par 50% et l'infiltration du stroma cervical. (219)

Dans notre série, l'échographie sus-pubienne et endovaginale a été pratiquée chez 95,71% des patientes (exception faite des patientes chez qui le diagnostic a été fait de façon fortuite suite à une hystérectomie d'hémostase).

L'échographie était pathologique dans 100% des cas. Elle a montré un épaississement endométrial chez 44 patientes (62.85%), une image intra cavitaire chez 18 patientes (25.71%) et une infiltration du myométre chez 5 patientes soit 7.14%

- L'hystérosonographie :

L'hystérosonographie de contraste (HCO), également appelée sonohystérographie, est une technique de diagnostic consistant à faire une échographie avec infusion intra-utérine simultanée d'une solution de contraste telle qu'une solution saline ou par perfusion sur gel-gel (SIG). (220) Celle ci agit comme un produit de contraste négatif et permet une meilleure visualisation de la cavité utérine et de l'endomètre.

La perfusion de contraste est réalisée au moyen de cathéters pour inséminations intra-utérines (221,222), cathéters utérins en silicium avec ballons(223), ou sondes gastriques pour nouveaux-nés (224) ainsi que diverses autres formes de cathéters.

La création de l'interface liquidienne entre les deux faces de l'endomètre permet une meilleure visualisation de l'invasion myométriale. Le temps hystérosonographique apparaît particulièrement intéressant chez les patientes pour lesquelles il existe une mauvaise visualisation de l'endomètre par voie endovaginale

L'hystérosonographie est plus performante lorsqu'elle est effectuée en phase folliculaire car un nombre moins élevé de faux positifs a été relaté en cette période du cycle menstruel (225,226). Elle échoue chez environ 7% des femmes, le plus souvent chez les femmes ayant une sténose cervicale (227)

Dans environ 8 à 10% des procédures, le sérum physiologique peut être insuffisant. Ceci est généralement dû à un reflux de solution saline et à une distension ou remplissage inadéquat de la cavité de l'endomètre (230, 228).

L'utilisation du gel au lieu de la solution saline (SIS) diminue le reflux et produit un remplissage plus stable de la cavité utérine (229).

Un remplissage stable de la cavité utérine est particulièrement important pour la sonographie en contraste 3D.

Il est important de noter qu'il n'ya pas d'étude ayant lié de manière formelle l'hystérosonographie à la dissémination de cellules cancéreuses dans la cavité péritonéale.

Dans notre série, l'hystérosonographie n'a jamais été pratiquée, bien qu'elle soit une technique simple, peu coûteuse et non invasive. Sa contribution dans l'évaluation de l'invasion myométriale et dans la caractérisation de l'épaississement endométrial ainsi que sa facilité de reproduction devraient faire qu'elle soit plus développée et pratiquée dans notre service.

- **Le Doppler :**

L'exploration échographique de l'endomètre devrait toujours être couplée au Doppler pour avoir une meilleure caractérisation de la vascularisation tumorale. Le contenu en couleur de l'endomètre peut être noté à l'aide du score de couleur IOTA (Analyse de la tumeur ovarienne internationale) (241) . Le score de couleur est une évaluation semi-quantitative subjective de la quantité de flux sanguin présent: un score de couleur de 1 est attribué lorsqu'aucun signal de

flux de couleur reflétant le flux sanguin ne peut être trouvé dans l'endomètre, un score de 2 lorsque la couleur minimale peut être détectée, un score de 3 en présence de couleur modérée et de 4 en cas de détection d'une couleur abondante

Dans notre série, le Doppler a été réalisé systématiquement en même temps que l'échographie pelvienne et endovaginale. Dans la plupart des cas, il y avait une importante vascularisation tumorale. Cependant, les caractéristiques de cette vascularisation n'étaient pas mentionnés dans la majorité des comptes rendus.

- Echographie 3D :

L'échographie 3D peut être un complément utile à l'echographie endovaginale et à l'hysterosonographie dans la caractérisation des anomalies au sein de la cavité utérine, y compris la localisation d'anomalies focales avant la biopsie dirigée. Elle a la capacité de reconstruire n'importe quel plan de coupe dans des orientations qui ne peuvent pas être obtenues directement à l'aide d'une echographie 2D standard et hysterosonographie. Dans une étude de Benacerraf et al (183), l'echographie 3D de l'utérus était supérieure par rapport à l'échographie pelvienne standard à deux dimensions chez 24% des patients et jusqu'à 39% chez les patientes avec une épaisseur de l'endomètre $\geq$5 mm.

Récemment, l'angiographie Doppler 3D associée à une échographie endovaginale est devenue un nouvel outil de diagnostic pour évaluer les profils vasculaires dans l'endomètre anormal et volume de l'endomètre. Bien que certains préconisent son utilité potentielle pour permettre la différenciation entre causes bénignes et malignes d'un endomètre épaissi d'autres ne la trouvent pas supérieur à la capacité diagnostique de l'échographie standard. (184).

Dans notre série , l'échographie 3D n'a pas été pratiquée vu sa non disponibilité au service. Néanmoins, dans la majorité des cas, l'échographie en 2D couplée à l'écho-Doppler sont suffisantes, surtout en la présence d'un opérateur expérimenté.

Le score de risque du cancer de l'endomètre (REC) (220)

Un système de notation utilisant les paramètres de l'échographie transvaginale, de l'hystérosonographie ainsi que l'IMC a été proposé pour évaluer le risque de cancer de l'endomètre.

Le système comprend plusieurs parmètres : l'IMC, l'épaisseur de l'endomètre, les vaisseaux de l'endomètre, leur nombre, leur calibre et leur organisation, en plus de l'aspect de la jonction endométro-myométrique.(220)

Ce système permet de classer correctement 90% des cancers de l'endomètre selon un score ≥ 4 (244).

Score system for prediction of endometrial cancer		Score
1	BMI ≥ 30	1
2	Endometrial thickness ≥ 10 mm	1
3	Endometrial thickness ≥ 15 mm	1
4	Vascularity, but no single/double dominant vessel	1
5	Multiple vessels	1
6	Large vessels	1
7	Densely packed vessels or color splash	1
8	Interrupted endomyometrial junction	1
9	Irregular endometrial outline at GIS	1
Total score	Σ	

Figure : Score REC pour le risque de cancer de l'endomètre

- L'échographie dans le bilan d'extention locorégional :

Le tissu cancéreux de l'endomètre est généralement décrit comme hyper ou isoéchogène par rapport au myomètre environnant et l'invasion du stroma cervical comme un endomètre épaissi hyper ou isoéchogène s'étendant dans le canal cervical et le stroma cervical (336,337,338,339)

En raison du faible champ de vision et de la profondeur de pénétration limitée des sondes d'échographie vaginale à haute fréquence, l'échographie transvaginale n'est pas considérée comme étant adapté à une évaluation valide des métastases des ganglions lymphatiques pelviens et paraaortiques. (336,337,338,339,340)

Un diagnostic par ultrasons valide dépend toutefois de la performance de l'examinateur pour obtenir des images représentatives décrivant la pathologie d'intérêt. L'échographie peut donc être particulièrement sensible aux variations inter-observateur.(332)

2.2 L'IRM pelvienne :

À l'échelle internationale, la pratique de l'évaluation préopératoire par IRM de patients atteints d'un cancer de l'endomètre varie considérablement. Selon les critères de pertinence de l'American College of Radiology (ACR), «l'IRM devrait être la modalité d'imagerie privilégiée pour la planification du traitement», car elle permet une meilleure évaluation globale de la maladie (247)

Les directives du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) conseillent l'IRM en cas de suspicion d'invasion du col utérin, mais aussi lors de l'évaluation du traitement du cancer de l'endomètre de type II avant le traitement (248)

Les directives de la Société européenne de radiologie urogénitale recommandent l'IRM dans les cancers à risque élevé et intermédiaire, dans les cas de maladie avancée et avant le prélèvement de ganglions lymphatiques (249)

En 2015, une réunion de consensus d'experts multidisciplinaires européens sur le cancer de l'endomètre a recommandé l'IRM dans le cancer apparent de l'endomètre de stade I pour d'évaluer la profondeur de l'invasion du myomètre, lors de la dissection sur mesure des ganglions lymphatiques. Cependant, alternativement, une échographie expert (US) et / ou des examens pathologiques peropératoires sont des options supplémentaires (250).

Le moment optimal du contraste pour diagnostiquer une invasion myométriale profonde est d'environ 2 min après le contraste, ce qui permet la meilleure discrimination entre le tissu tumoral et la couche musculaire externe du myomètre (345).

L'IRM permet d'étudier la profondeur de l'invasion du myomètre, l'extension du col utérin et les métastases des ganglions lymphatiques ce qui permet de poser une stadification IRM de la tumeur, et ainsi planifier l'acte chirurgical et même le traitement néoadjuvant en cas de cancer avancé de l'endomètre (250,252)

Les cancers de l'endomètre sont généralement légèrement hyper-intenses sur les images pondérées en T2 et hypo-intenses par rapport au myomètre normal hautement vascularisé sur les images injectées en T1.

Le sous-type II a tendance à présenter une morphologie inhomogène avec des zones d'hémorragie et de nécrose et est généralement diagnostiqué avec une invasion profonde du myomètre

Il existe de plus en plus de preuves que, lorsque les résultats de stadification par IRM et de biopsie hystéroscopique sont combinés, les femmes à risque élevé de métastases ganglionnaires peuvent être identifiées avant l'opération (251,252,253,254)

La plupart des tumeurs proviennent du fond utérin et présentent une expansion exophytique. La croissance infiltrante diffuse est rare et se caractérise par un épaississement diffus du myomètre. (256)

L'invasion cervicale est présumée lorsqu'il y a amincissement ou perturbation focale du signal hypointense du stroma cervical et de sa continuité avec la tumeur. Invasion stromale, en particulier lorsque subtile est mieux identifiée dans un plan perpendiculaire au canal cervical. (257)

L'invasion de la paroi pelvienne est suggérée lorsque la distance entre la tumeur et la paroi pelvienne, y compris le muscle obturateur interne, le muscle élévateur de l'anus, le muscle piriforme ou les vaisseaux iliaques est inférieure à 3 mm. (257)

L'invasion des parois du rectum ou de la vessie est mieux évaluée dans le plan sagittal. La préservation du plan graisseux entre la tumeur et la vessie ou le rectum permet une exclusion fiable du stade IVA.

Dans notre série, l'IRM pelvienne a été pratiquée dans 20% des cas. Bien que nous l'ayons demandée chez toutes les patientes ayant des stades présumés avancés, certaines ne l'ont pas réalisée à cause des contraintes économiques. L'IRM a permis d'objectiver un envahissement myométrial dans 35.71% des cas où elle a été réalisée.

- **IRM DW**

L'IRM pondérée en diffusion (DW) est une technique d'imagerie fonctionnelle dans laquelle le contraste est dérivé du mouvement aléatoire des molécules d'eau (352)

La performance diagnostique rapportée de l'IRM DW pour les paramètres de stadification préopératoire dans le cancer de l'endomètre se situe dans la plage de celles rapportées pour l'IRM injectée (352) et il a été préconisé que l'IRM CE puisse être omise en toute sécurité lors de l'inclusion d'une IRM DW, notamment chez les patients chez qui les agents de contraste IRM sont contre-indiqués (351)

L'IRM DW n'a pas été réalisée dans notre série vu sa non disponibilité dans notre contexte.

- **IRM avec agent de contraste ganglionnaire**

Il a été démontré que l'utilisation d'un agent de contraste spécifique aux ganglions lymphatiques à base de particules ultra-fines d'oxyde de fer (USPIO) améliorait considérablement les performances diagnostiques de l'IRM pour la détection des ganglions métastatiques dans les cancers de l'endomètre et du col de l'utérus, avec une sensibilité et une spécificité de 91-100% et 87-94% respectivement (343) Cependant, cet agent de contraste a malheureusement été retiré par le fabricant, dans l'attente d'une validation supplémentaire avant la mise en œuvre éventuelle dans la pratique courante.

2.3 La tomodensitométrie

La TDM du thorax, de l'abdomen et du pelvis avec injection de produit de contraste est largement utilisée en préopératoire pour la détection des métastases ganglionnaires et de la propagation à distance du le cancer de l'endomètre.

Les tumeurs primitives, lorsqu'elles sont visibles au scanner, sont généralement décrites comme légèrement hypodenses par rapport au tissu myométrial avec prise de contraste en périphérie

Pour l'évaluation de l'invasion locale, la tomodensitométrie injectée a longtemps été considérée comme inférieure à l' IRM et à l'échographie transvaginale(341) en raison de la faible résolution du contraste des tissus mous. Par conséquent, la littérature récente rapportant les performances de diagnostic des paramètres de stadification locale de la tomodensitométrie est donc rare.

La tomodensitométrie est également inférieure au PET-Scan pour la détection de métastases ganglionnaires pelviennes et paraaortiques, avec des sensibilités rapportées pour les métastases ganglionnaires de 29% et 57%, respectivement (342).

Dans notre série, nous avons réalisé la TDM chez les patientes ayant un stade présomptif élevé et/ou présentant des signes cliniques d'appel vers d'autres organes à distance soit dans 15.71% des cas. Elle a été performante pour la mise en évidence des métastases abdominales et thoraciques.

2.4 Pet-Scan au FDG

La PET-Scan au fluorodésoxyglucose (18F-FDG) associe deux techniques d'imagerie visualisant à la fois les caractéristiques morphologiques et métaboliques de la tumeur, ce qui permet de co-enregistrer les données structurelles et fonctionnelles décrites dans les images fusionnées.

La PET-Scan est de plus en plus utilisé dans le bilan préopératoire de nombreux cancers, y compris les cancers gynécologiques (336 , 344 ,346, 347 , 348). Le radiotraceur le plus courant est le FDG, un analogue du glucose qui s'accumule de préférence dans les tissus malins en raison de son taux de glycolyse plus élevé.

En raison des limites de la résolution spatiale, le Pet-Scan au FDG n'est cependant pas susceptible de remplacer l'échographie transvaginale et l'IRM pour évaluer l'état de la maladie pelvienne en fonction de la profondeur de l'invasion du stroma cervical et du myomètre.

Pour la détection des métastases ganglionnaires et de la propagation distante, la TEP-TDM au FDG surpasserait la TVU et l'IRM, ce qui constituerait une méthode d'imagerie préopératoire très prometteuse permettant de différencier les patients ne bénéficiant probablement pas d'une lymphadénectomie de ceux pouvant bénéficier de la procédure (47 , 49). Les sensibilités (spécificités) (exactitudes) rapportées par la TEP-TDM au FDG pour la détection des métastases ganglionnaires sont de 74 à 85% (91 à 96%) (89 à 93%) (7 , 37 , 43). La capacité d'identifier correctement les ganglions lymphatiques métastatiques est toutefois largement affectée par la taille des ganglions lymphatiques; Des sensibilités basées sur les

ganglions de 100, 67 et 13% respectivement dans les ganglions métastatiques ≥ 10, 5–9 et ≤4 mm ont été rapportées dans les cancers utérins (50).

2.5 L'hystéroscopie :

La biopsie sous hystéroscopie reste le Gold standard pour le diagnostic positif du cancer de l'endomètre. La cavité utérine est visualisée endoscopiquement et le matériel tissulaire est recueilli pour examen histologique sous contrôle visuel. (267)

- **Avantage** :

L'échantillonnage de l'endomètre avec le l'utilisation de l'hystéroscopie est plus précise dans le diagnostic du cancer par rapport à la dilatation et curetage utérin (259)

C'est une technique peu invasive. Le procédé est considéré par de nombreux auteurs comme simple et sûr. L'hystéroscopie a une bonne spécificité et sensibilité dans la détection des cancers de l'endomètre (258,260)

- **Inconvénients** :

Plusieurs auteurs ont souligné que l'hystéroscopie pouvait provoquer la relocalisation néoplasique des cellules à travers les trompes de Fallope jusqu'à la cavité péritonéale (261,262) En effet, l'introduction de gaz ou de liquide à haute pression utilisé pour distendre la cavité utérine pendant l'hystéroscopie pourrait théoriquement faciliter la propagation des cellules tumorales malignes dans la cavité péritonéale.

Dans une grande méta-analyse de près de 3000 femmes diagnostiquées cancer de l'endomètre, Chang et al. (263) trouvé que l'hystéroscopie pourrait augmenter le risque d'insémination de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale.

Les résultats de cette méta-analyse a également indiqué que le risque de métastases était associé à l'utilisation de liquides, et surtout chez les femmes avec des stades avancés cancer de l'endomètre. (267)

Il convient également de noter que de nombreuses études (264,265) ont observé une diminution significative nombre de cellules endométriales dans la cavité abdominale après application pression de liquide inférieure, <70 mm Hg, en cours d'hystéroscopie.

Par conséquent, l'hystéroscopie reste une méthode diagnostique sûre. Elle doit être utilisée à des pressions basses pour éviter l'insémination de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale et uniquement en cas de stade précoce(267).

Dans notre série, l'hystéroscopie a été réalisé chez 32 de nos patientes soit 49.23 %, sous anesthesie generale. Elle a montré images suscpectes ayant necessité d'être complétées par des biopsies.

3. Méthodes d'échantillonnage de l'endomètre :

3.1 Le curetage biopsique de l'endomètre :

Le curetage biopsique de l'endomètre consiste à dilater l'orifice du col de l'utérus pour prélever un petit échantillon de tissus de l'endomètre (paroi interne de l'utérus) au moyen d'une curette. Les fragments de tissus recueillis sont destinés à être examinés au microscope dans un laboratoire d'analyse. (177)

De manière générale, cet examen est sans danger et il n'entraîne des complications que très rarement. Ces complications très rares incluent : la perforation de l'utérus, des dommages au niveau du col de l'utérus, l'apparition d'un tissu cicatriciel au niveau de la paroi utérine, et l'infection.

Le curetage est toujours la procédure standard pour évaluer les lésions de l'endomètre telles que le carcinome et l'hyperplasie, mais cette procédure présente plusieurs carences. Outre sa tendance à causer des douleurs et des blessures, ainsi que son coût, le curetage ne peut évaluer que moins de la moitié de la cavité utérine dans environ 60% des procédures de dilatation et de curetage (D & C), ce qui peut donner lieu à des diagnostics faussement négatifs (Kipp et al. 2008) (189).

Par conséquent, il existe un besoin urgent de dispositifs alternatifs pouvant être utilisés pour la détection précoce des lésions de l'endomètre, en particulier du carcinome et de ses précurseurs. Depuis les années 1970, plusieurs dispositifs d'échantillonnage utérin présentant une sensibilité et une spécificité relativement élevées pour le diagnostic précoce des lésions de l'endomètre, et ont été mis au point pour le dépistage des lésions de l'endomètre. (188)

Parmi ces dispositifs, on compte : les dispositifs d'aspiration, Pipelle, Tao Brush et SAP-1 (188)

L'échantillonnage endométrial à l'aide de Pipelle est une procédure ambulatoire sûre, précise et économique qui évite l'anesthésie générale et présente une sensibilité et une spécificité élevées pour la détection de l'hyperplasie endométriale et des tumeurs malignes de l'endomètre. (186)

C'est une méthode non invasive ambulatoire qui donne un échantillon adéquat de l'endomètre dans 98% des cas et la probabilité d'obtenir un échantillon adéquat augmente lorsque l'épaisseur de l'endomètre central est supérieure à 5 mm (186)

Le taux de détection du carcinome de l'endomètre est plus élevé chez les femmes ménopausées que chez les femmes non ménopausées grace à cette méthode.(185)

Chez les femmes ménopausées et non ménopausées, l'échantillonnage par Pipelle reste la meileure technique pour la détection du carcinome de l'endomètre avec des taux de détection de 99,6% et 91%, respectivement. (185)

Dans notre série, le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle a été réalisé dans 38 cas soit 54.28% des cas. Il a été utilisé à défaut de l'hystéroscopie. Les résultats biopsiques étaient satisfaisants.

3.2 Autres méthodes d'échantillonnage de l'endomètre :

- **L'aspirateur Vabra :**

Parmi tous les dispositifs d'aspiration, l'aspirateur Vabra est le plus couramment utilisé pour les essais cliniques visant à évaluer les lésions de l'endomètre.

- **Avantage :**

Dans une étude, les échantillons obtenus par aspiration étaient adéquats pour la cytologie dans 93% des cas, sur 150 patients (Tripathy et Mahanty , (191)) . Dans un groupe symptomatique de 100 femmes, une spécificité de 88,7% et une sensibilité de 88,2% ont été trouvées, par rapport au diagnostic histologique, avec seulement 2% des résultats étant faussement négatifs. L'utilisation de l'aspiration dans l'échantillonnage de cellules endométriales semble également prometteuse comme outil de dépistage chez les femmes asymptomatiques (Rosler et al.) (192).

Dans un article de Rodriguez et al., Vingt-cinq patients devant subir une hystérectomie ont été randomisés pour subir une biopsie de l'endomètre préopératoire par un dispositif de Pipelle (présenté ci-dessous) (12 patients) ou par aspiration Vabra (13 patients). L'aspirateur Vabra s'est avéré statistiquement supérieur dans l'échantillonnage du pourcentage de surface de l'endomètre, du nombre moyen de surfaces de l'endomètre et du nombre moyen de quadrants de l'endomètre (Rodriguez et al.) (194).

- **Inconvénients :**

Bien que l'échantillonnage par aspiration puisse réduire les coûts par rapport au curetage, une limite est qu'il peut être perçu comme une procédure de traitement liée à l'avortement dans certains pays où l'avortement est illégal (Foster-Rosales et al.) (195). Le taux de réussite de la procédure de prélèvement de l'endomètre dans le Vabra s'est avéré inférieur à celui du Pipelle (88,7% contre 98,7, $p = 0,02$).

L'analyse coûts-avantages de Naim et al. ont révélé un coût moyen par patient plus élevé dans le groupe Vabra par rapport au groupe Pipelle (Naim et al.) (196)

L'aspirateur Vabra présentait également des limitations supplémentaires, à savoir que, dans certains cas, il n'était pas possible d'obtenir un endomètre adéquat et ne permettait pas de diagnostiquer d'autres pathologies utérines, telles que les polypes endométriaux et le myome utérin (Leonardi et al.) (197).

Kaunitz et al. a comparé les performances de la Pipelle à l'aspirateur Vabra chez 50 patients et a constaté que la Pipelle avait obtenu plus de tissu que le Vabra chez 28 patients (50%) et que le clinicien avait constaté qu'il provoquait moins de douleur chez 50 patients (89%) . Quarante-sept patients (84%) ont déclaré que la biopsie avec Pipelle était moins douloureuse qu'avec l'aspirateur Vabra (Kaunitz et al.; Wu et al.) (198,199).

- **Tao Brosse (188)**

Le pinceau Tao a été introduit en 1993 et approuvé par la Food and Drug Administration pour un usage médical général (200)

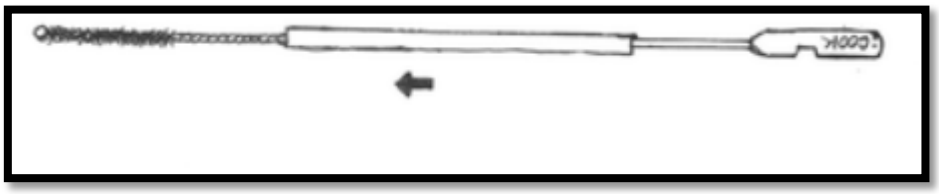

Image : Brosse Tao

Le diagnostic avec le pinceau Tao (2%) était moins marqué que pour la Pipelle (12%). De plus, le pinceau Tao était significativement moins douloureux que la Pipelle (p <0,01) (202). Une proportion significativement plus élevée de femmes ont préféré le pinceau Tao à l'échantillonneur endométrial Pipelle (203).

Dans l'étude de Prior et al., La sensibilité du pinceau Tao était de 95,5% en corrélation avec le diagnostic final (204). La sensibilité et la spécificité étaient de 100% pour la détection de l'hyperplasie atypique et du carcinome avec Tao Brush dans 200 cas dans le rapport de Wu et al. (205).

Cependant, il était difficile, à l'aide du pinceau Tao, de distinguer une hyperplasie simple sans atypie d'un endomètre prolifératif désordonné ou de diagnostiquer des polypes de l'endomètre, selon Wu et al. (205).

Le coût supplémentaire de la biopsie de Tao Brush par rapport à la biopsie de Pipelle était d'environ 100 £ (206). En outre, en théorie, le pinceau Tao présente l'inconvénient de ne pas collecter suffisamment de cellules de l'endomètre dans les cornes utérines en raison de sa configuration arrondie.

- Appareil SAP-1 (188)

Dispositif SAP-1 a été breveté et a reçu l' autorisation d'être utilisée en Chine en 2001.

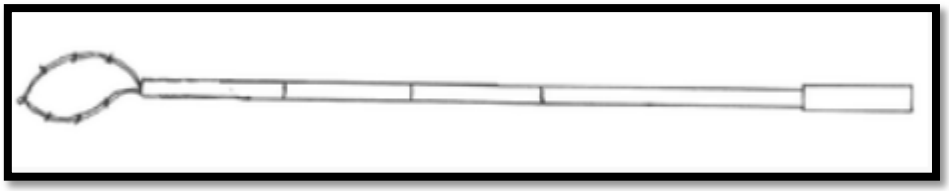

Image : Appareil SAP-1

L'échantillonneur SAP-1 pourrait devenir une méthode fiable de dépistage du cancer de l'endomètre et de ses précurseurs, en particulier chez les femmes ménopausées et asymptomatiques.

Dans l'étude de Wen et al., Des échantillons adéquats pour la cytologie ont été obtenus chez 1458/1541 patients (96,3%) en utilisant l'échantillonneur SAP-1. La précision de la cytologie de l'endomètre pour diagnostiquer le carcinome de l'endomètre et ses précurseurs était de 92,4% (sensibilité de 73%; spécificité de 95,8%; valeur prédictive positive de 75% et valeur prédictive négative de 95,3%) (210). Comme le pinceau Tao, en théorie, le dispositif SAP-1 ne collecte pas non plus de manière adéquate les cellules de la corne utérine.

Dans notre série, nous n'avons pas rapporté l'utilisation de l'aspirateur Vabra, Tao brosse ni l'appareil SAP-1 vu leur non disponibilité au service et le faite que ces méthodes soient toujours en cours d'expérimentation.

VII. Anatomopathologie :

1. Intérêt :

L'analyse anatomopathologique de la biopsie de l'endomètre est d'un grand intérêt pour le clinicien puisqu'elle permet :

- De poser le diagnostic de certitude du cancer de l'endomètre
- De préciser le type histologique
- De préciser le grade histopronostique
- D'orienter la prise en charge thérapeutique

2. Classification histologique des cancers de l'endomètre :

La première classification des CE était réalisée selon des critères anatomocliniques. Elle était divisée en deux grands groupes: Les cancers de l'endomètre de typeI et de type II , chacun présentant une spécificité histologique,moléculaires et cliniques (264) En effet, en 1983, Bokhman a classé les CE en deux types (268)

Les tumeurs de l'endomètre de type I qui sont des tumeurs dépendant des œstrogènes, elles sont souvent de bas grade et représentent jusqu'à 80% de tous les CE (268,269) Elles ont généralement un pronostic favorable avec un taux de survie à cinq ans de plus de 80% en raison de son évolution clinique lente et détection précoce (270).

Le type II sont de haut grade par définition, avec un mauvais pronostic et incluent principalement trois spus-types histologies distincts: les adénocarcinomes séreux (10-20%), les adénocarcinomes à cellules claires (<5%) et carcinosarcomes (<5%) (271,272). Les carcinosarcomes sont des tumeurs ayant une composante sarcomateuse ainsi qu'une composante carcinomateuse. En règle générale, les EC de type II sont indépendants des

œstrogènes et ont une évolution clinique agressive une tendance aux métastases précoces, à la propagation extra-utérine et à la récidive.

À l'heure actuelle et grâce à l'avancée des signatures moléculaires, cette classification est devenue ancienne. D'un point de vue histologique, les CE se distinguent en deux types: endométrioïde et non endométrioïde.

Le type endométrioïde correspond essentiellement aux formes les mieux différenciées du type anatomoclinique I, quant aux carcinomes non endométrioïdes, au type anatomoclinique II

Tableau : Types histologiques des cancers de l'endomètre (357)

• Endometrioid adenocarcinoma, usual type
• Endometrioid adenocarcinoma, variant types
– With squamous differentiation
– With secretory differentiation
– Villoglandular
– With mucinous differentiation
– Ciliated cell type
• Mucinous carcinoma
• Serous endometrial intraepithelial carcinoma
• Serous adenocarcinoma
• Clear cell adenocarcinoma
• Neuroendocrine carcinoma
– Low-grade neuroendocrine tumor/carcinoid tumor
– High-grade neuroendocrine carcinoma
• Small cell neuroendocrine carcinoma
• Large cell neuroendocrine carcinoma
• Mixed carcinomas
• Undifferentiated carcinoma
• Dedifferentiated carcinoma

- Carcinome de type endométrioïde :

L'adénocarcinome de type endométrioïde représente la forme majoritaire des CE (80%). Il se développe au sein d'une hyperplasie glandulaire avec atypies résultant de lésions précancéreuses qui surviennent lors d'une hyperoestrogènie prolongée(273)

L'hyperplasie glandulaire endométriale est un spectre lésionnel correspondant à des aspects variables. D'après l'OMS 2014,la présence d'atypies nucléaires au sein de l'hyperplasie seule lui confère son caractère néoplasique et précancéreux ,et non l'aspect architectural qui peut être simple ou complexe.

Ainsi, une l'hyperplasie atypique (qu'elle soit simple ou complexe) ,est une lésion monoclonale, susceptible de se transformer en un adénocarcinome endométrioïde bien différencié dans 23% des cas, après 5ans d'évolution en moyenne (274)

Elle est retrouvée adjacente à un adénocarcinome endométrioïde dans 25à45% des cas. Les atypies cytonucléaires sont caractérisées par une perte de polarité, des noyaux arrondis, une anisocaryose, une hyper ou hypochromasie et un cytoplasme plus éosinophile (280)

L'hyperplasie atypique constitue le précurseur de l'adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre, et peut être désignée comme néoplasie intra-épithéliale endométrioïde (OMS2014).

L'architecture d'un adénocarcinome endométrioïde est le plus souvent tubuloglandulaire, cribriforme ou parfois en nappes confluentes.

Les cellules tumorales sont cylindriques, stratifiées et présentent des atypies cytonucléaires variées(275).

Un adénocarcinome endométrioïde peut présenter des zones de métaplasie mucineuse, malpighienne ou fusiformes.

L'évolution d'une hyperplasie atypique vers un cancer est lente (environ 5ans) (276)

- **Carcinome non endométrioïde**

Les autres CE sont non hormonodépendant, moins fréquents (20 % des CE) et de moins bon pronostic (269). À l'histologie, ils correspondent soit à un adénocarcinome séreux, soit à cellules claires (CC) ou soit à un carcinosarcome. À l'inverse des carcinomes endométrioïdes où l'hyperplasie atypique des glandes constitue la première étape vers la néoplasie, les cancers séreux et à CC dérivent d'une transformation maligne du revêtement épithélial de surface. Ils se développent le plus souvent sur des lésions de carcinome intra-épithélial dans un contexte de muqueuse atrophique.

❖ **L'adénocarcinome séreux :**

Histologiquement, un adénocarcinome séreux est constitué par une prolifération tumorale d'architecture papillaire ou solide avec des calcosphérites. Les atypies cytonucléaires sont marquées avec de nombreuses mitoses.

Le carcinome séreux se distingue du carcinome endométrioïde par son pléomorphisme nucléaire marqué, ses nucléoles proéminents et son cytoplasme mince. Il a typiquement une architecture papillaire, mais peut être solide et / ou microcystique.

Contrairement aux lumières glandulaires rondes et lisses du carcinome endométrioïde, les surfaces luminales du carcinome séreux sont irrégulières et ressemblent à des fentes. Les mitoses sont nombreuses. Les carcinomes séreux surviennent généralement dans un polype ou un endomètre atrophique.

- **L'adénocarcinome à cellules claires :**

L'adénocarcinome à CC comporte un polymorphisme architectural et cellulaire. L'architecture peut être papillaire, glandulaire ou solide. Les cellules tumorales peuvent être claires ou oxyphiles. Le diagnostic est basé surtout sur les atypies nucléaires, avec la présence de cellules en «clou de tapissier».

C'est un type histologique peu commun. Il s'agit d'une tumeur de haut grade, considérée comme un carcinome de l'endomètre de type II selon la classification de Bokhman, car elle n'est pas associée à une augmentation du taux d'œstrogènes.

Ces tumeurs ont des cellules de croissance tubulocystique, papillaire ou solide et des cellules polygonales ou clairsemées avec un pléomorphisme nucléaire marqué, des nucléoles bien visibles et un cytoplasme clair (bien qu'un cytoplasme éosinophile puisse être présent).

Les globules extracellulaires éosinophiles ou les corps hyalins sont également caractéristiques, présents dans environ les deux tiers de ces tumeurs. Semblables au carcinome séreux, ces tumeurs surviennent dans des polypes ou dans l'endomètre atrophique. Un carcinome à cellules claires peut être confondu avec un carcinome endométrioïde avec différenciation squameuse à cellules claires ou sécrétoire (283)

Des critères rigoureux sont recommandés avant de poser le diagnostic de carcinome à cellules claires, en mettant l'accent sur les modèles architecturaux typiques.

- **Le carcinosarcome :**

Le carcinosarcome a plusieurs dénominations. On l'appelle aussi tumeur müllerienne mixte maligne ou tumeur mixte mésodermique maligne. Il associe un contingent épithélial malin avec souvent un contingent à cellules claires ou séreux et un contingent mésenchymateux malin. (280)

L'origine des CS est actuellement débattue avec deux hypothèses principales. D'une part, celle d'une cellule souche totipotente qui se différencierait dans le sens épithélial et conjonctif (313) hypothèse la plus probable et d'autre part la coexistence de deux contingents cellulaires différents et indépendants.

Ils ont longtemps été considérés comme des sarcomes utérins alors que leur pronostic dépend surtout de leur composante carcinomateuse. Ils sont à présent classés parmi les tumeurs du revêtement endométrial.(312)

- Carcinome mixte

Il correspond à l'association d'un carcinome endométrioïde avec un autre type histologique de mauvais pronostic. Dans ces tumeurs, il doit y avoir deux composants histologiques, le second composant représentant au moins 5% de la tumeur (282) Un des composants doit être un carcinome à cellules claires ou séreux. Afin de diagnostiquer un carcinome mixte, la composante minoritaire doit être supérieure ou égale à 5% (OMS2014); à l'exception du contingent à CC qui doit être d'au moins de 50%. Le pronostic de la composante minoritaire est celui du carcinome endométrial s'il est supérieur à 25%. Ce pourcentage est cependant discuté. (280)

Des critères histomorphologiques rigoureux sont également fortement recommandés pour le diagnostic de carcinome mixte. Il existe une variabilité considérable dans la fréquence à laquelle le cancer mixte est diagnostiqué; comme pour les carcinomes mixtes ovariens (283) il est évident que les carcinomes mixtes de l'endomètre sont clonaux et que les caractéristiques immunophénotypiques et moléculaires sont uniformes dans la plupart des cas (284,285). En tant que tels, les «vrais» carcinomes mixtes, sont strictement définis comme comportant deux composants distincts basés à la fois sur la microscopie optique et sur l'expression de biomarqueurs moléculaires, et sont relativement rares.

- Carcinomes indifférenciés et carcinomes dédifférenciés

Le carcinome dédifférencié renferme un contingent indifférencié, représentant au moins 40% de la tumeur, et un contingent de carcinome endométrioïde de grade I ou II. Il est différent du carcinome indifférencié (sans aucune différenciation), qui est associé à un abondant infiltrat lymphocytaire et qui est de mauvais pronostic. (280)

Dans le carcinomes de l'endomètre indifférenciés, aucune différenciation n'est présente. La tumeur contient des cellules très mitotiques, de taille petite à moyenne, avec de la chromatine condensée, disposées en feuilles dyshésives. (282)

- Formes rares

Cette classe regroupe le carcinome épidermoïde, le carcinome mucineux et le carcinome neuroendocrine à petites cellules (comparable à la forme pulmonaire). (280)

Dans notre série, le type histologique le plus fréquemment retrouvé était l'adénocarcinome endométrioïde (91.43%) ; suivi du carcinosarcome (2.85%) et de l'adénocarcinome tubulo-papillaire (2.85%). Un cas de dysplasie de haut grade a été diagnostiqué (1.42%) et enfin, un cas de tumeur neurendocrine à petites cellules (1.42%)

3. Marqueurs immunohistochimiques :

3.1 Le p53

Le gène p53 ou TP53 est un gène suppresseur de tumeur. Lorsqu'il n'est pas muté, il transcrit des protéines qui fonctionnent en provoquant l'apoptose cellulaire et l'autophagie (329).

Les événements moléculaires caractéristiques de la carcinogenèse des tumeurs séreuses comprennent la mutation de la *TP53* , tandis que les adénocarcinomes endométrioïdes sont associés à des mutations du *PTEN*.

L'immunomarquage de p53 peut aider au diagnostic différentiel entre le carcinomes endométrioïde et le carcinome séreux, mais 30% environ des carcinomes de endométrioïdes de grade 3 présentent un immunomarquage p53 (286).

Il n'est pas recommandé d'utiliser p53 seul lorsque le diagnostic différentiel inclut un carcinome endométrioïde séreux versus un carcinome de haut grade, car cela n'est pas utile dans ce contexte (287) Dans les carcinomes endométrioïde de bas grade (grades FIGO 1 ou 2), l'expression anormale de p53 est rarement présente (287) Cependant, il est relativement rare qu'il existe un problème à distinguer le carcinome endométrioïde de bas grade (c.-à-d. de grade 1 ou 2) du carcinome séreux (289)

La coloration immunohistochimique de p53 doit être rapportée comme étant anormale (mutée) ou de type sauvage.

Une coloration anormale de p53 se produit lorsqu'il existe une forte coloration nucléaire dans la totalité (ou presque) de la tumeur ou une perte complète de la coloration.

La coloration Wildtype p53 est faible et inégale

Un troisième motif d'immunomarquage p53 anormal, associé à des mutations ayant un impact sur le domaine de translocation nucléaire de la protéine, est une coloration cytoplasmique modérée à intense sans coloration nucléaire forte, mais ce motif est rare (288)

Parfois, il peut y avoir une coloration hétérogène pour p53, avec différents clones présentant des schémas de coloration différents Les carcinomes à cellules claires et les carcinomes non différenciés ou dédifférenciés sont généralement du type sauvage p53.

Dans les carcinomes séreux, p53 est muté et présente une coloration diffuse intense dans 80 à 90% des tumeurs et une absence complète de coloration dans 10% des tumeurs (290)

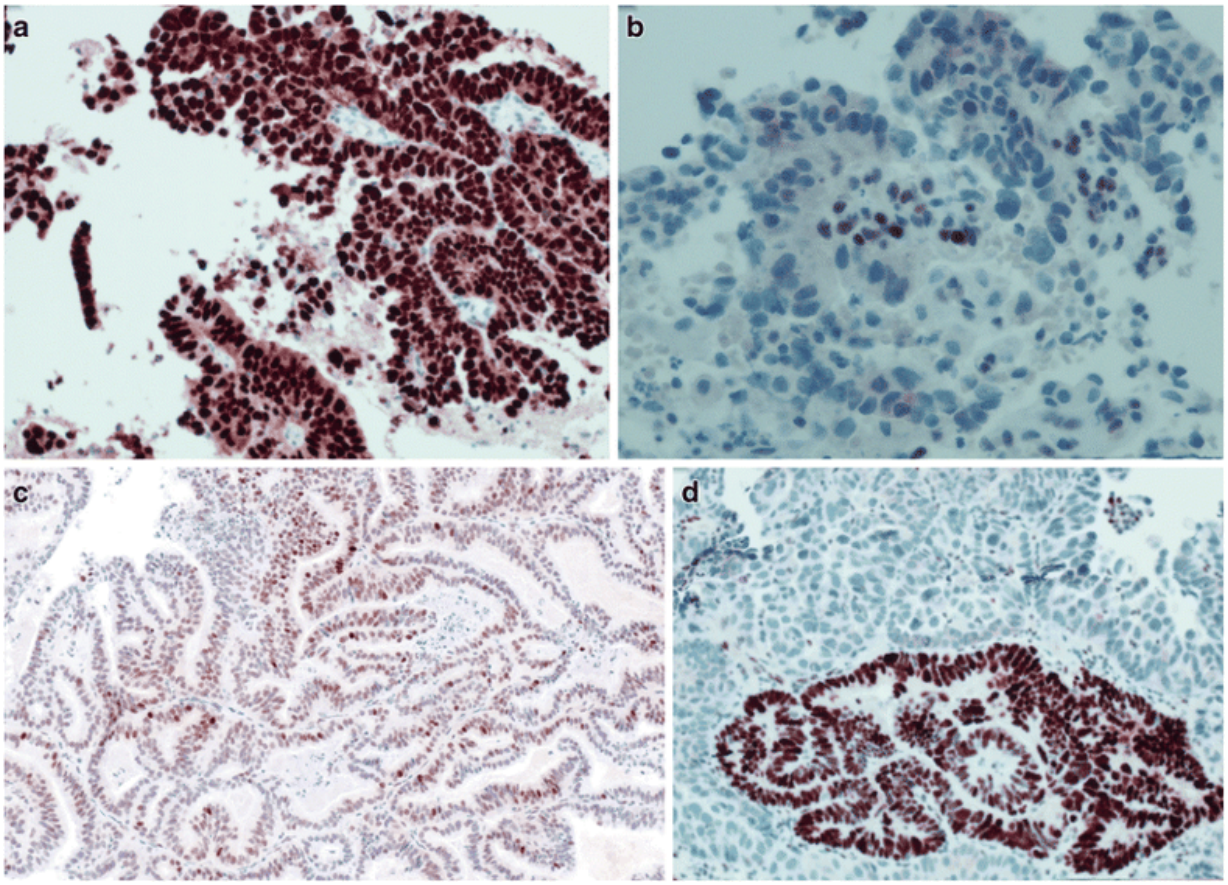

Figure : Coloration immunohistochimique par p53 des carcinomes de l'endomètre.

Une coloration p53 mutante, forte et diffuse (schéma de surexpression). **b** Coloration p53 mutante, nulle (perte du schéma d'expression – notez la coloration positive des cellules bénignes, qui sert de contrôle interne). **c** Coloration p53 de type sauvage, faible et inégale. **d** Coloration hétérogène de p53, avec surexpression et perte d'expression. Ce modèle est rencontré rarement

3.2 Récepteur d'œstrogène

Les récepteurs aux œstrogènes sont exprimés dans plus de 95% des carcinomes endométrioïdes de bas grade (291) Cependant, les cancers de l'endomètre de type 3 peuvent manquer d'expression (15-50%) (292).

Auparavant, on pensait que le marquage du récepteur à l'oestrogène était généralement négatif dans les carcinomes séreux; cependant, avec des protocoles d'immunocoloration plus sensibles, plus de la moitié des carcinomes séreux peuvent montrer une positivité (293).

Les carcinomes à cellules claires et les carcinomes non différenciés ou dédifférenciés sont généralement négatifs pour le récepteur à l'oestrogène (291,294)

3.3 p16

Le gène p16 appartient à la famille des gènes INK4 . Son rôle est l'inhibition de la croissance cellulaire et la suppression des tumeurs. (331)

La coloration immunohistochimique par p16 des tumeurs de l'endomètre peut être utile. Il peut être diffus et fortement positif dans le carcinome séreux (Figure), avec une spécificité allant jusqu'à 82% dans certaines études (291,292,294) mais une validation supplémentaire, portant en particulier sur le diagnostic différentiel du carcinome endométrioïde et séreux de grade 3 , est nécessaire.

Le cancer de l'endomètre présente habituellement une positivité focale dans moins de 50% des cellules tumorales (295) Des cas occasionnels d'adénocarcinome mucineux de l'endomètre ou d'adénocarcinome endométrioïde avec différenciation mucineuse peuvent faire apparaître une forte immunoréactivité p16 diffuse (296) Les carcinomes à cellules claires présentent un schéma de coloration similaire au carcinome endométrioïde.

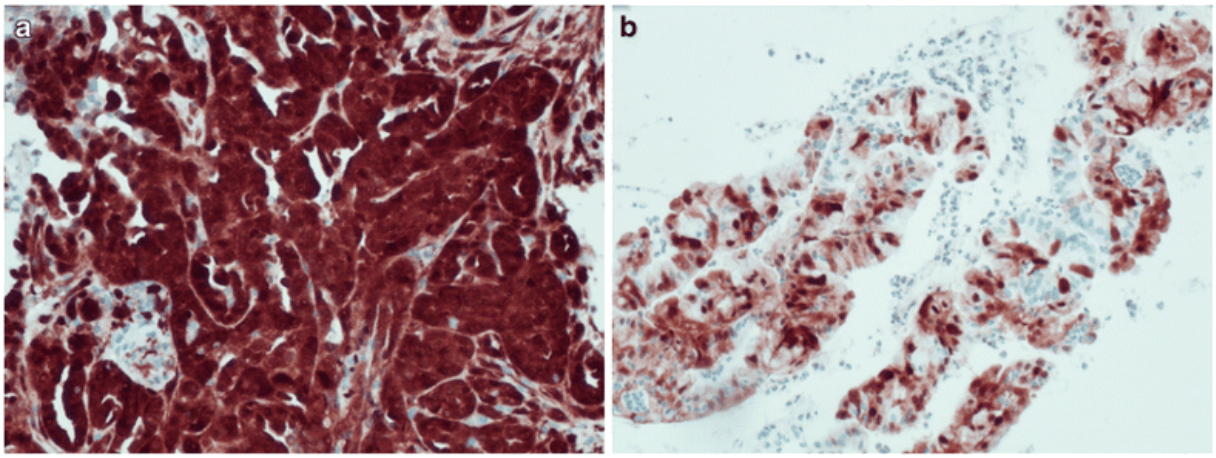

Fig. 3 Coloration immunohistochimique p16 des carcinomes de l'endomètre.

a. Une coloration p16 diffuse, forte, nucléaire dans le carcinome séreux. **b** Coloration ponctuelle ponctuelle de p16 dans le carcinome endométrioïde

3.4 Napsine A / HNF-1β

La napsine A et le HNF-1β sont des biomarqueurs utilisés pour identifier le carcinome à cellules claires (spécificité> 90%) et ont généralement donné un schéma de coloration diffus modéré à fort (297,298,299)

Ces marqueurs semblent être moins spécifiques pour le carcinome à cellules claires de l'endomètre que pour le carcinome à cellules claires de l'ovaire, où ils sont bien validés, car ils peuvent être positifs dans un sous-type histologique de carcinome de l'endomètre, notamment l'endométrioïde et le séreux (297,298)

L'alpha-méthylacyl-CoA racémase (AMACR) a également été suggéré comme étant utile dans le diagnostic des carcinomes à cellules claires, dans certaines études.

3.5 Expression anormale des sous-unités SWI / SNF: INI1 (SMARCB1), BRG1 (SMARCA4) et BAF250a (ARID1A) / ARID1B immunomarquage - une caractéristique du carcinome de l'endomètre dédifférencié

Des études récentes ont examiné les profils immunohistochimiques et moléculaires des carcinomes indifférenciés et dédifférenciés de l'endomètre (300,301,302)

Bien que ces tumeurs perdent souvent l'expression de PAX8 (Paired box gene 8) et les récepteurs d'oestrogènes (observées dans plus de 60% de ces tumeurs), il a également été constaté qu'une grande partie perdait l'expression de INI1 et BRG1 (Brahma-related gene-1) (300,301,302,303,304,305)

Une coloration aberrante de p53 peut également se produire dans un petit sous-groupe de ces tumeurs déficientes en BRG1 / INI1; cependant, l'expression de p53 de type sauvage prédomine (300,301,302,303)

3.6 PTEN

PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) ,est un gène suppresseur de tumeur. Il est situé sur le chromosome 10 humain. Il est caractérisé par une activité lipidique phosphatase, qui s'oppose à l'activation de PI3K / AKT. Il régule donc de nombreux processus cellulaires, notamment la prolifération, la survie, le métabolisme énergétique, l'architecture cellulaire et la motilité. (327)

La perte d'expression du suppresseur de tumeur, PTEN (homologue de la phosphatase et du tensin), survient le plus souvent dans les carcinomes de l'endomètre, mais peut également se produire dans les carcinomes indifférenciés et mixtes (291,306)

L'immunohistochimie du PTEN détecte les tumeurs avec une perte génétique de PTEN, mais également avec une perte fonctionnelle du PTEN en raison de mécanismes épigénétiques,

et peut être supérieure au séquençage de gènes pour l'identification de tumeurs présentant des anomalies du PTEN (306)

L'immunohistochimie du PTEN a montré des résultats variables selon les laboratoires. (307)

3.7 Autres marqueurs

L'immunohistochimie peut être utilisée dans le diagnostic du type histologique du cancer de l'endomètre, cependant, aucun marqueur n'est complètement sensible ou spécifique pour un type histologique donné (294)

Le manque d'expression des gènes de réparation des mésappariements a été suggéré comme preuve contre le diagnostic du carcinome séreux. Les protéines HER2, claudine 3 et 4, FOLR-1, HMGA-2, cycline E, IMP2 et IMP3 proposées dans le diagnostic différentiel entre les carcinomes endométrioïdes et séreux sont différentes, mais aucune d'entre elles n'a montré une sensibilité et une spécificité satisfaisantes.

Le p53 est l'immunomarqueur le plus largement validé pour les carcinomes séreux versus endométrioïde, mais, comme indiqué précédemment, est limité en ce que l'expression anormale de p53 est observée dans une minorité significative de carcinomes endométrioïdes de haut grade.

Des panels d'immunomarqueurs ont été recommandés et ont démontré qu'ils amélioraient l'accord entre observateurs sur le diagnostic du type histologique, mais il n'y a pas d'accord sur la meilleure composition d'un tel panel et sur la manière de traiter les cas où les résultats des taches individuelles du panel ne sont pas cohérents (308,309) Les protéines les plus fréquemment incluses dans ces panels sont p53, p16 et PTEN (310)

VIII. Biologie moléculaire :

Les marqueurs moléculaires ont aidé à la classification du cancer de l'endomètre et il existe de fortes corrélations entre l'histotype et les mutations dans des gènes uniques; Cependant, à l'instar de l'immunohistochimie, aucun marqueur n'est complètement sensible ou spécifique à la classification (311)

1. Les marqueurs génétiques :

1.1 CTNNB1 (β-caténine)

La β- caténine est une protéine dont le gène est le CTNNB1. C'est une molécule régulatrice clé de la voie de signalisation Wnt, essentielle pour l'homéostasie tissulaire et la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la fonction cellulaires. (324)

Plusieurs études ont identifié la présence de mutations de la β-caténine dans le carcinome endométrioïde. Une mutation peut survenir dans 66% des tumeurs endométrioïde de bas grade (287 , 314).

1.2 ARID1A

ARID1A est un gène suppresseur de tumeur, qui est muté dans un large spectre de cancers, en particulier ceux provenant de l'endomètre. (325) La mutation d' ARID1A induit des modifications de l'expression de plusieurs gènes (CDKN1A, SMAD3, MLH1 et PIK3IP1) via un dysfonctionnement du remodelage de la chromatine, ce qui contribue à la carcinogenèse (326)

Les mutations ARID1A sont acquises dans les carcinomes endométrioïdes de bas et de haut grade, apparaissant dans 40 à 46,7% des tumeurs de bas grade et jusqu'à 60% des tumeurs de haut grade (309 , 314 , 322).

Il a également été découvert qu'il y avait une mutation du gène ARID1A dans un quart des carcinomes à cellules claires (300 , 323). Ces mutations sont rarement observées dans les carcinomes séreux.

1.3 PTEN

PTEN est un gène suppresseur de tumeur. Diminutif pour Phosphatase and TENsin homolog, il est situé sur le chromosome 10 humain. Il est caractérisé par une activité lipidique phosphatase, qui s'oppose à l'activation de PI3K / AKT. En tant que tel, le PTEN régule de nombreux processus cellulaires, notamment la prolifération, la survie, le métabolisme énergétique, l'architecture cellulaire et la motilité. (327)

Les mutations du gène PTEN sont l'événement génétique récurrent le plus fréquent dans les carcinomes endométrioïdes de l'endomètre. (287)

Les carcinomes à cellules claires présentent également des mutations PTEN à une fréquence élevée, alors qu'elles sont rarement retrouvées dans les carcinomes séreux (287 , 300 ,314)

1.4 PIK3CA

PIK3CA code la sous-unité catalytique de p110a de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) qui, par son rôle dans la voie PI3K / Akt, impliquée dans la régulation de fonctions cellulaires importantes telles que la prolifération, le métabolisme et la synthèse des protéines, l'angiogénèse et l'apoptose. Les mutations de PIK3CA sont connues pour être impliquées dans un large éventail de cancers humains et on pense que PIK3CA mutant agit comme un oncogène (328)

Des mutations de PIK3CA peuvent être observées dans les carcinomes endométrioïdes et séreux, survenant dans 30 à 60% des carcinomes endométrioïdes et dans 24 à 40 % des carcinomes séreux (162 , 317,318,319).

Le carcinome de l'endomètre de haut grade montre une fréquence de mutation de PIK3CA significativement plus élevée par rapport au carcinome séreux.

De plus, il existe une association entre ARID1A et la mutation PTEN / PIK3CA , renforçant encore la relation entre ces mutations et le type histologique endométrioïde (314)

1.5 P53

Le gène p53 ou TP53 est un gène suppresseur de tumeur. Lorsqu'il n'est pas muté, il transcrit des protéines qui fonctionnent en provoquant l'apoptose cellulaire et l'autophagie (329).

Alors que les carcinomes endométrioïde de haut et de bas grade ont un profil de mutation assez similaire, plusieurs études ont montré que la mutation TP53 était souvent associée aux carcinomes endométrioïdes de haut grade de la FIGO (29 , 309, 314, 162).

De plus, les mutations de TP53 sont beaucoup plus fréquentes dans les carcinomes séreux que dans les carcinomes endométrioïde et constituent la marque de ce type histologique, étant présentes dans 80 à 90% de ces tumeurs (29 , 162, 319).

Il est également intéressant de noter qu' il existe quelques différences dans le spectre des mutations du gène TP53 entre les carcinomes endométrioïdes et séreux(320).

1.6 PPP2R1A

Les phosphatases PP2A sont des suppresseurs de tumeurs humaines bien connus . Ils se composent d'une sous-unité catalytique C (PP2Ac), d'une sous-unité structurelle A et de l'une des multiples sous-unités régulatrices de type B. PPP2R1A code pour la sous-unité Aα des protéines phosphatases de type 2A (PP2A) (330)

Jusqu'à 41% des carcinomes séreux ont une mutation faux-sens dans PPP2R1A , alors que cela se produit dans une fraction beaucoup plus petite (5%) des carcinomes endométrioïdes (309 , 315 , 316).

IX. Stadification des cancers de l'endomètre :

Le cancer de l'endomètre est organisé chirurgico-pathologiquement selon le système FIGO ou TNM. Le diagnostic final du stade est donc post-opératoire(357). La classification révisée des stades FIGO de 2009 a facilité l'analyse radiologique de la propagation de la tumeur dans l'utérus, les principaux problèmes d'évaluation radiologique ayant été éliminés (245,246).

Tableau VII: Stadification des cancers de l'endomètre selon la FIGO/UICC (357)

Stage		pTNM	Definition
I			Tumor confined to the uterine corpus
	IA	pT1a	No or less than half myometrial invasion
	IB	pT1b	Invasion equal or more than half of the myometrium
II		pT2	Tumor invades cervical stroma but does not extend beyond uterus
III			Local and/or regional spread of the tumor
	IIIA	pT3a	Tumor invades serosa of the uterus and/or adnexa
	IIIB	pT3b	Vaginal and/or parametrial involvement
	IIIC		Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
	IIIC1	pN1	Positive pelvic nodes
	IIIC2	pN2	Positive para-aortic nodes with or without positive pelvic nodes
IV			Tumor invades bladder and/or bowel mucosa; distant metastases
	IVA	pT4	Tumor invasion bladder and/or bowel mucosa
	IVB	pM1	Distant metastases incl. intra-abdominal metastases and/or inguinal nodes

- La profondeur de l'invasion du myomètre (inférieure ou supérieure à 50% de celle du myomètre) sépare les stades IA du stade IB
- La croissance tumorale le long de l'endocol mais sans extension stromale cervicale est également définie comme étant le stade I.
- Pour le stade II, une invasion du stroma cervical doit être présente.
- Le stade IIIA définit la propagation de la tumeur vers la séreuse ou les annexes utérines adjacentes.

- Au stade IIIB, une atteinte vaginale ou paramétrique est présente.
- Le stade IIIC est caractérisé par des métastases ganglionnaires, soit dans le bassin (IIIC1), soit dans la région para-aortique (IIIC2)
- L'invasion tumorale de la vessie ou de la muqueuse intestinale est classée au stade IVA.
- Le stade IVB est classé dans les métastases à distance ou dans les atteintes ganglionnaires inguinales
    - T : T1 correspond à une tumeur confinée au corps utérin, T2 lorsque la tumeur envahit le stroma cervical, T3 lorsque la tumeur s'étend au vagin et aux paramètres, T4 lorsqu'elle atteint la vessie
    - N : N0 pas d'invasion ganglionnaire N1 invasion des ganglions pelviens, N2 invasion des ganglions paraaortiques
    - M : M0 : Pas de métastases à distance M1 présence de métastases à distance

L'imagerie préopératoire est un élément essentiel pour définir un stade présumé de la FIGO (basé sur les résultats de l'imagerie) guidant le traitement chirurgical primaire en plus d'autres biomarqueurs. (333)

Les performances diagnostiques des méthodes d'imagerie préopératoire pour l'identification de l'invasion myométriale profonde, de l'invasion du stroma cervical et des maladies extra-utérines, y compris les métastases des ganglions lymphatiques préopératoires, sont essentielles pour guider en toute sécurité une approche chirurgicale adaptée afin d'éviter des interventions invasives inutiles. chez les patients à faible risque. (333)

Pour la stadification préopératoire, l'imagerie par échographie transvaginale (TVU) et / ou imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utiles pour évaluer l'étendue locale de la tumeur, alors que la tomographie par émission de positrons (TEP-CT) et / ou la tomodensitométrie (CT) servent à évaluer les métastases à distance. (332)

L'imagerie préopératoire peut identifier une invasion myométriale profonde, une atteinte du stroma cervical, des métastases ganglionnaires pelviennes et / ou paraaortiques, ainsi qu'une propagation à distance, avec des limitations rapportées en précision et en reproductibilité.(332)

Tableau VIII : Corrélation IRM pelvienne et stade présumé de la FIGO 2009 pour la stadification préopératoire des cancers de l'endomètre (246)

FIGO Stage	Invasion tumorale	Résultats de l'IRM
je	Tumeur confinée à l'utérus	
IA	≤50% du myomètre	SI anormal dans la cavité de l'endomètre ou confiné à la moitié interne du myomètre
IB	> 50% du myomètre	S'étend dans la moitié externe du myomètre
II	Invasion stromale cervicale, mais pas d'extension au-delà de l'utérus	Perturbation ou amincissement focale du stroma cervical
III	Diffusion locale ou régionale	
IIIA	Séreuse de l'utérus et / ou de ses annexes	Perturbation ou contour utérin irrégulier causé par une tumeur; tumeur nodulaire ovarienne
IIIB	Vagin ou paramètre	Extension directe de la tumeur dans le haut du vagin et / ou dans les tissus paramétriques
IIIC	Métastases aux ganglions lymphatiques pelviens et / ou paraaortiques	
IIIC1	Noeuds pelviens	Ganglions lymphatiques> 8 mm en petit axe
IIIC2	Noeuds para-aortiques sans noeuds pelviens	Ganglions lymphatiques> 10 mm en petit axe
IV	Muqueuse de la vessie / intestin; ou métastases à distance	
TVA	Muqueuse de la vessie / intestin	La tumeur perturbe le muscle de la vessie ou de l'intestin et envahit la muqueuse; pas d'œdème bulleux
IVB	Métastases abdominales et extra-abdominales; ganglions inguinaux	Dépôts de tumeurs aux sites distaux, y compris mets péritonéaux, vessie, mets hépatiques du foie et métastases des ganglions lymphatiques distaux

L'IRM est d'un grand intérêt dans la présomption du stade tumoral, puisqu'elle permet l'étude de l'invasion myométriale, ainsi que du stroma cervical, de la séreuse utérine, du vagin et des tissus paramétriaux. Ceci est d'un grand intérêt pour la mise en place d'une stratégie thérapeutique avant les résultats anatomopathologiques définitifs.

X. TRAITEMENT

1. But

Le but du traitement du cancer de l'endomètre est d'obtenir une guérison complète, ou, quand celle-ci n est pas possible , de prolonger la survie de la patiente et de réduire au maximum les symptômes liés a la maladie

2. les moyens thérapeutiques

2.1 La chirurgie

La chirurgie est la base du traitement du cancer de l'endomètre. (355)

La chirurgie permet de réaliser une stadification chirurgicale du cancer de l'endomètre et ainsi de préciser les facteurs pronostiques pour décider de la stratégie postopératoire.

Une réévaluation du stade et la mise en évidence de métastases ovariennes sont rapportées dans respectivement 16 % et 9 % des cas pour les stades cliniques I.

D'une manière générale, l'impact de la stadification chirurgicale sur les traitements adjuvants varie entre 29 et 41 % des cas et une réévaluation du grade à la hausse à l'issue de la chirurgie est rapportée entre 18 % et 19 % des cas selon les études. (354)

- **Le geste opératoire :**

Le traitement de référence consiste en une hystérectomie totale sans conservation annexielle . Bien que L'hystérectomie totale simple soit suffisante pour la plupart des femmes, une hystérectomie radicale est parfois pratiquée en cas de invasion cervicale ou en cas d'incertitude si la tumeur primitive est endo-cervicale ou d'origine endométriale(356)

La réalisation d'une cytologie et l'exploration péritonéale complète apporte aussi des informations pronostiques reconnues (357)

- **Les voies d'abord**

Il existe quatre approches chirurgicales différentes, à savoir une hystérectomie abdominale, une hystérectomie vaginale, une hystérectomie laparoscopique et une hystérectomie laparoscopique assistée par robot (364)

La voie vaginale (VV):

L'approche vaginale implique une hystérectomie à travers le vagin, sans incision abdominale. La première hystérectomie élective dans l'histoire était celle réalisée par voie vaginale en 1863 (363)

L'hystérectomie vaginale est l'approche choisie chaque fois que possible, sur la base de ses avantages bien documentés et de son taux de complications plus faible.(359)

Elle est associée à des taux de morbidité et de mortalité significativement plus bas que les autres techniques d'hystérectomie. En effet, les conséquences telles que des épisodes fébriles, des pertes de sang chirurgicales et la durée du séjour à l'hôpital sont moindres avec cette voir d'abord. (360) Cette approche permet également un rapide retour aux activités normales (364)

Il existe peu de données dans la littérature comparant la prévalence des complications entre l'hystérectomie vaginale et l'hystérectomie robot-assitée. (362)

Comparativement à la voie abdominale par laparotomie, la voie vaginale n'est pas associée à une diminution de la prévalence des atteintes viscérales globales (urinaire, digestive ou vasculaire) (NP2). (362)

La voie vaginale ne permet pas l'inspection des surfaces péritonéales et la cytologie ne peut pas être collectée. Cependant, il est important de souligner que les patientes ayant subi une hystérectomie vaginale seule étaient a faible risque d'avoir une maladie extra-utérine. (361)

Chez les patientes obèses nécessitant une hystérectomie, la voie vaginale est l'approche privilégiée, car elle est associée à une morbidité postopératoire plus faible par rapport à l'hystérectomie abdominale (365)

Les autres critères où il faut privilégier cette voie sont le stade tumoral précoce, une comorbidité (hypertension, maladie cardiovasculaire, diabète), l'« inopérabilité » par voie abdominale (360)

Les contre-indications de l'hystérectomie par voie vaginale sont les adhérences pelviennes; et l'incapacité de positionner correctement la patiente pour un accès vaginal (p. Ex. Arthrite grave). (364)

Historiquement, des contre-indications supplémentaires ont été décrites pour l'approche vaginale de l'hystérectomie, mais des études récentes ne les supportent plus. Le premier est l'absence de prolapsus ou de descente utérine, par exemple chez les femmes nullipares (366 , 367). Même si le temps d'intervention chez ces femmes augmente et que le taux de complications est plus élevé, le retrait réussi sans nécessité de passer à d'autres approches est similaire pour les hystérectomies vaginales chez les femmes nullipares et multipares (367).

Cependant, le manque de mobilité dû à un soutien pelvien normal doit être distingué de l'immobilité utérine due à une maladie adhésive dense, cette dernière étant une contre-indication définitive à la voie vaginale (366.). La taille et le poids de l'utérus ne devraient pas non plus être un critère permettant d'éviter l'approche par voie vaginale car la morcellation vaginale est une option efficace pour faciliter l'accès chirurgical (368). Toutefois, l'hystérectomie vaginale n'est pas possible lorsque l'accès aux artères utérines est limité par la taille de l'utérus par rapport à celle du pelvis et que le chirurgien opérant doit procéder à cette évaluation.

Il est souvent suggéré qu'une intervention chirurgicale antérieure dans la région pelvienne, par exemple une césarienne antérieure, devrait constituer une contre-indication à une hystérectomie vaginale en raison des préoccupations liées aux cicatrices du segment inférieur de l'utérus entraînant un risque accru de traumatisme de la vessie et de saignements excessifs. . Cependant, cette affirmation n'est pas étayée par les preuves disponibles (369,371). Ainsi, ce n'est que dans les rares cas d'adhérence dense entre la vessie et le col de l'utérus, due par exemple à une infection après une intervention chirurgicale, que la voie vaginale sera contre-indiquée. De même, la voie vaginale ne doit pas être considérée comme contre-indiquée dans les cas où une ovariectomie est nécessaire. Plusieurs essais cliniques ont montré que jusqu'à 95% des ovaires peuvent être retirés par voie vaginale, bien qu'une assistance laparoscopique puisse être nécessaire dans certains cas (370,372).

- ***La voie vaginale coelio-assistée***

L'hystérectomie vaginale coelio-assistée a été signalé pour la première fois en 1989, et est considéré comme une technique réalisable et sûre (374) Elle réduit principalement la douleur, le séjour à l'hôpital et les infections du site opératoire. (376) L'hysterectomie vaginale coelio-assistée pour le traitement du cancer de l'endomètre est lié à une morbidité péri-opératoire inférieure à celle de l'approche abdominale conventionnelle. (375)ainsi qu'une incidence plus faible de lésions intestinales et d'infection de plaie que la laparotomie.(373).

Dans notre série, la voie vaginale n'a jamais été réalisée. Les avantages qu'elle présente surtout en termes de morbidité devraient faire d'elle une tzchnique de plus en plus pratiquée dans notre service.

- ***La voie abdominale :***

L'approche abdominale implique une hystérectomie par une incision transversale ou médiane dans le bas de l'abdomen. Cette technique est considérée comme la forme d'hystérectomie la plus invasive en raison de la morbidité postopératoire associée à une grande incision abdominale et à un temps de récupération prolongé. (364) La période de convalescence dure généralement 6 semaines. (377)

La laparotomie permet une exploration pelvienne et abdominale, prélèvements des zones anormales, hystérectomie, lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique, ainsi qu'une omentectomie. Elle proccure l'avantage de permettre de faire face à des situations inattendues

La durée moyenne de la chirurgie est significativement plus courte pour la laparotomie que pour l'hysterectomie vaginale coelio-assistée et l'hystérectomie vaginale. (378). La laparotomie étant une approche traditionnelle, ceci peut être attribué à l'efficacité des chirurgiens après des années de pratique. (379)

Une étude a montré que le taux de lésions de l'uretère associé à la laparoscopie était 35 fois supérieur à celui de la laparotomie. (380) Néanmoins, les patients subissant une laparotomie souffrent inévitablement d'une douleur postopératoire importante. (381)

C'est la technique la plus souvent utilisée dans notre série. Cette voie a été abordée dans 71.87% des cas. C'est la technique de référence sur laquelle nous avons le plus de recul et d'expérience. Elle présente les avantages de permettre une exploration détaillée des organes de voisinage ainsi que de l'ensemble de la cavité péritonéale, néanmoins la morbidité est importante.

- ***La coelioscopie***

L'approche laparoscopique implique une hystérectomie mini-invasive utilisant de petites incisions dans la paroi abdominale. Un laparoscope est inséré le plus souvent dans l'ombilic pour permettre la visualisation et l'utérus et retiré à l'aide d'instruments chirurgicaux insérés au moyen de deux ou trois petites incisions supplémentaires. Plus récemment, une hystérectomie par voie laparoscopique à un port a été décrite, l'hystérectomie étant réalisée via une seule incision ombilicale utilisant des ports d'accès spécialisés et des instruments à main souvent spécialement adaptés (382).

La voie laparoscopique gagne en popularité avec les progrès de l'instrumentation et la maîtrise des techniques de chirurgie endoscopique (383)

L'hystérectomie laparoscopique comporte d'autres subdivisions en fonction de la partie de la procédure réalisée par laparoscopie (384,385)

- Hystérectomie totale par laparoscopie (TLH) où toute l'opération est réalisée par laparoscopie. Le premier TLH a été réalisé en 1993;
- Hystérectomie vaginale assistée par laparoscopie (LAVH) dans laquelle une partie de la procédure est réalisée par laparoscopie et le reste par voie vaginale. La première hystérectomie par voie vaginale assistée par laparoscopie a été réalisée en 1989 (385)

Les contre-indications à la laparoscopie sont(388) une taille ou une forme utérine qui rend impossible l'accès aux artères utérines; ainsi que les adhérences pelvo-abdominales étendues.

Comparée à l'hystérectomie abdominale, l'hystérectomie par laparoscopie permet un retour plus rapide aux activités normales, entraîne moins de pertes sanguines, une hospitalisation plus courte et moins d'infections de la paroi. Cependant, le principal

inconvénient est le risque accru d'endommager la vessie ou l'uretère. Les temps opératoires sont également plus longs avec l'approche laparoscopique (388)

La comparaison de l'hystérectomie totale par laparoscopie avec l'approche vaginale montre des résultats presque similaires. (386)

Dans notre série, la voie laparoscopique a été empruntée uniquement dans 28.12% des cas. Ce pourcentage peut être expliqué par le flux important des patients alors que la laparoscopie nécessite un temps opératoire plus important que la laparotomie. La laparoscopie présente néanmoins des avantages indéniables en termes de morbidité et de durée d'hospitalisation, elle devrait donc être utilisée plus souvent.

- ***La coelioscopie robot-assistée :***

Au cours des dernières années, l'hystérectomie (HR) par laparoscopie assistée par robot a suscité un intérêt croissant. À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve indiquant que l'hystérectomie robot-assistée est meilleure que la laparoscopie.

Elle ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques, à l'exception d'une perte de sang estimée inférieure. Le temps opératoire et le taux de complication totale sont nettement plus favorables avec la chirurgie laparoscopique conventionnelle. (390)
La chirurgie robotique entraîne des coûts beaucoup plus élevés (387) et semble être associée à un risque accru de déhiscence du brassard vaginal (389)
Dans notre série, la coelioscopie robot-assistée n'a jamais été réalisée à cause de la non disponibilité du plateau technique nécessaire dans notre contexte.

2.1-1 les modalités chirurgicales

- **Bilan d'opérabilité :**

Une fois le cancer de l'endomètre diagnostiqué, l'évaluation préthérapeutique inclut la recherche des antécédents de la patiente ainsi qu'un examen physique complet, et une imagerie.

La discussion sur les antécédents médicaux et familiaux est importante pour élaborer envisager des tests génétiques pour les personnes présentant de forts facteurs de risques. (358)

Compte tenu de la fréquence de l'obésité, du diabète, du syndrome métabolique et de l'âge avancé, de nombreuses femmes présentent des comorbidités associée. Ceci nécessite une évaluation préopératoire minutieuse, avec une évaluation cardiopulmonaire et un bon contrôle glycémique, pour obtenir de bons résultats périopératoires. Les pathologies associées à l'obésité, tels que l'hypertension pulmonaire et le sommeil obstructif chronique, devraient être mis en évidence au cours de cette évaluation. (358)

Les patientes ayant des antécédents familiaux de syndrome de Lynch ou la maladie de Cowden nécessitent un conseil génétique pour la prévention d'autres cancers et le dépistage familial, même si cela ne changera pas le geste chirurgical. En outre, si un cancer colorectal accidentel est diagnostiqué sur une coloscopie préopératoire, il peut être excisé chirurgicalement au moment de l'hystérectomie. (394)

L'imagerie préopératoire est recommandée pour la planification du traitement. Une échographie pelvienne est généralement suffisante pour un grade 1 vu le faible risque de propagation extra-utérine. Chez les patientes présentant une maladie de grade 2 ou 3 ou ayant des symptomes de propagation systémique, tels qu'une distension abdominale, des masses

palpables au niveau abdominal ou pelvien, il est recommandé de recourir à la tomodensitométrie (TDM) injectée pour mieux étudier la propagation extra-utérine (393)

L'exploration du thorax soit avec une radiographie simple ou une TDM thoracique sont recommandés pour les patientes accusant des symptômes cardiopulmonaires et pour les stades avancés ou ayant d'autres facteurs de mauvais pronostic. (358)

Chez les patientes de grade 3 ou ayant d'autres facteurs de haut risque, l'évaluation préopératoire des ganglions lymphatiques pelviens et périaortiques est primordiale. L'imagerie par résonance magnétique et la TEP au FDG est plus sensibles que la TDM pour la mise en évidence d'adénopathies (394)

À l'heure actuelle, les données relatives à l'utilisation de la TEP au FDG dans le bilan préopératoire primaire sont limitées sauf s'il existe des facteurs liés au patient qui limitent l'injection de produit de contraste comme une insuffisance rénale ou des réactions d'hypersensibilité au produit. (358)

- **Principes généraux de la chirurgie :**

Le geste chirurgical consiste le plus souvent en une hystérectomie totale avec salpingo-oophorectomie bilatérale. En fonction du stade, du type histologique et du grade de la tumeur, cette intervention peut être complétée par une résection des paramètres, du tiers supérieur du vagin, de l'omentum(hystérectomie élargie) ainsi que par un curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique. Le curage ganglionnaire peut être précédé par la réalisation d'un ganglion sentinelle. (398)

En cas de stade précoce, la chirurgie minimale doit comporter une hystérectomie extrafasciale, sans colpectomie, associée à une annexectomie bilatérale (grade A) sans cytologie péritonéale (grade A). La laparoscopie reste la voie d'abord de prédilection pour la prise en charge des cancers de l'endomètre sans atteinte extra-utérine (399). La non-

infériorité de la laparoscopie par rapport à la voie abdominale a été démontrée sur plusieurs études cliniques et était associée à une réduction des complications postopératoires, ce qui plaide en faveur de la poursuite du traitement par hystérectomie par laparoscopie du cancer de l'endomètre à un stade précoce.(403)

Une omentectomie infracolique est recommandée pour les adénocarcinomes séreux (grade C).

Une préservation ovarienne peut être discutée chez une patiente de moins de 45 ans ayant une tumeur de type 1 de grade 1 de stade FIGO IA (grade B).

- **Le curage ganglionnaire :**

Lorsqu'une lymphadénectomie sera réalisée, celle-ci devra comporter une exérèse des groupes ganglionnaires pelviens et lombo-aortique jusqu'au niveau de la veine rénale gauche (grade B). La stadification ganglionnaire a pour principal objectif de mieux adapter les indications de traitement adjuvant (grade B). (400)De nombreuses études ont montré la faisabilité de la procédure du ganglion sentinelle qui permet une meilleure détection des micrométastases ganglionnaires. (401)

Malgré le fait que la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique soit recommandée dans le cadre d'une stadification chirurgicale précise par la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) dans le cancer de l'endomètre, l'impact de la lymphadénectomie para-aortique sur la survie reste controversé. (404)

- **Le ganglion sentinelle :**

Le statut des ganglions lymphatiques est l'un des facteurs les plus importants dans la détermination du pronostic et la nécessité d'un traitement adjuvant dans le cancer de l'endomètre. (402) Malheureusement, une lymphadénectomie complète comporte des risques chirurgicaux et postopératoires importants. La majorité des patients présentant une maladie de

stade I clinique ne seront pas atteints de maladie métastatique; ainsi, une lymphadénectomie complète ne fait qu'augmenter la morbidité dans cette population de patients. (391)

L''utilisation de la biopsie du ganglion sentinelle est apparue comme une alternative à la lymphadénectomie complète. La biopsie du ganglion sentinelle a la même capacité diagnostique que la lymphadénectomie tout en minimisant la morbidité. (396)

Une étude intitulée «La sensibilité de l'identification des ganglions sentinelles avec l'imagerie robotisée de fluorescence pour détecter l'endomètre métastatique et cancer du col de l'utérus (FIRES) est le plus grand essai prospectif portant sur plusieurs institutions et portant sur l'exactitude de la biopsie du SLN pour le cancer de l'endomètre et du col utérin.(402) Les résultats de cet essai ont révélé une excellente sensibilité (97,2%) et un taux de faux négatif (3%) avec la technique. (395)

Les conclusions de l'essai FIRES et d'une méta-analyse récente sont que la biopsie au SLN a une précision diagnostique acceptable pour la détection des métastases lymphatiques et peut remplacer la lymphadénectomie à cette fin. (394)

La précision de la biopsie du SLN ne semble pas inférieure à celle de la lymphadénectomie chez détection de la maladie métastatique et peut être considéré comme une approche standard de soins pour la stadification des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade clinique I comme il en a pour les cancers du sein et les cancers de la vulve. En fait, il pourrait améliorer la détection des métastases en identifiant les ganglions lymphatiques en dehors des endroits traditionnellement explorés. (395)

Il subsiste une controverse autour de la biopsie de la SLN dans les maladies à haut risque et de l'utilisation d'un traitement adjuvant dans le cadre d'un ganglion à faible volume détecté.(396)

Les données actuelles suggèrent que la technique est précise dans les maladies à haut risque et que la détection accrue de métastases aide à orienter le traitement adjuvant, de sorte que les résultats oncologiques ne sont probablement pas affectés par le renoncement à une lymphadénectomie complète. (396) Les futures études devraient examiner de manière prospective l'impact du ganglion sentinelle sur la survie sans progression et globale. (397,402)

Dans notre série,

- **Le traitement médical :**

2.2 La radiothérapie :

Les indications de radiothérapie adjuvante dépendent des résultats histologiques, mais également de l'étendue de la stadification ganglionnaire, avec intégration récente de la procédure du ganglion sentinelle pour limiter la morbidité chirurgicale. Le bénéfice des traitements adjuvants doit s'évaluer en comparaison avec leur bénéfice en survie (survie sans récidive ou survie globale), mais également de leur toxicité. Les recommandations européennes ont tenté d'intégrer cette double évaluation (405,406)

- **Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)**

Les comparaisons dosimétriques démontrent la possibilité d'une épargne prévisionnelle des doses moyennes sur les organes à risque avec la RCMI. Dans un travail basé sur des planifications comparatives Heron et al. ont montré que l'irradiation pelvienne en RCMI diminuait en moyenne la V30 Gy de 52 % pour l'intestin grêle, de 66 % pour le rectum et de 36 % pour la vessie, en comparaison à une planification conformationnelle à couvertures égales des volumes cibles (408) Le bénéfice relatif dosimétrique de la RCMI était d'autant plus important que les marges entre le volume cible anatomoclinique (CTV) et le volume cible de planification (PTV) étaient faibles (409). Plusieurs séries de patientes traitées sans groupe comparatif ont montré des taux de contrôle locorégionaux comparables aux traitements sans modulation de l'intensité, avec un profil de toxicité plutôt favorable (410,411,412). Sur un petit effectif de 36 patientes, comparées à une série historique du même centre avec un recul court

de 19,6 mois, Mundt et al. ont montré une différence significative pour la toxicité chronique digestive (413) Ces résultats sont pondérés par une étude de la base de données SEER-medicare publiée par Wright et al. qui ne retrouve pas de bénéfice en termes de toxicité urinaire ou digestive (414) Cependant, le bénéfice à l'emploi de la RCMI pourrait être majoré dans les indications incluant le traitement des chaînes ganglionnaires lombo-aortiques (415)

C'est dans ce contexte de faible niveau de preuve scientifique qu'ont été initiées deux études du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). L'étude de phase II RTOG no 0418 a montré une amélioration de la symptomatologie urinaire aiguë sans perte de contrôle tumoral (406)

L'étude de phase III RTOG no 1203 comparant un groupe de patientes traité par radiothérapie conformationnelle 4 champs et un groupe traité par RCMI a pu recruter l'effectif nécessaire, les résultats sont en attente. Une étude irlandaise, de phase II randomisée comparant radiothérapie conformationnelle 3D à une RCMI est en cours. Comme souvent, la RCMI est passée en pratique clinique sans établissement préalable du bénéfice dans des études à niveau de preuve élevé. (406)

Dans notre série

- **La curiethérapie :**

La curiethérapie vaginale (TBV) pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce entraîne un faible taux de récidive (0-3,1%) avec des taux de toxicité très faibles. L'utilisation de la thérapie VBT adjuvante au lieu de la radiothérapie externe pour les patients atteints d'un cancer de l'endomètre à risque intermédiaire élevé est encore en cours d'étude. La VBT présente de faibles taux de toxicité gastro-intestinale et diminue les complications locorégionales de la radiothérapie pelvienne, qu'elles soient aiguës ou chroniques. La toxicité primaire de la TBV est l'atrophie et la sténose

vaginales, avec controverse quant à l'utilisation des dilatateurs vaginaux à des fins préventives. (415)

Dans notre série, la curiethérapie n'a jamais été réalisée

2.3 La chimiothérapie

Chimiothérapie de première intention

La majorité des cancers de l'endomètre récurrents ou métastatiques ne seront pas considérés comme susceptibles de répondre à un traitement hormonal et seront traités par chimiothérapie. Le traitement de chimiothérapie de première ligne préféré est le carboplatine / paclitaxel. Bien que l'essai randomisé de phase III comparant ce schéma posologique à l'ancien standard de cisplatine / doxorubicine / paclitaxel (GOG 209) n'ait été rapporté que sous forme abstraite (421) les résultats de cet essai, ainsi que les résultats d'un certain nombre d'essais non randomisées de la phase II ainsi que la meilleure tolérance du doublet carboplatine / paclitaxel ont conduit à son utilisation généralisée.

Plusieurs chimiothérapies à agent unique ont été testées en première intention, les meilleurs taux de réponse (RR) étant démontrés par les agents au platine (RR, 20% à 33%), les taxanes (RR, 21% à 36%) et les anthracyclines. (RR, 17% -37%) (420). Les essais de phase III randomisés ont comparé la doxorubicine en monothérapie à la doxorubicine / cyclophosphamide ainsi qu'à la doxorubicine / cisplatine. Les taux de réponse sont passés de 17% à 25% avec la doxorubicine en monothérapie à 33% à 43% dans les groupes recevant un traitement d'association, mais n'a entraîné aucun bénéfice en ce qui concerne la survie globale (425) jusqu'à l'introduction des taxanes.

Un essai de phase III de première ligne publié en 2004 a comparé la doxorubicine / cisplatine à un schéma thérapeutique triplet paclitaxel / doxorubicine / cisplatine (TAP). Le taux de réponse global était significativement plus élevé avec le schéma thérapeutique TAP (RR, 57%

vs 34%), avec une amélioration observée à la fois en termes de survie sans progression (8,3 mois contre 5,3 mois) et de survie globale (15,3 mois contre 12,5 mois; p = 0,037). Cependant, le schéma thérapeutique TAP nécessite un soutien du facteur stimulant les colonies de granulocytes et augmente significativement le risque de neuropathie périphérique (423) Ceci a conduit à des essais de phase II ultérieurs portant sur des schémas thérapeutiques de première intention, potentiellement moins toxiques, comprenant paclitaxel / cisplatine, carboplatine / paclitaxel et carboplatine / liposomal doxorubicine, qui ont présenté des profils de réponse favorables et semblaient présenter des profils de toxicité raisonnables (420)

Par conséquent, un essai de phase III sur la non infériorité, GOG 209, a été conçu pour comparer le carboplatine / paclitaxel (TC) à la TAP chez des patients atteints de maladie de stade III ou IV. Les résultats ont été présentés uniquement sous forme abstraite. La survie sans progression était de 14 mois dans les deux bras, avec une survie globale de 32 mois dans le bras TC et de 38 mois dans le bras TAP (HR, 1,01). Des toxicités de grade II ou plus significatives sur le plan statistique ont été observées plus fréquemment avec la TAP, notamment la neuropathie sensorielle, les dérangements métaboliques, les vomissements, la diarrhée, la thrombocytopénie et d'autres toxicités hématologiques (421). Par conséquent, la CT est devenue la chimiothérapie standard de première ligne utilisée dans le traitement du cancer de l'endomètre récurrent ou métastatique, ainsi que dans le traitement adjuvant. Les schémas thérapeutiques utilisant du paclitaxel hebdomadaire, qui ont permis d'améliorer la survie d'autres types de tumeurs tels que le cancer du sein et de l'ovaire, n'ont pas encore été comparés au traitement de toutes les trois semaines pour le cancer de l'endomètre.

Les efforts récents se sont concentrés sur l'ajout au couplet carboplatine / paclitaxel, d'autres agents d'intérêt comme la metformine, le temsirolimus et le bevacizumab. La metformine possède un certain nombre de mécanismes potentiels d'action anticancéreuse, notamment une diminution des taux d'insuline, ce qui est pertinent étant donné que le cancer de l'endomètre est le type de tumeur le plus fortement associé à l'obésité. Sur la base de

preuves cliniques et précliniques concernant le bénéfice potentiel de la metformine dans le cancer de l'endomètre, le GOG / NRG a lancé un essai en cours comparant le carboplatine / paclitaxel au carboplatine / paclitaxel / metformine (GOG286B).

- **Chimiothérapie de deuxième intention**

Les taux de réponse à la chimiothérapie de deuxième intention ont toujours été assez faibles. La majorité des données relatives à la chimiothérapie de deuxième intention proviennent d'essais de phase II non randomisés chez des patients dont la chimiothérapie antérieure était dans le cadre d'une maladie métastatique. Le paclitaxel a donné les meilleurs résultats, avec des taux de réponse systématiquement supérieurs à 20%, bien que ces données soient antérieures à l'utilisation du paclitaxel dans le cadre d'un traitement de première intention (429). L'oxaliplatine, le topotécan, la doxorubicine liposomale, l'étoposide, le cyclophosphamide, le pemetrexed, la gemcitabine et l'ifosfamide (428)

Il y a très peu d'essais randomisés en deuxième ligne. L'Ixabépilone, un analogue synthétique de l'épothilone B, a été jugé suffisamment prometteur en phase II (426) à tester contre un groupe témoin de doxorubicine ou de paclitaxel dans le cadre d'une étude de phase III auprès de patients ayant déjà reçu un traitement de chimiothérapie. Pour environ la moitié des sujets, la chimiothérapie antérieure avait été administrée dans le cadre néoadjuvant ou adjuvant. La doxorubicine a été attribuée aux patients du groupe recevant le paclitaxel ayant déjà reçu du traitement, et parmi les 248 patients du groupe témoin, 69% ont reçu de la doxorubicine. Les taux de réponse globaux étaient similaires dans les deux groupes (15,2%) pour l'ixabépilone contre 15,7% pour le groupe témoin), mais l'essai a été clôturé prématurément en raison d'une différence statistiquement significative en termes de SG favorisant le contrôle (10,9 mois pour l'ixabépilone par rapport à 12).p = .04) (427)

Dans notre série,

2.4 L'hormonothérapie

Bien que la thérapie hormonale ne soit pas recommandée en traitement adjuvant, elle reste utile dans le traitement de la maladie métastatique, en particulier des tumeurs d'histologie endométrioïde de bas grade avec une longue période de récurrence. La majorité des cancers de type endométrioïde expriment les récepteurs aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PR), avec une expression moindre dans les tumeurs de haut grade (417). De nombreuses études ont montré que la réponse à l'hormonothérapie est plus fréquente chez les patients présentant une expression plus forte de ER et de PR (418). De plus, une petite minorité de patients sans expression ER / PR aurait une réponse au traitement à base de progestatif. Les autres facteurs prédictifs de la réponse au traitement hormonal comprennent un grade histologique faible, un délai prolongé de rechute, ainsi que la localisation et l'étendue de la maladie extrapelvienne.(416)

Les agents étudiés comprennent les progestatifs, les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase . Les combinaisons hormonales testées comprennent le tamoxifène en alternance avec l'acétate de médroxyprogestérone ou l'acétate de mégestrol. La justification de l'alternance thérapeutique repose sur des données selon lesquelles la thérapie progestative régule négativement l'expression de la RP. Le tamoxifène et d'autres composés œstrogéniques sont connus pour augmenter l'expression de PR. On a émis l'hypothèse qu'en combinant le traitement au tamoxifène et le traitement au progestatif, il est possible de neutraliser la régulation négative de la RP et d'augmenter l'activité antitumorale des progestatifs (418)

2.5 La thérapie ciblée

En 2013, le projet Cancer Genome Atlas a publié des données caractérisant l'expression de l'ADN, de l'ARN et des protéines dans 343 tumeurs de l'endomètre de type endométrioïde, séreuse ou mixte. (436).

Dans le cancer de l'endomètre, les agents les mieux étudiés à ce jour ont été les inhibiteurs de mTOR de la rapamycine (431). (En général, ils semblent avoir une activité modeste chez les patients naïfs de chimiothérapie. Par exemple, le temsirolimus a produit un RR de 14% chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, mais de seulement 4% chez les patients ayant déjà subi une chimiothérapie (436). De nombreux essais portant sur des inhibiteurs de mTOR à agent unique rapportent des patients occasionnels avec un bénéfice prolongé. Plusieurs études n'ont montré aucune association entre les altérations PTEN de la tumeur ou les mutations de PI3KCA et le bénéfice clinique des inhibiteurs de mTOR. Un rapport a décrit une augmentation significative du RR et de la PFS chez les patients porteurs d'une mutation AKT activante traitée par le temsirolimus, suggérant que cette population, bien que petite, pourrait tirer un bénéfice particulier du traitement par inhibiteurs de mTOR (434).

Un essai testant l'association du temsirolimus avec de l'acétate de mégestrol et du tamoxifène s'est terminé tôt en raison d'un nombre excessif de thromboses veineuses, avec un taux de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou d'accident vasculaire cérébral rapporté à 5,5%, par rapport au taux de thrombose veineuse rapporté de 5%. acétate de mégestrol seul (445) Cependant, une étude ultérieure de l'association d'évérolimus et de létrozole était plus prometteuse, avec un taux de réponse global de 32%. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une toxicité significative (444) Les auteurs ont noté que le facteur prédictif le plus puissant de la non-réponse était l'histologie séreuse. Ils ont également observé que les patients recevant de la metformine présentaient un taux de réponse accru au traitement.

Les agents antiangiogéniques ont toujours produit un taux de réponse modeste dans le cancer de l'endomètre. Un essai de phase II sur le bevacizumab a montré un taux de réponse global de 13,5%, avec une survie sans progression de 4,2 mois (436) Bien qu'aucun agent anti-angiogénique ou autre agent moléculaire ciblé plus récent ne soit approuvé par la FDA pour le traitement du cancer de l'endomètre, le bevacizumab porte actuellement une recommandation de catégorie IIa pour le cancer de l'endomètre selon les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (435) Un essai de phase II associant bevacizumab et temsirolimus a montré un taux de réponse de 24,5%;cependant, les toxicités, y compris les fistules gastro-intestinales et vaginales, les perforations intestinales et la thromboembolie veineuse, ont été considérées inacceptables (437)

L'expression de HER2 a été détectée dans 17% des carcinomes à cellules claires et 16% des carcinomes à cellules claires (442). Des thérapies telles que le trastuzumab ciblant la voie HER2 ont également été étudiées (439,440,441). Malheureusement, les taux de réponse dans ces études de phase II portant sur un seul agent ont été décevants (tableau 4). Il existe actuellement un essai de carboplatine / paclitaxel avec ou sans trastuzumab chez des patients atteints d'un cancer de l'endomètre séreux avec surexpression ou amplification de HER2 (443).

Dans notre série,

2.6 Les indications

Le traitement chirurgical primaire du cancer de l'endomètre est guidé cliniquement par une série d'approches permettant de prédire le stade chirurgical de la FIGO en estimant le risque de métastases ganglionnaires et de propagation à distance des biopsies de l'endomètre et de l'imagerie préopératoire.

Pour la **FIGO stade I** supposé (tumeur confinée au corpus utérin) dans le cancer de l'endomètre à faible risque (adénocarcinome de l'endomètre de grade 1 et 2 avec infiltration du myomètre <50%), avec un risque faible de propagation des ganglions lymphatiques (Tableau

1).), l'intervention se limite normalement à une hystérectomie simple et à une salpingo-ovariectomie bilatérale (BSO)

Le retrait supplémentaire des annexes est justifié par la prévention du cancer de l'ovaire et l'élimination des métastases ovariennes. Chez les patientes non ménopausées, cependant, la préservation de l'ovaire peut être discutée dans certains cas. Les patients plus jeunes atteints d'un cancer de l'endomètre ont souvent des tumeurs de stade précoce et de faible grade.Ainsi, pour éviter les conséquences à court et à long terme de la ménopause chirurgicale, la préservation des ovaires chez une femme jeune est justifiée. Plusieurs études rétrospectives ont récemment montré que la préservation de l'ovaire n'avait pas d'impact statistiquement significatif sur la survie globale (OS) de jeunes patients atteints d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce. (468) Cependant, il faut prendre un soin extrême pour exclure une tumeur maligne concomitante de l'ovaire synchrone.

Dans le cancer de l'endomètre à risque intermédiaire et élevé (adénocarcinomes de l'endomètre, grades 1 et 2 avec infiltration du myomètre ≥ 50%; adénocarcinomes de l'endomètre, grade 3 (adénocarcinomes non endométrioïdiens), lymphadénectomie pelvienne et paraaortique / prélèvement de ganglions lymphatiques peuvent être inclus et parfois aussi omentectomie

Pour les cancers de l'endomètre envahissant le stroma cervical (**FIGO stade II**), une hystérectomie prolongée, une BSO et une lymphadénectomie pelvienne sont recommandées.

Pour la **FIGO de stade III** supposée (propagation tumorale locale ou régionale) et IV (métastases à distance et / ou invasion de la vessie / intestin), le traitement chirurgical est généralement individualisé et consiste en une résection tumorale chirurgicale comprenant une réduction des ganglions lymphatiques et des lésions métastatiques parfois après un traitement néoadjuvant (332)

L'estimation finale du risque basée sur l'évaluation postopératoire du spécimen d'hystérectomie pour le sous-type et le grade histologiques, et la présence d'une invasion profonde du myomètre, d'une atteinte du stroma cervical et / ou d'une propagation métastatique, guide la sélection des patients présumés à haut risque soumis à une chimiothérapie et / ou une radiothérapie adjuvante (333)

2.7 Préservation de la fertilité

La gestion économe de la fertilité du cancer de l'endomètre et l'hyperplasie atypique concerne les femmes en âge de procréer avec un adénocarcinome endométrioïde de stade 1, grade 1 confiné à une hyperplasie de l'endomètre ou une hyperplasie atypique (simple ou complexe). Ces pathologies affectant plus fréquemment les femmes ménopausées, le nombre de personnes impliquées est relativement faible. (474)

L'hyperestrogénie est le principal facteur désir de grossesse. Les recommandations pour cette gestion conservatrice sont rares et peu claires. (447,448)

Le traitement conservateur du cancer de l'endomètre repose sur un traitement médical avec des progestatifs oraux.

Le diagnostic histologique doit être examiné par un pathologiste expérimenté pour améliorer la précision de l'évaluation histologique (carcinome de l'endomètre ou AH) et la fiabilité du classement tumoral (451), tandis que le stade initial doit être confirmé par une imagerie par résonance magnétique pelvienne améliorée (IRM) invasion du myomètre, ainsi que l'atteinte des nœuds annexiels ou pelviens. (452) Les patients doivent être informés du fait que cette approche est non standard et elles devraient être prêts à accepter un suivi rapproché pendant et après le traitement. Elles doivent également être informés de la nécessité d'une future hystérectomie en cas d'échec du traitement et / ou après une grossesse.

Le traitement médical conservateur du cancer de l'endomètre repose sur l'utilisation de progestatifs avec de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA; 400-600 mg / jour) ou de l'acétate de mégestrol (MA; 160-320 mg / jour). (449) Peu d'articles ont traité de l'utilisation du DIU-LNG, mais des données préliminaires utilisant ce traitement (ajoutés aux analogues de la gonadolibérine (GnRH)) semblent démontrer des taux de rémission et de récurrence similaires à ceux des progestatifs oraux. (453) L' évaluation de la réponse doit être effectuée à 6 mois avec un nouveau D & C et une imagerie. 38

Les taux de réponse associés à la gestion conservatrice du cancer de l'endomètre sont d'environ 75% mais les taux de récidive sont de 30 à 40%. (454,455,456) Une intervention chirurgicale standard avec hystérectomie devrait être proposée aux non-répondantes, tandis qu'un traitement d'entretien pendant 6 mois supplémentaires peut être envisagé chez les répondantes qui souhaitent retarder leur grossesse. (449)

Bien que le statut de récepteur de progestérone (PgR) soit un facteur prédictif fiable pour la rémission de la maladie, une vérification de routine n'est pas recommandée, car 50% des patients PgR négatifs répondront au traitement. (457)

La grossesse est associée à un risque réduit de récidive du cancer de l'endomètre. (456) Les résultats de méta-analyses récentes ont montré que le taux de naissances vivantes chez les femmes mis en commun recevant un traitement préservant la fertilité pour le cancer de l' endomètre était de 28% et atteint 39% lorsque la technologie de reproduction assistée a été utilisée. (451) Ainsi, pour les patients qui obtiennent une réponse complète à 6 mois, la conception doit être encouragée et ces patients doivent être dirigés vers une clinique de fertilité.

Pour les patients présentant une récidive de la maladie après une réponse initiale, l'hystérectomie devrait être proposée comme première option. De plus, étant donné le taux élevé de récidive, une fois la grossesse terminée (ou après l'âge de la grossesse possible), un

traitement standard avec hystérectomie et salpingo-ovariectomie est recommandé. La préservation des ovaires peut être envisagée dans certains cas, en fonction de l'âge du patient et des facteurs de risque génétiques.

XI. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

En se basant sur plusieurs etudes clinico-pathologiques, plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés. L'âge avancé de la patiente au moment du diagnostic, la taille tumorale, la profondeur de l'invasion myométriale, la présence de métastases ganglionnaires ou à distance, le type histologique de la tumeur, le grade histologique de la tumeur, l'invasion du segment inférieur de l'utérus, l'absence des récepteurs hormonaux et le stade tumoral. (358)

Tableau : Facteurs de mauvais pronostic du cancer de l'endomètre (358)

Prognostic factor
Age>65
Tumor size>2 cm
The presence of lymphovascular space invasion
Grade 3, serous, clear cell, MMMT pathology
Myometrial invasion≥50%
The presence of tumor in the lower uterine segment
The absence of estrogen and/or progesterone receptor on tumor cells
Adnexal involvement
Lymph node involvement
High-surgical stage

Le stade chirurgical de la FIGO est le facteur pronostique le plus puissant du cancer de l'endomètre, avec une diminution significative de la survie spécifique de la maladie chez les patients aux stades supérieurs. Les chiffres rapportés sur la survie à 5 ans pour les différents stades de la FIGO sont compris entre 90 et 96% au stade IA, 78 à 87% au stade 1B , 48 à 56% au

stade II (stroma envahissant la tumeur), 48 à 60% au stade III et 20% au stade IV pour les adénocarcinomes endométrioïdes. (334,335)

Le type histologique est également un important facteur pronostic. Les cancers de l'endomètre de type II sont associés à un taux de mortalité beaucoup plus élevé avec risque accru de récurrence et de survenue de métastases ganglionnaires ou à distance.

Le grade histologique de la tumeur est également un élément important à prendre en considération. Il existe trois grades :

- ➔ Grade I : tumeur très différenciée
- ➔ Grade II : tumeur moyennement différenciée
- ➔ Grade III : tumeur totalement indifférenciée

Tableau : Risque de récurrence et de métastases selon le type histologique tumoral, selon le stade et le grade

	Low risk	Intermediate risk	High risk
Stage IA	Type I, G1/G2[a]	Type I, G3	Type II
Stage IB		Type I, G1/G2	Type I, G3 Type II
Stage II		Type I, G1/G2	Type I, G3 Type II

On note que les cancers de l'endomètre de type II sont d'emblée considérés à haut risque de récurrence et de métastases, abstraction faite de leur stade ou de leur grade, contrairement à l'adénocarcinome endométrioïde (Type I) qui est considéré à haut risque quand il est de grade 3 avec au moins un stade 1B.

VI. Prévention et dépistage :

- **Femmes à risque moyen de cancer de l'endomètre**

Rien n'indique que le dépistage en masse joue un rôle dans la détection précoce du cancer de l'endomètre chez les femmes de la population générale et ne présentant aucun symptôme. Il n'existe pas non plus de test standard ou systématique de dépistage du cancer de l'endomètre. (460,461)

Rien n'indique que le dépistage par échographie (par exemple, l'échographie endovaginale ou transvaginale) réduise la mortalité par cancer de l'endomètre. En outre, les études de cohorte indiquent que le dépistage chez les femmes asymptomatiques entraînera des biopsies supplémentaires inutiles en raison des résultats de tests faussement positifs. L'anxiété et les complications résultant de biopsies sont les risques associés aux tests faussement positifs(462)

Au moment de la ménopause, les femmes doivent être fortement encouragées à signaler tout saignement vaginal, écoulement ou spotting à leur médecin afin de s'assurer qu'elles reçoivent un traitement approprié pour tout trouble précancéreux de l'endomètre.

- **Les femmes à risque accru de cancer de l'endomètre**

Les femmes à risque accru de cancer de l'endomètre en raison d'antécédents d'œstrogénothérapie non contrariée, de ménopause tardive, de traitement au tamoxifène, de nulliparité, d'infertilité ou de défaut d'ovulation, d'obésité, de diabète ou d'hypertension doivent être informées des risques et des symptômes du cancer de l'endomètre et être fortement encouragées à signaler tout saignement inattendu ou saignotement à leur médecin.

Les femmes asymptomatiques présentant des facteurs de risque de cancer de l'endomètre et présentant un épaississement de l'endomètre et d'autres résultats positifs aux

ultrasons, telles qu'une augmentation de la vascularisation, une inhomogénéité de l'endomètre, un fluide particulaire ou un endomètre épaissi de plus de 11 mm, doivent être prises en charge au cas par cas. Les avantages, les risques et les limites potentiels du dépistage du cancer de l'endomètre à un stade précoce doivent être expliqués afin de garantir une prise de décision éclairée en matière de dépistage.

Les femmes préménopausées traitées au tamoxifène ne nécessitent pas de surveillance supplémentaire par rapport aux soins gynécologiques de routine. Les femmes ménopausées prenant du tamoxifène doivent être informées des symptômes d'hyperplasie de l'endomètre ou de cancer. (466)

- **Femmes à haut risque de cancer de l'endomètre**

Les femmes présentant un risque élevé de cancer de l'endomètre comprennent les porteuses connues de mutations génétiques associées au HNPCC, celles qui ont une probabilité substantielle d'être porteuses d'une mutation (c'est-à-dire qu'une mutation est connue dans la famille) et les femmes sans résultats de tests génétiques, mais qui viennent de familles avec une prédisposition dominante autosomique au cancer du côlon.

Les résultats d'une étude de cohorte observationnelle prospective menée auprès de femmes atteintes du syndrome de lynch ayant opté pour le dépistage du cancer de l'endomètre et ayant subi une hystéroscopie et des prélèvements annuels d'hôpital en consultation externe suggèrent que, chez les femmes atteintes du syndrome de lynch, le dépistage annuel du cancer de l'endomètre est acceptable et offre une grande précision dans le dépistage du cancer de l'endomètre et l'hyperplasie endométriale atypique (AEH). (468) Cependant, des études internationales plus importantes sont nécessaires pour confirmation.

Bien que les preuves soient insuffisantes pour endosser le dépistage annuel du cancer de l'endomètre dans ce groupe, un dépistage annuel commençant à 35 ans est recommandé en

raison du risque élevé de cancer de l'endomètre et de la nature potentiellement mortelle de cette maladie. (461)

Chez les femmes atteintes de Syndrome de Lynch, les options suivantes sont disponibles:

- Dépistage annuel à partir de 35 ans (recommandé)
- Hystéroscopie régulière et biopsies de l'endomètre ou hystérectomie (options actuelles)
- L'application de progestérone locale à l'aide du DIU-LNG
- Traitement de la maladie prémaligne (AEH, EIN)
- Hystérectomie et ovariectomie bilatérale

VII. Arbre décisionnel :

Conclusion

Les cancers de la langue représentent une localisation assez fréquente des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Ils surviennent surtout chez les sujets âgés de sexe masculin.

Le facteur étiologique essentiel est représenté par l'intoxication alcoolotabagique.

Le diagnostic est évoqué sur l'existence d'une gène à la mastication, ou à la déglutition et la constatation d'une lésion suspecte de la langue, il est affirmé par l'examen anatomo pathologique.

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde.

Le traitement repose sur l'association de la chirurgie et la radiothérapie, la chimiothérapie donne actuellement plus de chance de survie. Les cancers de la langue diagnostiquée à un stade avancé nécessitent une chirurgie mutilante avec des procédés de reconstruction parfois complexes.

L'évolution est marquée par le risque de récidives loco régionales ou l'apparition d'un second cancer. Les métastases étant très rares, la surveillance régulière et prolongée est nécessaire. Le pronostic est fonction de nombreux facteurs.

Le pronostic est fonction de nombreux facteurs cliniques et histologique. La taille de la tumeur, son épaisseur, type histologique et sa différenciation, les marges d'exérèse, l'engainement péri nerveux, les emboles vasculaires et l'envahissement ganglionnaire représentent les facteurs pronostiques les plus importants.

La prévention est essentielle, elle est basée sur l'éviction du tabac et de l'alcool, sur le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire et l'exérèse ou la surveillance des lésions précancéreuses.

Résumés

Résumé

Le cancer de l'endomètre est l'une des tumeurs gynécologiques les plus répandues dans le monde. Son incidence est en nette augmentation, surtout dans les pays industrialisés. Nous proposons à travers ce travail d'étudier les différentes particularités du cancer de l'endomètre chez les patientes prise en charge dans le service de génécologie-obstétrique du CHU MOHAMED VI de MARRAKECH entre 2009 et 2017. Cette étude rétrospective porte sur 70 patientes ayant un cancer de l'endomètre confirmé à l'histologie, entre Janvier 2009 et Décembre 2017. L'âge moyen de nos patientes était de 59.5 ans, le pic de fréquence était entre 51 et 70 ans. Notre série était caractérisée par un délai diagnostic supérieur à un an dans 48.57 % des cas. Les métrorragies post-ménopausiques étaient le motif de consultation le plus fréquent chez 58 patientes soit 82.85 % , alors que 32 patientes avait des douleurs pelvienne soit 45,71% et 6 patientes non ménopausées avait présenté des ménométrorragies soit 8.57 % . L'échographie était l'examen radiologique de première intention. Elle a été pratiquée chez 67 de nos patientes par voie endovaginal et sus-pubienne avec un taux de 95,71%. Elle a montré un épaississement endométrial chez 44 patientes (62.85%), une image intra cavitaire chez 18 patientes (25.71%) et une infiltration du myométre chez 5 patientes soit 7.14%

Bilan d'extension

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé était l'adénocarcinome endométrioïde (91.43%) ; suivi du carcinosarcome (2.85%) et de l'adénocarcinome tubulo-papillaire (2.85%). Un cas de dysplasie de haut grade a été diagnostiqué (1.42%) et enfin, un cas de tumeur neurendocrine à petites cellules (1.42%) .Parmi les 70 patientes de notre série, 64 ont été opérées soit 91.43% des cas. La voie d'abord la plus souvent réalisée était la voie abdominale par laparotomie (71.87%). La voie laparoscopique a été réalisée 18 fois soit 28.12% .Le geste chirurgical le plus pratiqué était l'hysterectomie totale sans conservation annexielle dans 51.56% des cas . Le curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique a été réalisé dans 29

cas soit 45.31 % des cas opérés. Dans notre série, le curage était positif dans 14 cas des patientes opérées, soit 21.87% des cas.

.Malgré l'évolution favorable de nos malades dans 82 % des cas , le pronostic du cancer de l'endomètre demeure réservé du fait du diagnostic tardif, d'où l'intérêt de promouvoir une politique nationale de dépistage précoce et adéquate chez les patientes à haut risque d'atteinte du cancer de l'endomètre , et ce en suivant un algorythme bien codifié et établie après une concertation de tous le intervenant dans cette pathologie . Ceci est seul garant d'améliorer le pronostic du cancer de l'neomètre.

Abstract

Our retrospective study concerns 13 cases of tongue cancers, collected in the maxillofacial surgery department at the Avicenna military hospital, over a period of 5 years (2013-2017).

The average age was 47 (25-66 years). There was a male predominance with a sex ratio (M / F) of 2.25. Among etiological factors, smoking was found in 83.33%, alcohol was found in 30.07%.

Clinically, the average consultation time is 4 months, the most common signs were swelling (61.5%), ulceration (30.7%), discomfort with chewing (7, 8%).

The clinical examination found a budding tumor in 38.6% of cases, cervical lymphadenopathies were found in 53.84% of cases.

Diagnostic certainty was provided by histology reporting squamous cell carcinoma in 100% of cases.

According to the TNM classification, T1-T2s are found in 53.84% and N0 was found in 47%.

10 patients (77%) were treated by surgery associated with radiotherapy, 3 patients by radio-chemotherapy.

Among our patients, we found a local recurrence in 2 cases.

The average follow-up of our patients is 3 years, 9 patients (70%) are still alive with a good oncological and functional result, 4 patients have died.

Mortality was increased in patients with large, poorly differentiated tumors with lymph node metastases

ملخص

تتناول دراستنا بأثر رجعي 13 حالة من حالات سرطان اللسان، والتي تم جمعها في قسم جراحة الوجه والفكين في المستشفى العسكري ابن سينا ،على مدى فترة 5 سنوات (2013-2017).

كان متوسط العمر 47 سنة (25-66 سنة). كانت هنالك هيمنة الذكور بنسبة 2.25. من بين العوامل المسببة ،نسبة المدخنين 83.33 ٪ ، نسبة استهلاك الكحول 30.07 ٪.

من الناحية السريرية ، متوسط الوقت بين بداية الأعراض و الاستشارة هو 4 أشهر ، وكانت أكثر العلامات شيوعًا هي التورم (61.5٪) ، والتقرح (30.7٪) ، وعدم الراحة أثناء المضغ (7 ، 8٪).

تم التشخيص اليقيني بالدراسة التشريحية للأنسجة باكتشاف سرطان الخلايا الحرشفية في 100 ٪ من الحالات.

وجد الفحص السريري ورما مبرعما في 38.6 ٪ من الحالات ، نسبة حالات العقد اللمفاويةالمصابة في 53.84 ٪ من الحالات.

وفقاً لتصنيف TNM ، تم العثور على T1-T2 في 53.84٪ وتم العثور على No في 47٪.

تم علاج 10 مرضى (77 ٪) عن طريق الجراحة المقرونة بالعلاج الإشعاعي ، و 3 مرضى من العلاج الكيميائي الإشعاعي.

بين مرضانا ، وجدنا تجدد المرض محليا في حالاتين.

متوسط متابعة مرضانا هو 3 سنوات ، و 9 مرضى (70 ٪) لا يزالون على قيد الحياة مع تحسن حالتهم، توفي 4 مرضى.

نسبة الوفيات لدى المرضى الذين يعانون من الأورامكبيرة الحجم ، سيئة التفرقة مع انتشار الورم العقدة الليمفاوية.

Annexes

Fiche d'exploitation PEC des cancers de l'endomètre

N° de dossier :
Date d'entrée :
Date de la chirurgie :
Date de sortie :

Identité :

1. Nom et prénom :……..
2. Age :……..
3. Origine / Région : ……..
4. Profession : ……
5. Statut marital : ……
6. Téléphone : ……

Motif de consultation (Circonstances de découverte) :

- Métrorragies : -Oui -Non
- Leucorrhées : -Oui -Non
- Douleurs pelviennes : -Oui -Non
- Masse pelvienne : - Oui - Non
- Signes urinaires : -Oui -Non
- Signes digestifs : -Oui -Non
- Adénopathie inguinale : -Oui -Non
- Altération de l'état général : -Oui -Non
- Métastase : -Oui -Non
- Découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie pour autre motif :
- Oui - Non

autre à préciser :……..
-

Antécédents

- Personnels :
  - Médicaux :
    - HTA :
    - Diabète :
    - Obésité :
    - Ménopause :
    - Antécédents de syndrome d'HNPCC / Lynch:
    - Antécédents de cancers :
      - Si oui, préciser :……
    - Traitement hormonal substitutif : ……..

- Gynéco-Obstétricaux :
  - Age de ménarche : …….
  - Age de la première grossesse : …….
  - Parité : ……..
  - Gestité : …….
  - Contraception :-Oui : -Non :
    - Si oui :
      méthode:……
      durée……

- Chirurgicaux :
  ……
  ……..

❖ Familiaux
- Antécédents de cancer de l'utérus: - Oui - Non
- Antécédent de cancer de l'ovaire : - Oui - Non
- Antécédent de cancer du sein : - Oui - Non
- Antécédent de cancer du colon : - Oui - Non
- Antécédents d'autres cancers : - Oui - Non
- Antécédent de syndrome de Lynch/ HNPCC :
- Autres antécédents : ……..

Etude clinique

Examen général

- Etat général : Conservé Altéré
- Obésité : Oui Non
- HTA : Oui Non
- Chiffres glycémiques élevée : Oui Non

Examen gynécologique :

- Utérus :
  - Normal : Oui Non
  - Augmenté de taille : Oui Non
  - Sensible : Oui Non
- Masse latéro-utérine : Oui Non
- Col : Normal AL Masse accouchée
- Vagin : Normal Infiltré
- Paramètres : Libres Infiltrés

- Vagin : Normal Infiltré
- Vulve : Normale Atrophique
- FCV : Fait Non fait
  - Si réalisé, résultat :

Examen abdominal Normal Anormal
Aires ganglionnaires : Normal Anormal
Reste de l'examen : Normal Anormal

Etude paraclinique

- Echographie : - Oui - Non

Résultat
- Epaississement de l'endomètre : cm
- Infiltration du myomètre : Oui Non
- ADP iliaques : Oui Non

- Hystéroscopie + curetage biopsique:
  - Oui - Non
  - Novak : Pipelle :
  - Résultat :……

- IRM: - Oui - Non
  - Résultats : ……

Bilan d'extension :

- Examen clinique :……
- Mammographie de dépistage: Faite Non faite :
  a. Résultats : ……
- Radio thorax : Faite Non faite
  a. Résultat : ……
- Echographie abdominale : Faite Non faite :
  a. Résultats : ……..
- Cystoscopie : Faite Non faite :
  a. Résultats : ……..
- UIV : Faite Non faite :
  a. Résultats : ……..
- Recto-sigmoïdoscopie : Faite Non faite :
  a. Résultats : ……..

ETUDE HISTOLOGIQUE :

1. Diagnostic histologique :
   a) CBE : Oui Non
   b) Ex. Extemporané : -Oui -Non
   c) Pièce opératoire (hystérectomie) : -Oui -Non
      - Totale - subtotale
      - Annextectomie : Oui Non
      - Elargie : Oui Non
2. Résultat histologique :
   a. Type histologique : ……
   b. Grade FIGO 2009 : I II III IV: …….
   c. Envahissement ganglionnaire : - Oui - Non
   d. Emboles vasculaires : - Oui -Non
   e. Récepteurs hormonaux : - Oui - Non

Classification :

TNM : …….

Traitement

Chirurgie

a. Date de la chirurgie :
b. Type d'anesthésie : Générale ALR :
c. Durée de l'intervention :
d. Incision cutanée :
   - Coelioscopie
   - Laparotomie médiane sous ombilicale :
   - Transverse :
e. Exploration :
   - Ascite : Oui Non
   - Carcinose péritonéale : Oui Non
   - Atteinte hépatique : Oui Non
   - Atteinte du tube digestif : Oui Non
   - Atteinte de l'épiploon : Oui Non
   - Adhérences : Oui Non
   - Blindage pelvien : Oui Non
f. Geste :
   - Hystérectomie subtotale

- Hystérectomie totale avec annexectomie
- Hystérectomie élargie
- Autres…….

g. Cytologie : Faite Non faite
   - Si faite, résultats :…….
h. Biopsie de la masse : Oui Non
   - Si oui, résultats :
i. Biopsie du péritoine : Oui Non
   - Si oui, résultats :
     ……
j. Opérateur :……
k. marges d'exerese

Radiothérapie:- Oui - Non - Type : RTH externe,Curiethérapie
- Dose : …….
- Complications : ……

Chimiothérapie : - Oui - Non - Type : Adjuvante, Néo adjuvante
Nombre de cures: ……

Hormonothérapie : - Oui -Non
-Type:……..
- Complications : ……

Complications :

- Per-opératoires :……..
- Post-opératoires :
  a. Hémorragie :
     i. Hb avant le geste :
     ii. Hb après le geste :
  b. Infection
     i. GB avant le geste :
     ii. GB après le geste :
  c. Lésion d'organe :
     i. Intestin : Oui Non
     ii. Vessie : Oui Non
     iii. Uretère : Oui Non
     iv. Autres…….
  d.

a. durée d'hospitalisation ……

Evolution

a) guérison b) complication c) perdu de vue d) récidive
e) décès f) autre

Bibliograghie

1. **Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME.**
Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences.
Adv Exp Med Biol. 2017;943:3-46.

2. **Bulsa M, Urasińska E**
Triple negative endometrial cancer.
Ginekol Pol. 2017;88(4):212-214.

3. **Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA.**
Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma.
Nature. 2013 May 2;497(7447):67-73

4. **Reid-Nicholson M1, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA**
Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis.
Mod Pathol. 2006 Aug;19(8):1091-100.

5. **Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group**
ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up
Int J Gynecol Cancer. 2016 Jan;26(1):2-30

6. **ME Sherman**
Théories de la cancérogenèse de l'endomètre: une approche multidisciplinaire
Mod Pathol 13: 295 - 308 , 2000

7. **G Emons , G Fleckenstein , B Hinney , et al**
Interactions hormonales dans le cancer de l'endomètre
Endocr Relat Cancer 7: 227 - 242 , 2000

8. **Setiawan VW1, Yang HP, Pike MC, McCann SE,**
Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?
J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2607-18

9. **Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN.**
Estrogen receptor β: the guardian of the endometrium.
Hum Reprod Update 2015;21:174-93.

10. **Hapangama D.**
Mifepristone: the multi-faceted anti-hormone.
J Drug Eval 2003;1:149-75.

11. **Slayden D, Brenner RM.**
Hormonal regulation and localization of estrogen, progestin and androgen receptors in the endometrium of nonhuman primates: effects of progesterone receptor antagonists.
Arch Histol Cytol 2004;67:393-409.

12. **Blakemore J , Naftolin F**
Aromatase: Contributions à la physiologie et à la maladie chez les femmes et les hommes .
Physiology (Bethesda) , 2016 ;31: 258 - 269

13. **Vicennati V , Garelli S , Rinaldi E , et al**
Maladies prolifératives liées à l'obésité: interaction entre le tissu adipeux et les œstrogènes chez la femme ménopausée .
Horm Mol Biol Clin Investig 21: 75 - 87 , 2015

14. **Areege Kamal, Nicola Tempest, Christina Parkes, Rafah Alnafakh, Sofia Makrydima, Meera Adishesh and Dharani K. Hapangama**
Hormones and endometrial carcinogenesis
Horm Mol Biol Clin Investig. 2016 Feb;25(2):129-48.

15. **Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN.**
Estrogen receptor β: the guardian of the endometrium.
Hum Reprod Update 2015;21:174-93.

16. **O'Lone R, Frith MC, Karlsson EK, Hansen U.**
Genomic targets of nuclear estrogen receptors.
Mol Endocrinol 2004;18:1859-75.

17. **Umayahara Y, Kawamori R, Watada H, Imano E, Iwama N, Morishima T, Yamasaki Y, Kajimoto Y, Kamada T.**
Estrogen regulation of the insulin-like growth factor i gene transcription involves an ap-1 enhancer.
J Biol Chem 1994;269:16433-42.

18. **Pietras RJ, Mrquez-Garbn DC.**
Membrane-associated estrogen receptor signaling pathways in human cancers.
Clin Cancer Res 2007;13:4672-6.

19. **Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, Scanlan TS, Shiau AK, Uht RM, Webb P.**
Estrogen receptor pathways to ap-1.
J Steroid Biochem Mol Biol 2000;74:311-7.

20. **Ray A, Prefontaine KE, Ray P.**
Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor.
J Biol Chem 1994;269:12940-6.

21. **Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, Kitamoto T, Uchiyama S, Sasaki H, Masushige S, Gotoh Y, Nishida E, Kawashima H, Metzger D, Chambon P.**
Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase.
Science 1995;270:1491-4.

22. **Hewitt SC, Harrell JC, Korach KS.**
Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals.
Annu Rev Physiol 2005;67:285-308.

23. **Zhang L, Xiaoping L, Lijun Z, Lifang Z, Guo Z, Jianliu W, Lihui W.**
Nongenomic effect of estrogen on the mapk signaling pathway and calcium influx in endometrial carcinoma cells.
J Cell Biochem 2009;106:553-62.

24. **He YY, Cai B, Yang YX, Liu XL, Wan XP.**
Estrogenic g proteincoupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin-6 secretion via the mek/ erk mitogen-activated protein kinase pathway.
Cancer Sci 2009;100:1051-61

25. **DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R**

Type 2 diabetes mellitus.

Nat Rev Dis Primers. 2015 Jul 23;1:15019

26. Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, Barker A, Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECS)., Perry JR, Attia J, Dunning AM, Easton DF, Holliday E, Lotta LA, O'Mara T, McEvoy M, Pharoah PD, Scott RJ, Spurdle AB, Langenberg C, Wareham NJ, Scott RA J
Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis.
Nead Natl Cancer Inst. 2015 Sep; 107(9)

27. McCampbell AS, Walker CL, Broaddus RR, Cook JD, Davies PJ
Developmental reprogramming of IGF signaling and susceptibility to endometrial hyperplasia in the rat
Lab Invest. 2008 Jun; 88(6):615-26.

28. McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS, Davies PJ
Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium.
Clin Cancer Res. 2006 Nov 1; 12(21):6373-8.

29. Calle EE, Kaaks R
Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms.
Nat Rev Cancer. 2004 Aug; 4(8):579-91.

30. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE
Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence.
Nat Rev Endocrinol. 2014 Aug; 10(8):455-465.

31. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, Barker A, Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECS)., Perry JR, Attia J, Dunning AM, Easton DF, Holliday E, Lotta LA, O'Mara T, McEvoy M, Pharoah PD, Scott RJ, Spurdle AB, Langenberg C, Wareham NJ, Scott RA
Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis.
J Natl Cancer Inst. 2015 1;107(9). pii: djv178

32. Lees B, Leath CA
The Impact of Diabetes on Gynecologic Cancer: Current Status and Future Directions
Curr Obstet Gynecol Rep. 2015 Dec 1; 4(4):234-239.

33. **Mu N, Zhu Y, Wang Y, Zhang H, Xue F**
Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer.
Gynecol Oncol. 2012 Jun; 125(3):751-7.

34. **McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS, Davies**
Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium.
PJ Clin Cancer Res. 2006 Nov 1; 12(21):6373-8.

35. **Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, Zänker KS**
Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation.
Br J Cancer. 2011 Jan 18; 104(2):345-52.

36. **Ryu TY, Park J, Scherer PE**
Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression.
Diabetes Metab J. 2014 Oct; 38(5):330-6.

37. **Michaela A. Onstad, Rosemarie E. Schmandt, and Karen H. Lu KH**
Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment
J Clin Oncol. 2016 Dec 10;34(35):4225-4230. Epub 2016 Nov 7.

38. **Areege Kamal, Nicola Tempest, Christina Parkes, Rafah Alnafakh, Sofia Makrydima, Meera Adishesh and Dharani K. Hapangama**
Hormones and endometrial carcinogenesis
Horm Mol Biol Clin Investig. 2016 Feb;25(2):129-48.

39. **Li Q, Kannan A, DeMayo FJ, Lydon JP, Cooke PS, Yamagishi H, Srivastava D, Bagchi MK, Bagchi IC.**
The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by hand
Science 2011;331:912-6.

40. **Mathew D, Drury JA, Valentijn AJ, Vasieva O, Hapangama DK.**
In silico, in vitro and in vivo analysis identifies a potential role for steroid hormone regulation of foxd3 in endometriosis-associated genes.
Hum Reprod 2016;31:345-54.

41. **Kurita T, Wang YZ, Donjacour AA, Zhao C, Lydon JP, O'Malley BW, Isaacs JT, Dahiya R, Cunha GR.**
Paracrine regulation of apoptosis by steroid hormones in the male and female reproductive system.
Cell Death Differ 2001;8:192-200.

42. **Kouji Banno Megumi Yanokura Miho Iida Kenta Masuda Daisuke Aoki**
Mécanismes cancérogènes du cancer de l'endomètre: implication de la génétique et de l'épigénétique
J Obstet Gynaecol Res. 2014 Aug;40(8):1957-67

43. **Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, Saunders PT.**
Evidence of androgen action in endometrial and ovarian cancers.
Endocr Relat Cancer 2014;21:T203-18.

44. **Win AK1, Reece JC, Ryan S.**
Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.
Obstet Gynecol. 2015 Jan;125(1):89-98

45. **Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM, Le Marchand L,**
Gallinger S, Haile RW, et al. Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer?
Gynecol Oncol 2014;133:287-92.

46. **Seger HM, Soisson AP, Dodson MK, Rowe KG, CannonAlbright LA.**
Familial clustering of endometrial cancer in a well-defined population.
Gynecol Oncol 2011;122:75-8.

47. **Bendifallah S, Ballester M, Daraï E.**
Endometrial cancer: Predictive models and clinical impact].
Bull Cancer. 2017 Dec;104(12):1022-1031.

48. **Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM**
Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis.
Br J Cancer. 2008 Oct 7; 99(7):1170-5.

49. **Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, Spurdle AB, Webb PM, Astralian National Endometrial Cancer Study Group., Astralian Ovarian Cancer Study Group.**
Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis.
Eur J Nutr. 2013 Mar; 52(2):705-15.

50. **Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, La Vecchia C, Tavani ABr**
Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies
J Cancer. 2015 May 26; 112(11):1816-21.

51. **Hamet P**
Cancer and hypertension: a potential for crosstalk?.
J Hypertens 1997 Dec; 15(12 Pt 2):1573-7.

52. **Dagfinn Aune, Abhijit Sen, Lars J. Vatten**
Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies . Aune D, Sen A, Vatten LJ.
Sci Rep. 2017 Apr 7;7:44808.

53. **Ali AT**
Risk factors for endometrial cancer.
Ceska Gynekol. 2013 Nov;78(5):448-59

54. **Rice LW.**
Hormone prevention strategies for breast, endometrial and ovarian cancers.
Gynecol Oncol 2010; 118:202-207.

55. **Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, et al.**
Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese : a case-control study.
Tohoku J Exp Med 2008; 216:297-307.

56. **Reis N, Beji NK.**
Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: results from a hospital-based case control study.
Eur J Oncol Nurs 2009; 13:122-127

57. **Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al.**
Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study.
Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1317-1325.

58. **Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB.**
Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women.
Cancer Causes Control 2006; 17:949-955.,

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

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

61. **Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al.**
Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.
Int J Cancer 2010; 127:442-451.

62. **Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al.**
Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study.
Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1317-1325.

63. **Reis N, Beji NK.**
Facteurs de risque de cancer de l'endomètre chez les femmes turques: résultats d'une étude cas-contrôle en milieu hospitalier.
Eur J Oncol Nurs 2009; 13: 122-127.

64. **Setiawan VW, MC Pike, Kolonel LN, Nomura AM, Goodman MT, Henderson BE.**
Différences raciales / ethniques du risque de cancer de l'endomètre: étude de cohorte multiethnique.
Am J Epidemiol 2007; 165: 262-270.

65. **Gunter MJ1, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J, Harris TG, Rohan TE,** Xue X, Ho GY, Einstein MH, Kaplan RC, Burk RD, Wylie-Rosett J, Pollak MN, Anderson G, Howard BV, Strickler HD
A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Apr;17(4):921-9

66. **Lukanova A1, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Micheli A, Arslan AA, Rinaldi S, Muti P, Lenner P, Koenig KL, Biessy C, Krogh V, Riboli E, Shore RE, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Toniolo P, Kaaks R.**
Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP -1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer.
Int J Cancer. 2004 Jan 10;108(2):262-8.

67. **Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Gianuzzi X, Palma-Ardiles G, Hernandez-Fernandez W, Hernandez AV.**
Systematic review and meta-analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus.
Maturitas. 2017 Jul;101:6-11

68. **Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A**
Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis.
Diabetologia. 2007 Jul; 50(7):1365-74.

69. **Maggino T, Pirrone F, Velluti F, Bucciante G**
The role of the endocrine factors and obesity in hormone-dependent gynecological neoplasias.
Eur J Gynaecol Oncol. 1993; 14(2):119-26.

70. **Kazer RR**
Insulin resistance, insulin-like growth factor I and breast cancer: a hypothesis.
Int J Cancer. 1995 Aug 9; 62(4):403-6.

71. **Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG**
A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome.
J Clin Endocrinol Metab. 1991 Jan; 72(1):83-9.

72. **Quinn MA, Ruffe H, Brown JB, Ennis G Aust N Z**
Circulating gonadotrophins and urinary oestrogens in postmenopausal diabetic women.
J Obstet Gynaecol. 1981 Nov; 21(4):234-6.

73. **Kataoka N, Cai Q, Xu WH, Xiang YB, Cai H, Zheng W, Shu XO**
Association of endometrial cancer risk with a functional polymorphism (Asp(327)Asn) in the sex hormone-binding globulin gene.
Cancer. 2007 Apr 1; 109(7):1296-302.

74. **Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A .**
Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis.
Diabetologia. 2007 Jul; 50(7):1365-74.

75. **Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, Lazovich D, Folsom AR**
Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001 Jun; 10(6):611-6.

76. **Irwin JC, de las Fuentes L, Dsupin BA, Giudice**
Insulin-like growth factor regulation of human endometrial stromal cell function: coordinate effects on insulin-like growth factor binding protein-1, cell proliferation and prolactin secretion.
LC Regul Pept. 1993 Oct 20; 48(1-2):165-77.

77. **Murphy LJ**
Growth factors and steroid hormone action in endometrial cancer ,
J Steroid Biochem Mol Biol. 1994 Apr; 48(5-6):419-23

78. **Ordener C, Cypriani B, Vuillermoz C, Adessi GL**
Epidermal growth factor and insulin induce the proliferation of guinea pig endometrial stromal cells in serum-free culture, whereas estradiol and progesterone do not.
Biol Reprod. 1993 Nov; 49(5):1032-44.

79. **Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A**
Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis.
Diabetologia. 2007 Jul; 50(7):1365-74.

80. **Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D**
Diabetes and cancer: a consensus report.
Diabetes Care. 2010 Jul; 33(7):1674-85.

81. **Uharcek, P., Mlyncek, M., Ravinger, Matejka,**
Facteurs pronostiques chez les femmes de 45 ans ou moins atteintes d'un cancer de l'endomètre.
Int J Gynecol Cancer 2008; 18: 324-328.

82. **ER Evans-Metcalf, SE Brooks, FR Reale, SP Baker.**
Profil des femmes de 45 ans et moins atteintes d'un cancer de l'endomètre.
Obstet Gynecol 1998; 91: 349-354.

83. **ER Evans-Metcalf, SE Brooks, FR Reale, SP Baker.**
Profil des femmes de 45 ans et moins atteintes d'un cancer de l'endomètre.
Obstet Gynecol 1998; 91: 349-354.

84. **Elliott JL, SL Hosford, RI Demopoulos, Perloe M, ES Sills.**
Adénocarcinome de l'endomètre et syndrome des ovaires polykystiques: facteurs de risque, gestion et pronostic.
South Med J 2001; 94: 529-531..

85. **OC Pillay, LF Te Fong, Crow JC, et al.**
L'association entre les ovaires polykystiques et le cancer de l'endomètre.
Hum Reprod 2006; 21: 924-929.

86. **Kulie T, Slattengren A, Redmer J, chefs H, Eglash A, Schrager S.**
L'obésité et la santé des femmes: un examen fondé sur des preuves.
J Am Board Fam Med 2011; 24: 75-85.

87. **Kumar S, JP Shah, CS Bryant, S. Seward, R. Ali-Fehmi, Morris RT, Malone JM Jr.**
Cancer de l'endomètre associé à un rayonnement.
Obstet Gynecol 2009; 113: 319-325.

88. **De Ruyck, K, Van Eijkeren, Claes, K et al.**
Dommages causés par les radiations aux tissus normaux après la radiothérapie chez des patients traités pour des tumeurs gynécologiques: association à des polymorphismes mononucléotidiques dans les gènes et à une radio-sensibilité chromosomique dans des lymphocytes.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 15: 1140-1149.

89. **Lacey JV Jr., Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C.**
Risques de carcinome de l'endomètre chez les utilisatrices d'œstrogène ménopausique avec progestatif et d'œstrogènes non opposées dans une cohorte de femmes ménopausées. Biomarqueurs épidémiologiques du cancer,
Prev 2005; 14: 1724-1731.

90. **Hicks ML, Phillips JL, Parham G, et al.**
Le rapport national de base de données sur le cancer sur le carcinome de l'endomètre chez les femmes afro-américaines.
Cancer 1998; 83: 2629 à 2637.

91. **Jieqiong Liu, Wen Jiang, Kai Mao, Yi An, Fengxi Su, Betty Y. S. Kim, Qiang Liu**
Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis .
Breast Cancer Res Treat. 2015 Apr;150(2):439-45

92. **Bats AS, Rossi L, Le Frere-Belda MA, Narjoz C, Cournou C, Gosset M, Ngo C, Delomenie M, Nos C, Blons H, Laurent-Puig P, Lecuru F.**
Lynch syndrome and endometrial cancer .Bats
Bull Cancer. 2017 Dec;104(12):1013-1021
.

93. **Rossi L, Le Frere-Belda MA, Laurent-Puig P, Buecher B, De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Canlorbe G, Caron O, Borghese B, Colas C, Delhomelle H, Chabbert-Buffet N, Grandjouan S, Lecuru F, Bats AS.**
Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study.
Int J Gynecol Cancer. 2017 Jun;27(5):953-960.

94. **John A. Barry, Mallika M. Azizia, and Paul J. Hardiman**
Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis
Hum Reprod Update. 2014 Sep-Oct;20(5):748-58

95. **Jessica Ottolina a , Gabriella Ferrandina b , Angiolo Gadducci c , Paolo Scollo d , Domenica Lorusso e , Giorgio Giorda f , Enrico Breda g , Antonella Savarese h , Massimo Candiani a , Fulvio Zullo i , Giorgia Mangili a**
Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary?
Gynecol Oncol. 2015 Feb;136(2):230-4.

96. **Bacalbasa , Stoica , Popa , Mirea , Balescu**
Endometrial Carcinoma Associated with Ovarian Granulosa Cell Tumors--A Case Report.
Anticancer Res. 2015 Oct;35(10):5547-50.

97. **Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer.**
Obstet Gynecol. 2015;125(4):1006-1026.

98. **Lafranconi A1,2, Micek A3, Galvano F4, Rossetti S5, Del Pup L6, Berretta M7, Facchini G8**
Coffee Decreases the Risk of Endometrial Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies.
Nutrients. 2017 Nov 9;9(11). pii: E1223.

99. **Bohn, S.K.; Blomhoff, R.; Paur, I.**
Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms.
Mol. Nutr. Res. 2014, 58, 915.

100. **Boettler, U.; Sommerfeld, K.; Volz, N.; Pahlke, G.; Teller, N.; Somoza, V.; Lang, R.; Hofmann, T.; Marko, D.**
Coffee constituents as modulators of Nrf2 nuclear translocation and ARE (EpRE)-dependent gene expression.
J. Nutr. Biochem. 2011, 22, 426-440.

101. **Gaascht, F.; Dicato, M.; Diederich, M.**
Coffee provides a natural multitarget pharmacopeia against the hallmarks of cancer.
Genes Nutr. 2015, 10, 51.

102. **Niseteo, T.; Komes, D.; Belšˇcak-Cvitanovi´c, A.; Horži´c, D.; Budeˇc, M.**
Bioactive composition and antioxidant potential of different commonly consumed coffee brews affected by their preparation technique and milk addition.
Food Chem. 2012, 134, 1870-1877.

103. **Liang, N.; Kitts, D.D.**
Antioxidant property of coffee components: Assessment of methods that define mechanisms of action.
Molecules 2014, 19, 19180.

104. **Grosso, G.; Godos, J.; Lamuela-Raventos, R.; Ray, S.; Micek, A.; Pajak, A.; Sciacca, S.; D'Orazio, N.; Del Rio, D.; Galvano, F.**
A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: Level of evidence and limitations.
Mol. Nutr. Food Res. 2017, 61, 1600930.

105. **Grosso, G.; Micek, A.; Godos, J.; Pajak, A.; Sciacca, S.; Galvano, F.; Giovannucci, E.L.**
Dietary flavonoid and lignan intake and mortality in prospective cohort studies: Systematic review and dose-response meta-analysis.
Am. J. Epidemiol. 2017, 185, 1304-1316.

106. **Terry P, Vainio H, Wolk A, Weiderpass E.**
Facteurs alimentaires liés au cancer de l'endomètre: une étude cas-contrôle nationale en Suède.
Nutr Cancer 2002; 42: 25-32.

107. **McCann SE, Freudenheim JL, Marshall JR, JR Brasure, MK Swanson et Graham S.**
Diet dans l'épidémiologie du cancer de l'endomètre dans l'ouest de New York (États-Unis).
Cancer Causes Control 2000; 11: 965-974.

108. **Littman AJ, Beresford SA, White E.**
Association de graisses alimentaires et d'aliments d'origine végétale avec le cancer de l'endomètre (États-Unis).
Cancer Causes Control 2001; 12: 691-702.

109. **MG Jain, TE Rohan, GR Howe, AB Miller.**
Une étude de cohorte sur les facteurs nutritionnels et le cancer de l'endomètre.
Eur J Epidemiol 2000; 16: 899-905.

110. **Furberg AS, Thune I.**
Anomalies métaboliques (hypertension, hyperglycémie et surpoids), mode de vie (apport énergétique élevé et inactivité physique) et risque de cancer de l'endomètre dans une cohorte norvégienne.
Int J Cancer 2003; 104: 669-676.

111. **Nagata C, N Takatsuka, N Kawakami, Shimizu H.**
Apport en graisses totales et monoinsaturées et concentrations sériques d'œstrogènes chez les femmes japonaises pré-ménopausées.
Nutr Cancer 2000; 38: 37-39.

112. **Ogden CL, MD Carroll, Curtin LR, MA McDowell, juge en chef Tabak, KM Flegal.**
Prévalence du surpoids et de l'obésité aux États-Unis, 1999-2004.
JAMA 2006; 295: 1549-1555.

113. **Stoll BA.**
Régime occidental, puberté précoce et risque de cancer du sein.
Cancer du sein Res Treat 1998; 49: 87-93.

114. **Kirsten AL Morris and Najib Y Haboubi**
Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster .
World J Gastrointest Surg. 2015 Nov 27;7(11):279-88

115. **Kumar S1, Shah JP, Bryant CS, Seward S, Ali-Fehmi R, Morris RT, Malone JM Jr**
Radiation-associated endometrial cancer.
Int J Gynecol Cancer. 2017 Jan;27(1):77-84.

116. **Ashley S. Felix,corresponding author Hannah P. Yang, Gretchen L. Gierach, Yikyung Park, and Louise A. Brinton**
Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity.
Cancer Causes Control. 2014 Apr;25(4):479-89.

117. **Jensen J, Christiansen C, Rødbro P .**
Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause.
Engl J Med. 1985 Oct 17; 313(16):973-5.

118. **Weiderpass E, Baron JA**
Cigarette smoking, alcohol consumption, and endometrial cancer risk: a population-based study in Sweden..
Cancer Causes Control. 2001 Apr; 12(3):239-47

119. **Fishman J, Schneider J, Hershcope RJ, Bradlow HL**
Increased estrogen-16 alpha-hydroxylase activity in women with breast and endometrial cancer..
J Steroid Biochem. 1984 Apr; 20(4B):1077-81.

120. **Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Afanasyeva Y, Lukanova A, Sieri S, Koenig KL, Idahl A, Krogh V, Liu M, Ohlson N, Muti P, Arslan AA, Lenner P, Berrino F, Hallmans G, Toniolo P, Lundin E**
Postmenopausal circulating levels of 2- and 16α-hydroxyestrone and risk of endometrial cancer.
Br J Cancer. 2011 Oct 25; 105(9):1458-64.

121. **Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J**
Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking.
N Engl J Med. 1986 Nov 20; 315(21):1305-9.

122. **Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ**
Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase
.Fertil Steril. 1986 Aug; 46(2):232-6.

123. **Longcope C, Johnston CC Jr**
Androgen and estrogen dynamics in pre- and postmenopausal women: a comparison between smokers and nonsmokers.
J Clin Endocrinol Metab. 1988 Aug; 67(2):379-83.

124. **MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J**
Cigarette smoking and urinary estrogens.
N Engl J Med. 1982 Oct 21; 307(17):1062-5.

125. **Lucero J, Harlow BL, Barbieri RL, Sluss P, Cramer DW**
Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco, and coffee use.
Fertil Steril. 2001 Oct; 76(4):723-9.

126. **Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, et al.**
Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition.
Am J Epidemiol 2010;172:1394-403. (Level II-2)

127. **Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E.**
Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study.
Int J Cancer 2011;128:1644-51. (Level II-2)

128. **Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer.**
Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, Lakshman R.
BJOG. 2017 Feb;124(3):404-411

129. **Te-Fu CHAN Chen-Hsuan WU Chan-Chao CHANGCHIEN Chun-Yuh YANG**
Mortality from breast, endometrial and ovarian cancers among grand multiparous women in Taiwan
Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011

130. **Marianne Hinkula Eero Pukkala Pentti Kyyrönen Antti Kauppila**
Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: A population-based study in Finland
Int J Cancer. 2002 Apr 20;98(6):912-5.

131. **Kvale G, Heuch I, Nilssen S.**
Reproductive factors and cancers of the breast and genital organs--are the different cancer sites similarly affected?
Cancer Detect Prev. 1991;15:369-77.

132. **Katsanis WA, Shields LB, Spinnato JA, Gercel-Taylor C, Taylor DD.**
Immune recognition of endometrial tumor antigens induced by multiparity.
Gynecol Oncol. 1998;70:33-9

133. **Stalo Karageorgi,1,2 Susan E. Hankinson,3,4 Peter Kraft,2,4 and Immaculata De Vivo**
Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004
Int J Cancer. 2010 Jan 1;126(1):208-16.

134. **Cook LS, Weiss NS, Doherty JA, et al.**
Endometrial cancer
Cancer epidemiology and prevention. 3rd ed. 2006. p. 1027-43

135. **Weiss NS, Szekely DR, Austin DF.**
Increasing incidence of endometrial cancer in the United States.
N Engl J Med. 1976;294(23):1259-62.

136. **Surveillance E and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov).**

137. **Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al.**
Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States.
Cancer Res. 2014;74(11):2913-21.

138. **Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, et al.**
USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned?
Future Oncol. 2014;10(16):2561-8.

139. **Bjorge T, Stocks T, Lukanova A, et al.**
Metabolic syndrome and endometrial carcinoma.
Am J Epidemiol. 2010;171(8):892-902.

140. **Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, et al.**
Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: a study in the SEER-medicare linked database.
Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2015;24(1):261-7.

141. **Zhang Y, Liu Z, Yu X, et al.**
The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China.
Gynecol Oncol. 2010;117(1):41-6.

142. **Parazzini F, La Vecchia C, Moroni S.**
Family history and the risk of endometrial cancer.
Int J of Cancer 1994; 59:460-462.

143. **Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, et al.**
Family history of cancer and the risk of endometrial cancer.
Eur J Cancer Prev 2009; 18:95-99.

144. **Gruber SB, Thompson WD.**
A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 411-417.

145. **Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al.**
Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer.
J Clin Oncol 2007; 25:5158-5164.

146. **Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, et al.**
Gynecologic cancer as a „sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome.
Obstet Gynecol 2005; 105:569-574.

147. **Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al.**
Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset.
Gastroenterology 2005; 129:415-421.

148. **Lalloo F and Evans G.**
Molecular genetics and endometrial cancer.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 355-363.

149. **Xiao Ma; Long-Gang Zhao; Jiang-Wei Sun; Yang Yang; Jia-Li Zheng; Jing Gao; Yong-Bing Xiang**
Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies
Eur J Cancer Prev. 2018 Mar;27(2):144-151.

150. **Baojian Zhan1, Xiaoqin Liu1, Fang Li1, Dongfeng Zhang1**
Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis
Oncotarget. 2015 Nov 10;6(35):38398-409.

151. **Jordan SJ1, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Dal Maso L, De Vivo I, Freudenheim JL, Friedenreich CM, La Vecchia C, McCann SE, Moysich KB, Lu L, Olson SH, Palmer JR, Petruzella S, Pike MC, Rebbeck TR, Ricceri F, Risch HA, Sacerdote C, Setiawan VW, Sponholtz TR, Shu XO, Spurdle AB, Weiderpass E, Wentzensen N, Yang HP, Yu H, Webb PM.**
Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium.
Obstet Gynecol. 2017 Jun;129(6):1059-1067.

152. **Baird DT, McNeilly AS, Sawers RS, Sharpe RM.**
Failure of estrogen-induced discharge of luteinizing hormone in lactating women.
J Clin Endocrinol Metab. 1979; 49:500-506.

153. **Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL, Miike R, Murai J, Simberg N, Siiteri PK.**
Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk.
Int J Cancer. 1987; 40:587-591.

154. **Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A.**
Duration of breastfeeding and risk of overweight: a metaanalysis.
Am J Epidemiol. 2005; 162:397-403.

155. **Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG.**
Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19:3119-3130.

156. **Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P.**
Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives.
Ann N Y Acad Sci. 2001; 943:296-315.

157. **Henderson BE, Feigelson HS.**
Hormonal carcinogenesis.
Carcinogenesis. 2000; 21:427-433

158. **R. Troisi T. Bjørge M. Gissler T. Grotmol C. M. Kitahara SM Myrtveit Sæther A. G. Ording C. bouclier HT Sørensen B. Trabert I. Glimelius**
Le rôle de la grossesse, des facteurs périnatals et des hormones dans le risque de cancer chez la mère: examen des données factuelles (2018)
J Intern Med. 2018 May;283(5):430-445.

159. **Lea L. Sjögren**
Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review
Maturitas. 2016 Sep;91:25-35.

160. **The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM.**
Hum Reprod Update. 2017 Jul 1;23(4):481-500.

161. **Lee NK, MK Cheung, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Osann K, Chan JK**
Facteurs pronostiques du cancer de l'utérus chez les femmes en âge de procréer.
Obstet Gynecol. 2007 mars; 109 (3): 655-62.

162. **Institut national du cancer.**
Traitement du cancer de l'endomètre Interrogation des données du médecin (PDQ) . Disponible sur le site :
http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional

163. **Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA Caractérisation génomique intégrée du cancer de l'endomètre.**
La nature. 2 mai 2013; 497 (7447): 67-73.

164. **Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA**
Diversité immunophénotypique des adénocarcinomes de l'endomètre: implications pour le diagnostic différentiel.
Contre Pathol. 2006 août; 19 (8): 1091-100.

165. **Riegert-Johnson DL, FC Gleeson, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, Boardman LA. Le cancer et la maladie de Lhermitte-Duclos sont fréquents chez les patients atteints du syndrome de Cowden.**
Hered Cancer Clin Pract. 2010; 8 (1): 6.

166. **Pilarski R, JCA Stephens, Noss R, Fisher JL, Prior TW.**
Prédire les mutations de PTEN: évaluation des signes cliniques du syndrome de Cowden et du syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.
J Med Genet. 2011 août; 48 (8): 505-512.

167. **Philippe Morice, Alexandra Leary, Carien Creutzberg, Nadeem Abu-Rustum,**
Emile Darai Endometrial cancer
Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.

168. **Manson J E, Chlebowski R T, Stefanick M L.**
Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials.
JAMA. 2013;310:1353-1368.

169. **Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R.**
Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study.
Eur J Cancer Prev. 2010;19:428-430.

170. **Siristatidis C, Sergentanis T N, Kanavidis P.**
Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer - a systematic review and meta-analysis.
Hum Reprod Update. 2013;19:105-123

171. **Günter Emons , Eric Steiner, Dirk Vordermark , Christoph Uleer , et al.**
Diagnostic interdisciplinaire, traitement et suivi des patients atteints de cancer de l'endomètre. Directive (niveau S3, numéro de registre AWMF 032/034-OL, avril 2018) - Partie 1 avec les recommandations sur l'épidémiologie, le dépistage, le diagnostic et les facteurs héréditaires du cancer de l'endomètre
Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018 Nov;78(11):1089-1109.

172. **Ghooshkhanei H, Treglia G, Sabouri G, Davoodi R, Sadeghi R.**
Risk stratification and prognosis determination using (18)F-FDG PET imaging in endometrial cancer patients: a systematic review and meta-analysis.
Gynecol Oncol. 2014 Mar;132(3):669-76.

173. **Ferenczy A, Gelfand MM.**
Outpatient endometrial sampling with endocyte: comparative study of its effectiveness with endometrial biopsy.
Obstet Gynecol 1984;63:295-302

174. **Meisels A, Fortier M, Jolicoeur C.**
Endometrial hyperplasia and neoplasia.Cytological screening with the Endopap endometrial sampler.
J Reprod Med 1983;28:309-13.

175. **Parache RM, Sztuka MF.**
Surveillance cytologique de l'endomètre périménopausique et ménopausique.
Gynécologie 1994;2:379-86.

176. **Kakhki VR, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, Kadkhodayan S, Sadeghi R.**
Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature.
Int J Gynecol Cancer. 2013 Nov;23(9):1536-43

177. **MICHAEL M. BRAUN, DO,**
Diagnostic et gestion du cancer de l'endomètre

178. **Ibrahim Anwar Abdelazim , Amro Aboelezz , et Amr Fathy AbdulKareem**
Pipelle prélèvement endométrial versus dilatation et curetage classiques chez les patientes présentant un saignement utérin anormal
J Turk Ger Gynecol Assoc. 2013 Mar 1;14(1):1-5

179. **Opmeer BC, HC van Doorn, PA Heintz, CW Burger, PM Bossuyt, Mol BW.**
Améliorer la stratégie de diagnostic existante en prenant en compte les caractéristiques des femmes dans le bilan diagnostique des saignements post-ménopausiques.
BJOG. 2007; 114 : 51-8.

180. **Van den Bosch, Van Schoubroeck, D., Domali, E., Vergote, I, Moerman, P., Amant, F., et al.**
Un endomètre fin et régulier à l'échographie est très peu probable chez les patients atteints d'un cancer de l'endomètre.
Ultrason Obstet Gynecol. 2007; 29 : 674-9.

181. **Yy Da Hee Kim, Seok Ju Seong , 1 Mi Kyoung Kim , 1 Hyo Sook Bae , 1 Mi-La Kim , 1 Bo Seong Yun , 1 Yong Wook Jung , 1 et Jeong Yun Shim 2**
La dilatation et le curetage sont plus précis que la biopsie par aspiration de l'endomètre chez les patients atteints d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce traités avec un progestatif oral à haute dose et un système intra-utérin au lévonorgestrel
J Gynecol Oncol. 2017 Jan;28(1):e1.

182. **Pierre BERNARD**
Les cancers de l'endomètre (Disponible sur le site : http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/gyneco/gyneco/147a/leconimprim.pdf)

183. **CHU de liège, curetage biopsique de l'endomètre**
Disponible sur le site : https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_1482884/fr/le-curetage-biopsique

184. **Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B.**
Which patients benefit from a 3D reconstructed coronal view of the uterus added to standard routine 2D pelvic sonography?
AJR Am J Roentgenol. 2008;190(3):626-629.

185. **ACR Appropriateness Criteria**
Abnormal Vaginal Bleeding
J Am Coll Radiol. 2011 Jul;8(7):460-8.

186. **Dijkhuizen FP 1 , Mol BW , Brölmann HA , Heintz AP**
La précision de l'échantillonnage de l'endomètre dans le diagnostic des patients atteints de carcinome et d'hyperplasie de l'endomètre: une méta-analyse.
Int J Gynaecol Obstet. 2003 Oct;83(1):45-52.

187. Yy TP Batista, CLC Cavalcanti, AAG Tejo, A.L.R. Bezerra
Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma
Eur J Surg Oncol. 2016 Sep;42(9):1367-71

188. Cooper surgical - Notice 8200 Curette d'aspiration endométriale Pipelle® Mode d'emploi

189. Wu X, Miao J, Jiang J, Liu F.
Analysis of methylation profiling data of hyperplasia and primary and metastatic endometrial cancers.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Oct;217:161-166.

190. Kipp BR, Medeiros F, Campion MB, Distad TJ, Peterson LM, Keeney GL, Halling KC, Clayton AC
Direct uterine sampling with the Tao brush sampler using a liquid-based preparation method for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia: a feasibility study.
Cancer 114(4):228-235

191. Lubbers JA
Curetage de succion diagnostique sans anesthésie: étude de l'utilité pratique de l'aspirateur Vabra.
Acta Obstet Gynecol Scand 62: 1-12

192. Tripathy SN, Mahanty J
Lieu de cytologie par aspiration dans les saignements utérins anormaux.
J Indian Med Assoc 88 (9): 247-248

193. Rosler EM, Wilken H, Beust M
Cytologie par aspiration - diagnostic de l'endomètre des troubles hémorragiques péri- et post-ménopausiques.
Zentralblatt Gynakol 113 (19): 1025-1032

194. Rodriguez GC, Yaqub N, King ME
Comparaison du dispositif Pipelle et de l'aspirateur Vabra, mesurée par dénudation de l'endomètre dans des échantillons d'hystérectomie: le dispositif Pipelle prélève beaucoup moins de la surface de l'endomètre que l'aspirateur Vabra.
Am J Obstet Gynecol 168 (1 Pt 1): 55-59

195. **Foster-Rosales A, SL Koontz, OM de Perez, Leon K (2003).**
Économies de coût de l'aspiration manuelle par aspiration pour l'échantillonnage de l'endomètre en El Salvador.
Contraception 68 (5): 353-357

196. **Naim NM, Mahdy ZA, S Ahmad, Razi ZR (2007).**
L'aspirateur Vabra versus le dispositif Pipelle pour l'échantillonnage endométrial en consultation externe.
Aust NZJ Obstet Gynaecol 47 (2): 132-136

197. **Leonardi M, Provenzano P, L Zanardini, G Bellicini**
Le rôle de l'aspirateur Vabra dans le dépistage du cancer de l'endomètre. Notre expérience
Minerva Ginecol 45 (9): 395-398

198. **Goldberg GL, Tsalacopoulos G, Davey DA**
Une comparaison de l'échantillonnage de l'endomètre avec les aspirateurs Accurette et Vabra et le curetage utérin.
S Afr Med J 61 (4): 114-116

199. **Kaunitz AM, Masciello A, M Ostrowski, Rovira EZ**
Comparaison de la biopsie de l'endomètre avec le Pipelle de l'endomètre et l'aspirateur de vabra.
J Reprod Med 33 (5): 427-431

200. **Wu HH, KE Harshbarger, Berner HW, Elsheikh TM**
Biopsie au pinceau endométrial (pinceau Tao). Diagnostic histologique de 200 cas avec cytologie complémentaire: une technique d'échantillonnage précise pour la détection d'anomalies de l'endomètre.
Am J Clin Pathol 114 (3): 412-418

201. **Tao LC**
Échantillonnage intra-utérin direct: l'échantillonneur endométrial IUMC.
Diagnostic Cytopathol 17 (2): 153-159

202. **Kipp BR, Medeiros F, Campion MB, Distad TJ, Peterson LM, Keeney GL, Halling KC, Clayton AC**
Direct uterine sampling with the Tao brush sampler using a liquid-based preparation method for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia: a feasibility study.
Cancer 114(4):228-235

203. **Wu HH, Harshbarger KE, Berner HW, Elsheikh TM**
Endometrial brush biopsy (Tao brush). Histologic diagnosis of 200 cases with complementary cytology: an accurate sampling technique for the detection of endometrial abnormalities.
Am J Clin Pathol 114(3):412-418

204. **Wu HHJ, Casto BD, Elsheikh MC (2003)**
La biopsie au pinceau endométrial - une méthode de consultation ambulatoire précise permettant de détecter une tumeur maligne de l'endomètre.
J Reprod Med 48 (1): 41-45

205. **Maksem J, Sager F, Bender R**
Collection endométriale et interprétation à l'aide de la brosse de Tao et du système de fixation CytoRich: une étude de faisabilité.
Diagnostic Cytopathol 17 (5): 339-346

206. **Del Priore, G, Williams, CB, Harbatkin, Wan, LS, Mittal, K, Yang GC**
Biopsie à l'endomètre pour le diagnostic du cancer de l'endomètre.
J Reprod Med 46 (5): 439-443

207. **Visser NC, Sparidaens EM, van den Brink JW, Breijer MC, Boss EA, Veersema S, Siebers AG, Bulten J, Pijnenborg JM, Bekkers RL.**
Long-term risk of endometrial cancer following postmenopausal bleeding and reassuring endometrial biopsy.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2016 Dec;95(12):1418-1424.

208. **Wu HH, Harshbarger KE, Berner HW, Elsheikh TM**
Endometrial brush biopsy (Tao brush). Histologic diagnosis of 200 cases with complementary cytology: an accurate sampling technique for the detection of endometrial abnormalities.
Am J Clin Pathol 114(3):412-418

209. **Yanaki F, Hirai Y, Hanada A, Ishitani K, Matsui H.**
Liquid-Based Endometrial Cytology Using SurePath™ Is Not Inferior to Suction Endometrial Tissue Biopsy in Clinical Performance for Detecting Endometrial Cancer Including Atypical Endometrial Hyperplasia.
Acta Cytol. 2017;61(2):133-139.

210. **Williams AR, Brechin S, Porter AJ, Warner P, Critchley HO**
Facteurs influant sur l'adéquation de l'échantillonnage de l'endomètre Pipelle et Tao Brush.
BJOG 115 (8): 1028-1036

211. **Wen J, Chen R, J Zhao, Dong Y, Yang X et Liao QP**
Combinaison d'un dispositif d'échantillonnage de l'endomètre et de la préparation de SurePath pour le dépistage du carcinome de l'endomètre: une étude de validation.
Chin Med J 128 (5): 648-653

212. **E Lemercier (1), A Genevois (1), JN Dacher (1), M Benozio (1), G Descargues (1), L Marpeau L'endomètre : quelle imagerie ?**
Journal de radiologie2000; 81: 1845-1855

213. **Imaging in endometrial cancer.**
Epstein E, Blomqvist L.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 Jul;28(5):721-39.

214. **Delisle MF, Villeneuve M, Boulvain M.**
Measurement of endometrial thickness with transvaginal ultrasonography: is it reproducible?
J Ultrasound Med 1998;17:481-4

215. **Wolman I, Amster R, Hartoov J, et al.**
Reproducibility of transvaginal ultrasonographic measurements of endometrial thickness in patients with postmenopausal bleeding.
Gynecol Obstet Invest 1998;46:191-4.

216. **Bree RL.**
Ultrasound of the endometrium: facts, controversies, and future trends.
Abdom Imaging 1997;22:557-68.

217. **Fleischer AC.**
Transvaginal sonography of endometrial disorders: an overview.
Radiographics 1998;18:923-30.

218. **Spandorfer SD, Arrendondo-Soberon F, Loret de Mola JR, Feinberg RF.**
Reliability of intraobserver and interobserver sonographic endometrial st measurements.
Fertil Steril 1998;70:152-4.

219. **Pecorelli S.**
Bilan FIGO révisé pour le cancer de la vulve, du col de l'utérus et de l'endomètre .
Int J Gynaecol Obstet 2009 ; 105 : 103 - 104 .

220. **Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, Frühauf F, Lindqvist PG, Mascilini F, Fruscio R, Haak LA, Opolskiene G, Pascual MA, Alcazar JL, Chiappa V, Guerriero S, Carlson JW, Van Holsbeke C, Leone FPG, De Moor B, Bourne T, van Calster B, Installe A, Timmerman D, Verbakel JY, Van den Bosch T.**
Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Jun;51(6):818-828.

221. **Ina Marie D. Hjorth**
Structured imaging technique in the gynecologic office for diagnosis of abnormal uterine bleeding Margit Dueholm
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Apr;40:23-43.

222. **Goldstein, SR.**
Saline infusion sonohysterography.
Clin Obstet Gynecol. 1996;39:248-58.

223. **Widrich, 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.

224. **Schwarzler, P, Concin, H, Bosch, H, Berlinger, A, Wohlgenannt, K, Collins, WP, et al.**
An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology.
Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;11:337-42.

225. **Dueholm, M, Forman, A, Ingerslev, J.**
Regression of residual tissue after incomplete resection of submucous myomas.
Gynecol endoscopy. 1998;7:14-8.

226. **Wolman, I, Groutz, A, Gordon, D, Kupferminc, MJ, Lessing, JB, Jaffa, AJ.**
Timing of sonohysterography in menstruating women.
Gynecol Obstet Invest. 1999;48:254-8.

227. **Jokubkiene, L, Sladkevicius, P, Valentin, L.**
Appearance of the endometrium at saline contrast sonohysterography in the luteal phase of the menstrual cycle: a prospective observational study.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45:339-45.

228. **De Kroon, CD, de Bock, GH, Dieben, SW, Jansen, FW.**
Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis.
BJOG. 2003;110:938-47.

229. **de Kroon, CD, Jansen, FW, Louwe, LA, Dieben, SW, van Houwelingen, HC, Trimbos, JB.**
Technology assessment of saline contrast hysterosonography.
Am J Obstet Gynecol. 2003;188:945-9.

230. **Werbrouck, E, Veldman, J, Luts, J, Van, HS, Van, SD, Timmerman, D, et al.**
Detection of endometrial pathology using saline infusion sonography versus gel instillation sonography: a prospective cohort study.
Fertil Steril. 2011;95:285-8

231. **Dueholm, M, Forman, A, Jensen, ML, Laursen, H, Kracht, P.**
Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18:54-61

232. **Smith-Bindman R , Kerlikowske K , Feldstein VA , Subak L , Scheidler J , Segal M , Marque R , Gracy D .**
Échographie endovaginale pour exclure le cancer de l'endomètre et d'autres anomalies de l'endomètre .
JAMA 1998 ; 280 : 1510 - 1517 .

233. **Comité de l'ACOG**
Le rôle de l'échographie transvaginale dans l'évaluation des saignements post-ménopausiques .
Obstet Gynecol 2009 ; 113 : 462 - 464 .

234. **Ferrazzi E , Torri V , Trio D , Zannoni E , Filiberto S , Dordoni D .**
Épaisseur de l'endomètre échographique: un test utile pour prédire l'atrophie chez les patients présentant des saignements post-ménopausiques. Une étude multicentrique italienne
Ultrasound Obstet Gynecol 1996 ; 7 : 315 - 321 .

235. **Van den Bosch T , Van Schoubroeck D , Domali E , Vergote I , Moerman P , Amant F , Timmerman D .**
Un endomètre fin et régulier à l'échographie est très peu probable chez les patients atteints d'un cancer de l'endomètre .
Ultrasound Obstet Gynecol 2007 ; 29 : 674 - 679 .

236. **Gull B , Karlsson B , Milsom I , Granberg S .**
Les ultrasons peuvent-ils remplacer la dilatation et le curetage? Une évaluation longitudinale des saignements post-ménopausiques et une mesure échographique transvaginale de l'endomètre en tant que prédicteurs du cancer de l'endomètre .
Am J Obstet Gynecol 2003 ; 188 : 401 - 408

237. **Karlsson B , Granberg S , Wikland M , Ylöstalo P , Torvid K , Marsal K , Valentin L .**
Échographie transvaginale de l'endomètre chez les femmes présentant un saignement post-ménopausique - étude multicentrique réalisée dans les pays nordiques .
Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1488 - 1494

238. **Epstein E , Skoog L , Isberg PE , De Smet F , De Moor B , Olofsson PA , Gudmundsson S , Valentin L .**
Un algorithme comprenant les résultats de l'échographie Doppler à l'échelle des gris et de la puissance pour prédire le cancer de l'endomètre chez les femmes présentant un saignement post-ménopausique .
Ultrasound Obstet Gynecol 2002 ; 20 : 370 - 376 .

239. **Epstein E , Valentin L .**
Morphologie d'échographie en niveaux de gris en présence ou en l'absence de liquide intra-utérin et de vascularisation, évaluée par Doppler couleur pour la discrimination entre l'endomètre bénin et malin chez les femmes présentant un saignement post-ménopausique .
Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 28 : 89 - 95 .

240. **Opolskiene G , Sladkevicius P , Valentin L .**
Évaluation par ultrasons de la morphologie et de la vascularisation de l'endomètre afin de prédire les tumeurs malignes de l'endomètre chez les femmes atteintes de saignements post-ménopausiques et d'épaisseurs sonographiques de l'endomètre ≥ 4,5 mm .
Ultrasound Obstet Gynecol 2007 ; 30 : 332 - 340 .

241. **Bittencourt CA, Dos Santos Simões R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Júnior JM, Pastore AR, Baracat EC.**
Opolskie Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jul;50(1):32-39

242. **Timmerman D , Valentin L , Bourne TH , Collins WP , Verrelst H , Vergote I ; Groupe international d'analyse des tumeurs ovariennes (IOTA) .**
Termes, définitions et mesures décrivant les caractéristiques sonographiques des tumeurs annexielles: avis consensuel du groupe international IOTA .
Ultrasound Obstet Gynecol 2000 ; 16 : 500 - 505 .

243. **Tehranian A, Bayani L, Heidary S, Rastad H, Rahimi A, Hosseini L.**
Diagnostic accuracy of sonohysterography compared to endometrial biopsy in pre-menopausal women with abnormal uterine bleeding.
Med J Islam Repub Iran. 2015 Apr 20;29:201.

244. **Timmerman D , Verguts J , Konstantinovic ML , Moerman P , Van Schoubroeck D , Deprest J , Van Huffel S .**
Le signe de l'artère pédiculaire basé sur l'échographie et l'imagerie Doppler couleur peut remplacer les tests de deuxième stade chez les femmes présentant un saignement vaginal anormal .
Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 22 : 166 - 171 .

245. **Dueholm, M, M›ller, C, Rydbjerg, S, Hansen, ES.**
An Ultrasound Algorithm for the Identification of Endometrial Cancer.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43:557-68.

246. **Pecorelli S.**
Evaluation de la FIGO révisée pour le carcinome de la vulve, du col utérin et de l'endomètre.
Int J Gynaecol Obstet. 2009; 105: 104-4

247. **Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, et al.**
Le système de classification FIGO révisé pour les tumeurs malignes utérines: implications pour l'IRM.
Graphique radio. 2012; 32: 1805-27.

248. **Lee JW, Dubinsky T., Andreotti R., Cardenes HR, et al.**
Critères de pertinence de l'ACR, évaluation avant le traitement et suivi du cancer de l'endomètre de l'utérus.
Ultrasound Q. 2011; 27: 139-45

249. **Réseau national de lutte contre le cancer. Tumeurs utérines. In: NCCN guides de pratique clinique en oncologie. Version 3. Fort Washington: Réseau national de lutte contre le cancer; 2012.**

250. **Kinkel K, R Forstner, Danza FM, Oleaga L, et al.**
Stadification du cancer de l'endomètre en IRM: recommandations de la Société européenne de radiologie urogénitale.
Eur Radiol. 2009; 19: 1565-74.

251. **Bendifallah S, Ballester M, Daraï E.**
Endometrial cancer: Predictive models and clinical impact
Bull Cancer. 2017 Dec;104(12):1022-1031.

252. **Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al.**
Le rôle supplémentaire de l'IRM dans la stratification du traitement des patients atteints de tumeurs malignes gynécologiques: ce que les radiologues doivent savoir.
Radiologie. 2013; 266: 717-40

253. **Spencer JA, Messiou C, Swift S. MR,**
Mise en scène du cancer de l'endomètre: nécessaire ou souhaitable.
Imagerie du cancer. 2008; 8: 1-5.

254. **Ortoft G, Dueholm M, Mathiesen O, Hansen ES.**
Stadification préopératoire du cancer de l'endomètre par TVS, IRM et hystéroscopie.
AOGS. 2013; 92: 536-45.

255. **Beddy P, AC O'Neill, Yamamoto AK, et al.**
Système de stadification FIGO pour le cancer de l'endomètre. Avantage supplémentaire de l'IRM.
Radiographie. 2012; 32: 241-54.

256. **Matthias Meissnitzer etRosemarie Forstner**
IRM du cancer de l'endomètre - comment nous le faisons
Cancer Imaging. 2016 May 9;16:11.

257. **Sousa R, Silvestre M, Almeida e Sousa L, et al.**
Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding: a prospective study.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2001.

258. **Symonds I.**
Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001; 15(3): 381-391

259. **Clark TJ, Voit D, Gupta JK, et al.**
Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review.
JAMA. 2002; 288(13): 1610-1621.

260. **Dueholm M, Hjorth IM, Secher P, et al.**
Structured Hysteroscopic Evaluation of Endometrium in Women With Postmenopausal Bleeding.
J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22(7): 1215-1224

261. **Egarter C, Krestan C, Kurz C.**
Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy.
Gynecol Oncol. 1996; 63(1): 143-144.

262. **Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, et al.**
Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis.
Int J Gynecol Cancer. 2010; 20(2): 261-267.

263. **Bokhman JV.**
Two pathogenetic types of endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol 1983;15:10-7.

264. **Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, et al.**
Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis.
Fertil Steril. 2011; 96(4): 957-961

265. **Lo KWK, Cheung TH, Yim SF, et al.**
Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study.
Gynecol Oncol. 2002; 84(3): 394-398

266. **Stachowicz N, Mazurek D, Łoziński T, Czekierdowski A.**
Diagnostic hysteroscopy and the risk of malignant cells intraabdominal spread in women with endometrial cancer
Ginekol Pol. 2017;88(10):562-567

267. **Lax SF, Kurman RJ.**
A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses.
VerhDtschGesPathol1997;81:228-32.

268. **KhalifaMA, MannelRS, HarawaySD, WalkerJ, MinKW.**
Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas.
GynecolOncol1994;53:84-92.

269. **Brinton LA , Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, MutchD, et al.**
Etiologic Heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial.
GynecolOncol2013;129:277-84.

270. **Zannoni GF, Vellone VG, Arena V, Prisco MG, Scambia G, Carbone A, et al.**
Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohisto-chemical study.
Virchows ArchInt J Pathol 2010;457:27-34.

271. **Schlosshauer PW, Pirog EC, Levine RL, Ellenson LH.**
Mutational analysis of the CTNNB1 and APC genes in uterine endometrioid carcinoma.
Mod Pathol 2000; 13:1066-71.

272. **Brinton LA, Lacey JV, Trimble EL.**
Hormones and endometrial cancer - New data from the Million Women Study.
Lancet Lond Engl 2005;365:1517-8.

273. **Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.**
The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients.
Cancer1985;56:403-12

274. **Tavassoli FD .**
Pathology and genetics of tumours of breast and female genital organs.
TumorsIWCO;2003.

275. **Lacey JV, Chia VM.**
Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma.
Maturitas 2009;63:39-44.

276. **Genestie C, et al.**
Classification histologique et moléculaire des cancers de l'endomètre et leurs implications dans la thérapeutique.
Bull Cancer. 2017 Dec;104(12):1001-1012.

277. **Sigurd F. Lax**
Pathology of Endometrial Carcinoma
Adv Exp Med Biol. 2017;943:75-96.

278. **Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH**
Classification OMS des tumeurs des organes reproducteurs féminins. Centre international de recherche sur le cancer

279. **Mackenzie R, Talhouk A, Eshragh S, S Lau, Cheung D, Chow C, Le N, Cook LS, Wilkinson N, McDermott J, Singh N, Kommoss F, Pfisterer J, Huntsman DG, Köbel M, Kommoss S, Gilks CB Anglesio MS**
Caractéristiques morphologiques et moléculaires des cancers mixtes épithéliaux de l'ovaire.
J Surg Pathol 39 (11): 1548-1557

280. **Köbel M, Meng B, Hoang LN, N Almadani, Li X, RA Soslow, CB Gilks et Lee CH**
L'analyse moléculaire des carcinomes mixtes de l'endomètre montre une clonalité dans la plupart des cas. Je suis J Surg Pathol . 2016 , 40: 166-180.

281. **Coenegrachts L, DA Garcia-Dios, J Depreeuw, M Santacana, S Gatius, M Zikan, P Moerman, L Verbist, D Lambrechts, M Matias-Guiu, Amant F**
Les carcinomes sont différents de ceux des carcinomes endométrioïdes ou séreux purs.
Virchows Arch .2015 ; 466 (4): 415-422.

282. **Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJC, Ellenson LH**
La fréquence de p53, de mutations K-ras et d'instabilité des microsatellites diffère dans les carcinomes à l'endomètre et à séreux utérins: preuves de voies génétiques moléculaires distinctes.
Cancer .2000 ;8 (4): 814-824

283. **Mittal K, Soslow R, groupe de travail McCluggage**
Application de l'immunohistochimie à la pathologie gynécologique.
Arch Pathol Lab Med. 2008 ;132 (3): 402-423.

284. **Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Sien Lui, LePage C, F Marass, N Rosenfeld, M Masson AM et Brenton JD**
L'immunohistochimie p53 optimisée est un prédicteur précis de la mutation TP53 du carcinome de l'ovaire. J Pathol Clin Res. 2016 ; 2 (4): 247-258.

285. **Garg K, Leitao MM, CA Wynveen, Sica GL, J Shia, Shi W, Soslow RA**
La surexpression de P53 dans des carcinomes de l'endomètre morphologiquement ambigus est corrélée à des résultats cliniques défavorables.
Mod Pathol .2010 ; 23 (1): 80-92.

286. **Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJC, Ellenson LH**
La fréquence de p53, de mutations K-ras et d'instabilité des microsatellites diffère dans les carcinomes à l'endomètre et à séreux utérins: preuves de voies génétiques moléculaires distinctes.
Cancer .2000 ;88 (4): 814-824.

287. **Mittal K, Soslow R, groupe de travail McCluggage**
Application de l'immunohistochimie à la pathologie gynécologique.
Arch Pathol Lab Med .2008 ;132 (3): 402-423.

288. **Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Sien Lui, LePage C, F Marass, N Rosenfeld, M Masson AM et Brenton JD**
L'immunohistochimie p53 optimisée est un prédicteur précis de la mutation TP53 du carcinome de l'ovaire.
J Pathol Clin Res.2016 ; 2 (4): 247-258.

289. **Alkushi A, Clarke BA, Akbari M, Makretsov N, Lim P., Miller D, Magliocco A, Coldman A, van de Rijn M., Huntsman D, Parker R, Gilks CB**
Identification de sous-ensembles pronostiquement pertinents et reproductibles d'adénocarcinome de l'endomètre. sur la base d'une analyse de regroupement des données d'immunomarquage.
Mod Pathol .2007 ; 20 (11): 1156-1165.

290. **Wei JJ, Paintal A, Keh P**
Analyses histologiques et immunohistochimiques des carcinomes de l'endomètre: expériences de biopsies de l'endomètre dans 358 cas de consultation.
Arch Pathol Lab Med .2017 ; 137 (11): 1574-1583.

291. **Kapucuoglu N, Bulbul D, G Tulunay, MA Temel**
Reproductibilité des systèmes de classification pour le carcinome de l'endomètre endométrial et leur relation avec les paramètres pronostiques pathologiques.
Int J Gynecol Cancer .2008 ;18 (4): 790-796.

292. **Yoon G, Won Koh C, Yoon N, Kim JY et Kim HS**
L'expression du stromal p16 augmente significativement dans les cancers de l'endomètre. Oncotarget. 2017 Jan 17;8(3):4826-4836

293. **McCluggage WG, Jenkins D**
L'immunoréactivité de p16 peut aider à distinguer les adénocarcinomes de l'endomètre des endocervicaux.
Int J Gynecol Pathol 22 (2003) (3): 231-235.

294. **Chekmareva M, Ellenson LH, Pirog EC**
Différences immunohistochimiques entre les adénocarcinomes mucineux et microglandulaires de l'endomètre et de l'épithélium endocervical bénin.
Int J Gynecol Pathol .2008 ;27 (4): 547-554.

295. **O Fadare, MM Desouki, Gwin K, Hanley KZ, EA Jarboe, Liang SX, CM rapide, Zheng W., Parkash V, Hecht JL**
Expression fréquente de la napsine A dans le carcinome à cellules claires de l'endomètre: utilité potentielle pour le diagnostic.
J Surg Pathol.2014 ; 38 (2): 189-196.

296. **Hoang LN, député McConechy, Meng B, McIntyre JB, C Ewanowich, Gilks CB, DG Huntsman, Köbel M, Lee CH**
Analyse de mutation ciblée du carcinome à cellules claires de l'endomètre.
Histopathologie .2015 ; 66 (5): 664-674.

297. **Juge Al-Maghrabi, Butt NS, Anfinan N, Sait K, Sait H, Marzouki A et Khabaz MN**
Expression immunohistochimique peu fréquente de la napsine A dans les carcinomes de l'endomètre.
Appl Immunohistochem Mol Morphol.2016 ; 1 (9): 632-638.

298. **Stewart CJR, Crook ML**
Déficit du complexe SWI / SNF et expression de la protéine de réparation du mismatch dans le cancer de l'endomètre indifférencié et dédifférencié.
Pathologie .2015 ;47 (5): 439-445.

299. **Hoang LN, Lee YS, AN Karnezis, B Tessier-Cloutier, N Almandani, Coatham M, CB Gilks, RA Soslow, CJR Stewart, Köbel M, Lee CH**
Caractéristiques immunophénotypiques du carcinome de l'endomètre dédifférencié - informations de BRG1 / INI1- tumeurs déficientes.
Histopathologie .2016 ;69 (4): 560-569.

300. **Ramalingam P, Croce S, McCluggage WG**
La perte d'expression de SMARCA4 (BRG1), SMARCA2 (BRM) et SMARCB1 (INI1) dans le carcinome indifférencié de l'endomètre n'est pas rare et n'est pas toujours associée à la morphologie rhabdoïde.
Histopathologie .2017 ;70 (3): 359-366.

301. **Karnezis AN, Hoang LN, M Coatham, S Ravn, N Almadani, B Tessier-Cloutier, J Irving, Meng B, Li X, Chow C, McAlpine J, Kuo KT, Mao TL, Djordjevic B, Soslow RA, Chassman DG, Blake Gilks C, Köbel M, Lee CH**
La perte de l'expression de la protéine complexe interrupteur / saccharose est associée à la dédifférenciation dans les carcinomes de l'endomètre.
Mod Pathol 2016 ; 29 (3): 302-314.

302. **Ramalingam P, Masand RP, Euscher ED, Malpica A**
Carcinome indifférencié de l'endomètre: une analyse immunohistochimique élargie comprenant des marqueurs de substitution du carcinome de type basal et PAX-8.
Int J Gynecol Pathol .2016 ; 35 (5): 410-418.

303. **Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, Barkoh BA, Luthra R, Mills GB et Broaddus RR**
Évaluation clinique de la perte de PTEN dans le carcinome de l'endomètre: l'immunohistochimie surpasse le séquençage des gènes.
Mod Pathol.2012 ; 25 (5): 699-708.

304. **Maiques O, Santacana M, Valls J, Pallares J, Mirantes C, Gatius S, García Dios d, Amant F, Pedersen HC, Dolcet X, Matias-Guiu X**
Protocole optimal pour l'immunomarquage de PTEN; rôle des variables analytiques et préanalytiques dans la coloration du PTEN dans les tissus de l'endomètre, du sein et de la prostate normaux et néoplasiques.
Hum Pathol.2014 ; 45 (3): 522-532.

305. **Hoang LN, député McConechy, Köbel M, Han G, Rouzbahman M, Davidson B, Irving J, Ali RH, S Leung, McAlpine JN, Oliva E, Nucci MR, Soslow RA, chasseur DG, Gilks CB, Lee CH.**
Corrélation histotype-génotype dans 36 carcinomes de l'endomètre de haut grade.
J Surg Pathol.2013 ; 37 (9): 1421-1432.

306. **Nastic D, Shanwell E, Wallin KL, Valla M, Måsbäck A, Mateoiu C, Lidang M, Liakka A, Lappi-Blanco E, Grove A, Davidson B, Carpen O, Bertelsen BI, Bak J, Abusland AB, Selling J, Carlson JW**
Un panel de biomarqueurs sélectifs augmente la reproductibilité et la précision du diagnostic par biopsie de l'endomètre.
Int J Gynecol Pathol.2017 ; 36 (4): 339-347.

307. **G. Giraudet a, □, P. Collinet a, M.-O. Farine b, F. Narducci c, E. Poncelet d, M.-C. Baranzelli e, D. Vinatier a**
À propos de 22 cas de carcinosarcomes utérins, Twenty-two cases of uterine carcinosarcomas
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction
Volume 40, n° 1 pages 22-28 (février 2011)

308. **McCluggage W.G.**
Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas?
J Clin Pathol 2002 ; 55 : 321-325

309. **McConechy MK, Ding J, MCU Cheang, Wiegand KC, Senz J, Tone AA, Yang W, Prentice LM, Tse K, Zeng T, McDonald H, Schmidt AP, Mutch DG, McAlpine JN, Hirst M, Shah SP, Lee CH , Goodfellow PJ, Gilks CB, DG Huntsman**
Utilisation de profils de mutation pour affiner la classification des carcinomes de l'endomètre.
J Pathol .2012; 228: 20-30.

310. **McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Senz J, Chow C, Heravi-Moussavi A, Morin GB, Mes-Masson AM, Groupe de travail australien sur le cancer de l'ovaire, Carey, McAlpine JN, Kwon JS, Prentice LM, Boyd N, Shah SP, Gilks CB, Huntsman DG**
Mutation du sous-type spécifique de PPP2R1A dans les carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire.
J Pathol.2011 ; 223 (5): 567-573

311. **Singh N, Gilks CB, Gilks SN**
L'évolution du diagnostic du cancer gynécologique: implications pour les pratiques histopathologiques au 21e siècle.
Histopathologie.2017 ; 70 (1): 56-69.

312. **Oda K, D Stokoe, Y Taketani, F McCormick**
Haute fréquence de mutations coexistantes des gènes PIK3CA et PTEN dans le carcinome de l'endomètre.
Cancer Res.2005; 65 (23): 10669-10673.

313. **Rudd ML, Price JC, Fogoros S, AK Godwin, DC Sgroi, MJ Merino et Bell DW**
Un spectre unique de mutations somatiques de PIK3CA (p110) dans les carcinomes primaires de l'endomètre.
Clin Cancer Res.2011 ; 17 (6): 1331-1340.

314. **Gatius S, Matias-Guiu X**
Problèmes pratiques dans le diagnostic du carcinome séreux de l'endomètre.
.2016 ; Mod Pathol 29: S45-S58.

315. **Schultheis AM, Martelotto LG, MR De Filippo, Piscuglio S, Ng CKY, Hussein YR, Reis-Filho JS, RA Soslow, Weigelt B**
Spectre mutationnel TP53 dans les cancers de l'endomètre et de l'endomètre séreux.
Int J Gynecol Pathol .2016;35 (4): 289-300.

316. **Guan B, Mao TL, PK Panuganti, Kuhn E, Kurman RJ, Maeda D, Chen E, Jeng YM, Wang TL et Shih IM**
Mutation et perte d'expression de ARID1A dans le carcinome de l'endométrioïde de faible grade utérin.
Am J Surg Pathol.2011 ; 35 (5): 625-632.

317. **Hoang LN, Han G, M McConechy, S Lau, Chow C, CB Gilks, DG Huntsman, Köbel M, Lee CH**
Caractérisation immunohistochimique du carcinome à cellules claires de l'endomètre - utilité diagnostique du récepteur HNF-1β et des récepteurs aux œstrogènes.
Histopathologie.2014 ; 64 (4): 585-596

318. **Agaimy A1, Haller F.**
CTNNB1 (β- caténine)-néoplasie altérée: une revue axée sur les néoplasmes des tissus mous et les lésions parenchymateuses à histogenèse incertaine.
Adv Anat Pathol. 2016 Jan; 23 (1): 1-12.

319. **Wu RC1, Wang TL2, Shih IeM2.**
The emerging roles of ARID1A in tumor suppression.
Cancer Biol Ther. 2014 Jun 1;15(6):655-64

320. **Takeda T 1 , Banno K 1 , Okawa R 1 , Yanokura M 1 , Iijima M 1 , Irie-Kunitomi H 1 , Nakamura K 1 , Iida M 1 , Adachi M 1 , Umene K 1 , Nogami Y 1 , Masuda K 1 , Kobayashi Y 1 , Tominaga E 1 , Aoki D**
Mutation du gène ARID1A dans les cancers de l'ovaire et de l'endomètre (Review).
Oncol Rep. 2016 Feb; 35 (2): 607-13

321. **Worby CA1, Dixon JE.**
PTEN .
Annu Rev Biochem. 2014; 83: 641-69

322. **Lai K 1 , Killingsworth MC 2 , Lee CS 3**
Gène du mois: PIK3CA .
J Clin Pathol. 2015 Apr;68(4):253-7.

323. **Chen TH 1 , Wu YJ 2 , Hou JN 2 , Chiu CH 3 , Chen WJ 4 J**
Le gène p53 en mettant l'accent sur ses paralogues chez les moustiques.
Microbiol Immunol Infect. 2017 Dec; 50 (6): 747-754

324. **Dorien Haesen , Layka Abbasi Asbagh , Rita Derua , Antoine Hubert , Stefanie Schrauwen , Yana Hoorne , Frédéric Amant , Etienne Waelkens , Anna Sablina et Veerle Janssens**
Mutations Récurrentes De PPP2R1A Dans Le Cancer De L'utérus Act Par Un Mécanisme Dominant Négatif Pour Favoriser La Croissance Des Cellules Malignes

325. **Serra S, Chetty R.**
p16 .
J Clin Pathol. 2018 oct. 71 (10): 853-858.

326. **Chang YS, Huang HD, Yeh KT, Chang JG.**
Identification of novel mutations in endometrial cancer patients by whole-exome sequencing.
Int J Oncol. 2017 May;50(5):1778-1784

327. **Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J.**
Marqueurs pour un traitement individualisé du cancer de l'endomètre.
Lancet Oncol. 2012; 13 (8): e353-61.

328. **Werner HM, J Trovik, J Marcickiewicz, S Tingulstad, AC Staff, Amant F, et al.**
La révision de la stadification chirurgicale de la FIGO en 2009 pour le cancer de l'endomètre valide l'amélioration de la stratification du risque.
Gynecol Oncol. 2012; 125 (1): 103-8.

329. **Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel, NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al.**
Performance comparée du système de stadification du cancer du corpus utérin de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique de 2009.
Obstet Gynecol. 2010; 116 (5): 1141-9.

330. **Savelli L, M Ceccarini, M Ludovisi, E Fruscella, PA De Iaco, E Salizzoni, et al.**
Stadification locale préopératoire du cancer de l'endomètre: échographie transvaginale versus imagerie par résonance magnétique.
Ultrason Obstet Gynecol. 2008; 31 (5): 560-6.

331. **Alcazar JL, Pineda L, CT Martinez-Astorquiza, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, et al.**
Échographie transvaginale / transrectale pour évaluer l'invasion du myomètre dans le cancer de l'endomètre: comparaison de six approches différentes.
J Gynecol Oncol. 2015; 26 (3): 201-7.

332. **Fischerova D, Fruhauf F, Zikan M, Pinkavova I, Kocian R, Dundr P, et al.**
Facteurs affectant la stadification locale préopératoire échographique du cancer de l'endomètre.
Ultrason Obstet Gynecol. 2014; 43 (5): 575-85.

333. **Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al.**
IRM, TEP / TDM et échographie dans la stadification préopératoire du cancer de l'endomètre - une étude comparative multicentrique prospective.
Gynecol Oncol. 2013; 128 (2): 300-8.

334. **Kinkel K., Kaji Y, Yu KK, MR Segal, Lu Y, Powell CB et autres.**
Staging radiologique chez les patients atteints de cancer de l'endomètre: une méta-analyse.
Radiologie. 1999; 212 (3): 711-8.

335. **Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y, Sakamoto S, et al.**
Stadification nodale préopératoire du cancer de l'utérus: la TEP / TDM avec traitement de contraste est-elle plus précise que la TEP / TDM non améliorée ou la TDM améliorée seule?
Ann Nucl Med. 2011; 25 (7): 511-9.

336. **Frei KA, Kinkel K.**
Stadification du cancer de l'endomètre: rôle de l'imagerie par résonance magnétique.
J Magn Reson Imaging. 2001; 13 (6): 850-5.

337. **Kinkel K, R Forstner, Danza FM, Oleaga L, Cunha MC, Bergman A, et al.**
Stadification du cancer de l'endomètre en IRM: recommandations de la Société européenne d'imagerie urogénitale.
Eur Radiol. 2009; 19 (7): 1565-154.

338. **Sala E, Crawford R, Senior E, Shaw A, Simcock B, K Vrotsou et al. ***
Valeur ajoutée de l'imagerie par résonance magnétique dynamique à contraste amélioré dans la prédiction de la maladie au stade avancé chez les patients atteints de cancer de l'endomètre.
Int J Cancer De Gynecol. 2009; 19 (1): 141-6.

339. **Husby JA, Reitan BC, Biermann M, Trovik J, Bjorge L, Magnussen IJ et al.**
Le volume de la tumeur métabolique sur la TEP / CT au 18F-FDG améliore l'identification préopératoire des patients à haut risque de cancer de l'endomètre.
J Nucl Med. 2015; 56 (8): 1191-8.

340. **Grant P, C Sakellis, Jacene HA.**
Imagerie oncologique gynécologique avec PET / CT.
Semin Nucl Med. 2014; 44 (6): 461-78.

341. **Basu S, Li G, Alavi A.**
Imagerie TEP et TEP-CT des tumeurs malignes gynécologiques: rôle actuel et perspectives d'avenir.
Expert Rev Anticancer Ther. 2009; 9 (1): 75-96.

342. **Alcazar JL, Jurado M.**
Échographie en trois dimensions pour évaluer les femmes atteintes d'un cancer gynécologique: une revue systématique.
Gynecol Oncol. 2011; 120 (3): 340-6.

343. **Whittaker CS, Coady A, Culver L, Rustin G, M Padwick, Padhani AR.**
IRM pondérée en diffusion des tumeurs pelviennes chez la femme: revue en images.
Radiographie. 2009; 29 (3): 759-74.

344. **Lin G, Ng KK, chef de la justice Chang, JJ Wang, Ho KC, TC Yen, et al.**
Invasion myométriale dans le cancer de l'endomètre: précision diagnostique de l'imagerie par résonance magnétique à 3 T pondérée en diffusion - première expérience.
Radiologie. 2009; 250 (3): 784-92.

345. **. Haldorsen IS, Salvesen HB.**
Stadification des carcinomes de l'endomètre avec l'IRM en utilisant des techniques d'IRM traditionnelles et innovantes.
Clin Radiol. 2012; 67 (1): 2-12.

346. **Alcazar JL, Galvan R., Albela S., S. Martinez, J. Pahisa, Jurado M. et al.**
Évaluation de l'infiltration du myomètre par le cancer de l'endomètre: navigation virtuelle utérine avec tridimensionnel US.
Radiologie. 2009; 250 (3): 776-83.

347. **K. Peignaux , G. Truc, N. Blanchard, G. Créhange, P. Maingon .**
Cancer de l'endomètre de stade I.
Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 625-6297

348. **Pierre Collinet, Édouard Poncelet, Denis Vinatier.**
Cancerde l'endomètre.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 37 (2008)

349. **Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N., & Darai, E.**
Endometrial cancer.
The Lancet, 2016;387(10023), 1094-1108.

350. **Divya Gupta**
Clinical Behavior and Treatment of Endometrial Cancer
Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma 2017; 10 (3) : 47-73

351. **Comité de l'ACOG**
Choix de la voie de l'hystérectomie en cas de maladie bénigne. Collège américain des obstétriciens et gynécologues
Obstet Gynecol. 2009; 114 : 1156-1158.

352. **Dionysios K. Veronikis**
Hystérectomie vaginale: le passé présent
Mo Med . 2015 nov-déc; 112 (6): 439-442.

353. **C.C. Nitschmann, et al.,**
Vaginal vs. robotic hysterectomy for patients with endometrial cancer: A comparison of outcomes and cost of care,
Gynecol Oncol (2017)

354. **Deffieux X, et al.**
Hystérectomie pour pathologie bénigne : recommandations pour la pratique clinique.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (2015),

355. **Sutton C,**
Hystérectomie: une perspective historique .
Ballon. Clin. Obstet. Gynaecol. 1997 ; 11, 1 - 22

356. **Eva van der Meij et Mark Hans Emanuel**
Hystérectomie pour saignement menstruel abondant
Volume: 12 numéro: 1, page (s): 63-69 2016

357. **Rafii, A., Samain, E., Levardon, M.**
Hystérectomie vaginale pour troubles bénins chez les femmes obèses: une étude prospective .
BJOG .2005 ; 112, 223 - 227

358. **Tohic, AL, Dhainaut, C, Yazbeck, C.**
Hystérectomie pour une pathologie utérine bénigne chez les femmes sans accouchement vaginal préalable .
Obstet. Gynecol. 2008 ; 111, 829 - 837.

359. **Agostini, A, Bretelle, F, Cravello, L.**
Hystérectomie vaginale chez les femmes nullipares sans prolapsus: une étude comparative prospective .
BJOG.2003 ; 110, 515 - 518

360. **Sizzi, O, Paparella, P, Bonito, C.**
Assistance laparoscopique après une hystérectomie vaginale et un accès infructueux aux ovaires ou un échec de la mobilisation utérine: évolution des tendances .
JSLS.2004 ; 8, 339 - 346

361. **Agostini, A, Vejux, N, Colette, E.**
Risque de lésion de la vessie lors d'une hystérectomie vaginale chez les femmes ayant déjà subi une césarienne .
J. Reprod. Med. 50 (12), 940 - 942

362. **Harris, WJ, Daniell, JF. Complications précoces de l'hystérectomie laparoscopique . Obstet. Gynaecol. Surv;51, 559 - 567**

363. **Isik-Akbay, EF, Harmanli, OH, Panganamamula, UR.**
Hystérectomie chez les femmes obèses: comparaison des voies abdominale et vaginale .
Obstet. Gynecol.2004 ; 104, 710 - 714

364. **Rafii, A., Samain, E., Levardon, M. Hystérectomie vaginale pour troubles bénins chez les femmes obèses: une étude prospective .**
BJOG .2005 ; 112, 223 - 227

365. **Wang YR, Lu HF, Huo HC, Qu CP, Sun GX, Shao SQ. ***
A network meta-analysis of comparison of operative time and complications of laparoscopy, laparotomy, and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial carcinoma.
Medicine (Baltimore). 2018;97(17):e0474.

366. **Wu WC, Hsieh CH, Huang LC, et al.**
Surgical blood loss and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. Taiwan
J Obstet Gynecol 2009;48:400-2.

367. **Malur S, Possover M, Michels W, et al.**
Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer--a prospective randomized trial.
Gynecol Oncol 2001;80:239-44.

368. **Yi YX, Zhang W, Zhou Q, et al.**
Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy vs abdominal hysterectomy for benign disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;159:1-8.

369. **O'Hanlan KA, Huang GS, Garnier AC, Dibble SL, Reuland ML, Lopez L, Pinto RL**
Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: cohort review of patients with uterine neoplasia.
JSLS. 2005 Jul-Sep; 9(3):277-86

370. **Payne TN, Dauterive FR J**
A comparison of total laparoscopic hysterectomy to robotically assisted hysterectomy: surgical outcomes in a community practice.
Minim Invasive Gynecol. 2008 May-Jun; 15(3):286-91

371. **Vaisbuch E, Goldchmit C, Ofer D, Agmon A, Hagay Z**
Laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: a comparative study.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Jun 1; 126(2):234-8.

372. **Wu HH, Yang PY, Yeh GP, Chou PH, Hsu JC, Lin KC**
The detection of ureteral injuries after hysterectomy.
Minim Invasive Gynecol. 2006 Sep-Oct; 13(5):403-8.

373. **Wang YR, Lu HF, Huo HC, Qu CP, Sun GX, Shao SQ.**
A network meta-analysis of comparison of operative time and complications of laparoscopy, laparotomy, and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial carcinoma.
Medicine (Baltimore). 2018;97(17):e0474.

374. **Angioni, S, Pontis, A, Pisanu, A.**
Hystérectomie laparoscopique sous-totale à accès unique: une étude cas-témoin prospective .
J. Minim. Gynécol invasif. 2015 ;22 (5), 807 - 812

375. **Lee, J, Jennings, K, Borahay, MA.**
Tendances de la distribution nationale des hystérectomies laparoscopiques de 2003 à 2010 . J. Minim. Gynécol invasif. 2014 ; 21 (4), 656 - 661

376. **Reich, H, Roberts, L.**
Hystérectomie laparoscopique dans la pratique gynécologique actuelle .
Rev. Gynaecol. Pract.2004 ; 3, 32 - 40

377. **Meeks, GR.**
Chirurgie gynécologique laparoscopique avancée . Surg. Clin.
North Am. 2000 ; 80, 1443 - 1464

378. **Gendy, R, Walsh, Californie, Walsh, SR.**
Hystérectomie vaginale versus hystérectomie totale par laparoscopie pour une maladie bénigne: une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés .
Un m. J. Obstet. Gynecol. 2011 ; 204, 388

379. **Pasic, RP, Rizzo, JA, Fang, H.**
Comparaison de l'hystérectomie laparoscopique conventionnelle assistée par robot: impact sur les coûts et les résultats cliniques .
J. Minim. Gynécol invasif. 2010 ; 17: 730 - 738

380. **Fergusson, RJ, Lethaby, A, Shepperd, S, Farquhar, C.**
Résection endométriale et ablation versus hystérectomie en présence de saignements menstruels abondants .
Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 29;(11):CD000329

381. **Uccella, S, Ghezzi, F, Mariani, A.**
Fermeture du brassard vaginal après une hystérectomie mini-invasive: notre expérience et notre revue systématique de la littérature .
J. Obstet. Gynecol.2011 ; 205, 119

382. **Lee HJ, Lee YH, Chong GO, Hong DG, Lee YS**
Comparison of robotic-assisted versus laparoscopy for transperitoneal infrarenal para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer.
J Obstet Gynaecol Res. 2018 Mar;44(3):547-555.

383. **Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al.**
A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study.
The Lancet Oncology. 2017;18(3):384-92.

384. **Oda K, et al.**
High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma.
Cancer Res. 2005;65(23):10669-73.

385. **Bashir S, et al.**
Molecular alterations of PIK3CA in uterine carcinosarcoma, clear cell, and serous tumors.
Int J Gynecol Cancer. 2014;24(7):1262-7

386. **Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al.**
A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study.
The Lancet Oncology. 2017;18(3):384-92.

387. **Lefringhouse JR, Elder JW, Baldwin LA, Miller RW, DeSimone, CP, van Nagell JR, Jr., et al.**
Prospective validation of an intraoperative algorithm to guide surgical staging in early endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2017

388. **Bodurtha Smith AJ1, Fader AN1, Tanner EJ2.**
Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.
Am J Obstet Gynecol. 2017 May;216(5):459-476

389. **Stephanie A. Sullivan, Emma C. Rossi,**
Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer: a New Standard of Care?
Curr. Treat. Options in Oncol. 2017; 18:62

390. **How JA, et al.**
Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.
Minerva Ginecol. 2018 Apr;70(2):194-214.

391. **Gynecologic Oncology Group Survey Yoh Watanabe a,Daisuke Aoki b , Ryo Kitagawa c , Satoshi Takeuchi d , Satoru Sagae e , Noriaki Sakuragi f , Nobuo Yaegashi g Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group**
Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: Results of a Japanese Gynecologic Oncology .2007 ;105 : 325-328

392. **Zullo F, Falbo A, Palomba S.**
Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.
Am J Obstet Gynecol 2012;207 (2):94-100.

393. **Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al.**
Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic oncology group study LAP2.
J Clin Oncol 2009;27(32):5331-6.

394. **Sullivan SA1, Rossi EC2.**
Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer: a New Standard of Care?
Curr Treat Options Oncol. 2017.

395. **Asher R, et al**
Hystérectomie totale par laparoscopie comparée à l'hystérectomie abdominale totale dans les carcinomes de l'endomètre à un stade précoce: une méta-analyse.
. Int J Gynecol Cancer. 2018.

396. **W est guo . 1 , Cai J , de Li M , Wang H , Shen Y .**
Avantages de la lymphadénectomie pelvienne par rapport à la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique chez les patients atteints d'un cancer de l'endomètre: une méta-analyse.
Medicine (Baltimore). 2018 Jan;97(1):e9520.

397. **Querleu D, Darai E, Lecuru F, Rafii A, Chereau E, Collinet P, Crochet P, Marret H, Mery E, Thomas L, Villefranque V, Floquet A, Planchamp F.**
Primary management of endometrial carcinoma. Joint recommendations of the French society of gynecologic oncology (SFOG) and of the French college of obstetricians and gynecologists (CNGOF)].
Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017 Dec;45(12):715-725.

398. **Cyrus Chargari , Pierre Maroun , Ioana Lazarescu , Christine Haie-Meder**
Essais et nouvelles perspectives dans la radiothérapie des cancers de l'endomètre
Bull Cancer 2017; 104: 1039-1045

399. **Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, et al.**
Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study.
J Int Gynecol Cancer 2009;19:873-8.

400. **Raimond E, Canlorbe G, Bendifallah S, Hudry D, Selvi F, Ballester M, Coutant C, Graesslin O, Daraï E.**
Endometrial carcinoma. Application of the guidelines of 2010: multicentre trial
Bull Cancer. 2014 Jul-Aug;101(7-8):703-13.

401. **Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC.**
Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensitymodulated whole pelvic radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:1354-60.

402. **Wright JD, Deutsch I, Wilde ET, Ananth CV, Neugut AI, et al.**
Uptake and outcomes of intensity-modulated radiation therapy for uterine cancer.
Gynecol Oncol 2013;130:43-8.

403. **Slomovitz B, Schmeler K, Miller D, et al .**
Phase II study of cetuximab (Erbitux) in patients with progressive or recurrent endometrial cancer.
Gynecol Oncol 2010;116:S2-S169.

404. **Raimond E, Canlorbe G, Bendifallah S, Hudry D, Selvi F, Ballester M, Coutant C, Graesslin O, Daraï E.**
Endometrial carcinoma. Application of the guidelines of 2010: multicentre trial
Bull Cancer. 2014 Jul-Aug;101(7-8):703-13.

405. **Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Haie-Meder C, Morice P.**
[French recommendations for endometrial cancer 2010: clinical use and questions still debated].
Bull Cancer. 2012 Jan;99(1):107-11.

406. **Thomas L, Bataillard A, Brémond A, Fondrinier E, Fervers B, Achard JL, Lansac J, Bailly C, Hoffstetter S, Basuyau JP, d'Anjou J, Descamps P, Farsi F, Guastalla JP, Laffargue F, Rodier JF, Vincent P, Pigneux J.**
Standards, options, and recommendations for the radiotherapy of patients with endometrial cancer. FNCLCC (National Federation of Cancer Campaign Centers) and CRLCC (Regional Cancer Campaign Centers)
Cancer Radiother. 2001 Apr;5(2):163-92.

407. **Bendifallah S, Ballester M, Daraï E.**
Endometrial cancer: Predictive models and clinical impact
Bull Cancer. 2017 Dec;104(12):1022-1031

408. **Pakish JB, Zhang Q, Chen Z, Liang H, Chisholm GB, Yuan Y, Mok SC, Broaddus RR, Lu KH, Yates MS.**
Immune Microenvironment in Microsatellite-Instable Endometrial Cancers: Hereditary or Sporadic Origin Matters.
Clin Cancer Res. 2017 Aug 1;23(15):4473-4481.

409. **Heron D, Gerszten K, Selvaraj R, King G, Sonnik D, et al.**
Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms?
Gynecol Oncol 2003;91:39-45.

410. **Ahamad A, D'Souza W, Salehpour M, Iyer R, Tucker SL, et al.**
Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1117-24.

411. **Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N.**
Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1170-6.

412. **Beriwal S, Jain SK, Heron DE, Kim H, Gerszten K, et al.**
Clinical outcome with adjuvant treatment of endometrial carcinoma using intensity-modulated radiation therapy.
Gynecol Oncol 2006;102:195-9.

413. **Shih KK, Milgrom SA, Abu-Rustum NR, Kollmeier MA, Gardner GJ, et al.**
Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy in high risk endometrial cancer.
Gynecol Oncol 2013;128:535-9.

414. **Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, Damato AL, Viswanathan AN.**
Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:1262-8.

415. **Portelance L, Moughan J, Jhingran A, Miller BE, Salehpour MR, et al.**
A phase II multiinstitutional study of postoperative pelvic intensity modulated radiation therapy (IMRT) with weekly cisplatin in patients with cervical carcinoma: two year efficacy results of the RTOG 0418.
Int J Radiat Oncol 2011;81:S3.

416. **Sorbe B, Straumits A, Karlsson L.**
Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: a randomized study of two dose-per-fraction levels.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1385-9.

417. **Galaal K1, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA.**
Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer Information
Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 15;(5):CD010681..

418. **Mountzios G, Pectasides D, Bournakis E, et al .**
Developments in the systemic treatment of endometrial cancer.
Crit Rev Oncol Hematol 2011;79:278-292. CrossRefMedlineGoogle Scholar

419. **Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, et al .**
Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study.
Gynecol Oncol 2007;106:325-333.

420. **Bestvina CM, Fleming GF.**
Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings
Oncologist. 2016 Oct;21(10):1250-1259.

421. **Fleming GF .**
Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant.
J Clin Oncol 2007;25:2983-2990.

422. **Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al .**
Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol 2012;125:771.

423. **McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al .**
Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis.
Clin Cancer Res 2016;22:2865-2873.

424. **Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al .**
Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study.
J Clin Oncol 2004;22:2159-2166.

425. **McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, et al .**
The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: A Gynecologic Oncology Group study
Gynecol Oncol 2007;106:16-22.

426. **Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al .**
Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study.
J Clin Oncol 2004;22:3902-3908.

427. **Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, et al .**
Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group trial 129-P.
J Clin Oncol 2009;27:3104-3108.

428. **McMeekin S, Dizon D, Barter J, et al .**
Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer.
Gynecol Oncol 2015;138:18-23

429. **Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, et al .**
Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol 2006;103:523-526.

430. **Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al .**
Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m2) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol 2006;101:436-440.

431. **Husseinzadeh N, Husseinzadeh HD .**
mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: A critical review.
Gynecol Oncol 2014;133:375-381.

432. **Myers AP .**
New strategies in endometrial cancer: Targeting the PI3K/mTOR pathway--the devil is in the details.
Clin Cancer Res 2013;19:5264-5274.

433. **Myers AP, Filiaci VL, Zhang Y, et al .**
Tumor mutational analysis of GOG248, a phase II study of temsirolimus or temsirolimus and alternating megestrol acetate and tamoxifen for advanced endometrial cancer (EC): An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol 2016;141:43-48.

434. **Pant A, Lee II, Lu Z, et al .**
Inhibition of AKT with the orally active allosteric AKT inhibitor, MK-2206, sensitizes endometrial cancer cells to progestin.
PLoS One 2012;7:e41593.

435. **Gu C, Zhang Z, Yu Y, et al .**
Inhibiting the PI3K/Akt pathway reversed progestin resistance in endometrial cancer.
Cancer Sci 2011;102:557-564.

436. **Baselga J, Campone M, Piccart M, et al .**
Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer.
N Engl J Med 2012;366:520-529.

437. **Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al .**
Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma.
Nature 2013;497:67-73

438. **Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al .**
Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: A trial of the NCIC Clinical Trials Group.
J Clin Oncol 2011;29:3278-3285.

439. **Oza AM, Eisenhauer EA, Elit L, et al .**
Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148.
J Clin Oncol 2008;26:4319-4325.

440. **Fleming GF, Sill MW, Darcy KM, et al .**
Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol 2010;116:15-20.

441. **Leslie KK, Sill MW, Lankes HA, et al .**
Lapatinib and potential prognostic value of EGFR mutations in a Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer.
Gynecol Oncol 2012;127:345-350.

442. **Leslie KK, Sill MW, Fischer E, et al .**
A phase II evaluation of gefitinib in the treatment of persistent or recurrent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol 2013;129:486-494.

443. **Konecny GE, Santos L, Winterhoff B, et al .**
HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer.
Br J Cancer 2009;100:89-95.

444. **Clinicaltrials.gov. Evaluation of carboplatin/paclitaxel with and without trastuzumab** (Herceptin) in uterine serous cancer. Available at https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367002.

445. **Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al .**
Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma.
J Clin Oncol 2015;33:930-936.

446. **Fleming GF, Filiaci VL, Marzullo B, et al .**
Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol 2014;132:585-592.

447. **Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D.**
Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):115-126.

448. **Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al.**
Cancer de l'endomètre chez les femmes de 40 ans ou moins .
Gynecol Oncol . 2001; 83 : 388-393.

449. **Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP.**
Profil des femmes de 45 ans et moins atteintes d'un cancer de l'endomètre .
Obstet Gynecol . 1998; 91 : 349-354.

450. **Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, et al.**
Groupe de travail de la Société européenne d'oncologie gynécologique sur la préservation de la fertilité: recommandations cliniques pour la gestion de la fécondité chez les patients atteints d'un cancer de l'endomètre jeune .
Int J Cancer De Gynecol . 2015; 25 : 1258-1265.

451. **Leitao MM, Jr., Kehoe S, Barakat RR, et al.**
Comparaison de l'exactitude des biopsies de l'endomètre de D & C et de bureau chez les patients atteints d'adénocarcinome de l'endomètre de grade 1 selon la classification FIGO .
Gynecol Oncol . 2009; 113 : 105- 108.

452. **Kinkel K, Y Kaji, Yu KK et al.**
Staging radiologique chez les patients atteints de cancer de l'endomètre: une méta-analyse .
Radiologie . 1999; 212 : 711- 718.

453. **Minig L, Franchi D, Boveri S, et al.**
Dispositif intra-utérin à progestatif et analogue de la GnRH pour le traitement ménageant l'utérus des précancers de l'endomètre et du carcinome de l'endomètre précoce bien différencié chez la femme jeune .
Ann Oncol . 2011; 22 : 643- 649.

454. **Kim MK, SJ Seong, Song T, et al.**
Comparaison de la précision de la biopsie par dilatation et curetage et aspiration de l'endomètre chez des patients traités avec un progestatif oral à forte dose et un système intra-utérin au lévonorgestrel pour le cancer de l'endomètre à un stade précoce .
Gynecol Oncol . 2013; 130: 470- 473.

455. **Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al.**
Taux de régression, de rechute et de naissances vivantes avec traitement ménageant la fertilité du cancer de l'endomètre et de l'hyperplasie complexe de l'endomètre atypique: revue systématique et méta-analyse .
J Obstet Gynecol . 2012; 207 : 266 e1- e12.

456. **Park JY, Kim DY, Kim JH et al.**
Résultats oncologiques à long terme après une gestion préservant la fertilité à l'aide d'un progestatif oral pour les jeunes femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre (KGOG 2002) .
Eur J Cancer . 2013; 49 : 868- 874.

457. **Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Hanprasertpong J.**
Fertilité épargnée par le cancer de l'endomètre .
Gynecol Obstet Invest . 2009; 67 : 250-268.

458. **Erkanli S, Ayhan A.**
Traitement contre la fertilité chez les jeunes femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre: mise à jour en 2010 .
Int J Cancer De Gynecol . 2010; 20 : 1170-1187.

459. **Yamazawa K., Hirai M., Fujito A. et al.**
Traitement préservant la fertilité avec progestatif et critères pathologiques permettant de prévoir les réponses chez les jeunes femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre .
Hum Reprod . 2007; 22 : 1953-1958.

460. **Koskas M., J Uzan, Luton D. et al.**
Facteurs pronostiques des résultats oncologiques et reproductifs dans la gestion épargnée par la fertilité de l'hyperplasie et de l'adénocarcinome atypiques de l'endomètre: revue systématique et méta-analyse .
Fertil Steril . 2014; 101 : 785- 794.

461. **Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW.**
Dépistage du cancer aux États-Unis, 2009: examen des lignes directrices actuelles de l'American Cancer Society et des problèmes en matière de dépistage du cancer .
CA Cancer J Clin . 2009; 59 : 27-41.

462. **Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al.**
Sensibilité du dépistage par échographie transvaginale du cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées: une étude cas-témoins de la cohorte.
Lancet Oncol . 2011; 12 : 38-48.

463. **Institut national du cancer. Interrogation des données du médecin de dépistage du cancer de l'endomètre(PDQ). 2015;**
www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/endometrial/HealthProfessional/

464. **ACOG.**
Tamoxifène et cancer de l'utérus .
Obstet Gynecol . 2014; 123 : 1394- 1397.

465. **Fu Y, Zhuang Z.**
Effets à long terme du système intra-utérin libérant du lévonorgestrel sur les patientes atteintes de cancer du sein traitées au tamoxifène: une méta-analyse .
Int J Clin Exp Pathol . 2014; 7 : 6419- 6429.

466. **Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, et al.**
Hystéroscopie annuelle et prélèvement d'échantillons au niveau de l'endomètre (OHES) dans le syndrome HNPCC / Lynch (LS) .
Arch Gynecol Obstet . 2012; 286 : 1555-1562.

467. **Vasen HF, Blanco I, K Aktan-Collan, et al.**
Lignes directrices révisées pour la gestion clinique du syndrome de Lynch (HNPCC): recommandations d'un groupe d'experts européens .
Gut . 2013; 62 : 812- 823.

468. **Querleu D, Darai E, Lecuru F, Rafii A, Chereau E, Collinet P, Crochet P, Marret H, Mery E, Thomas L, Villefranque V, Floquet A, Planchamp F.**
Primary management of endometrial carcinoma. Joint recommendations of the French society of gynecologic oncology (SFOG) and of the French college of obstetricians and gynecologists (CNGOF)
Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017 Dec;45(12):715-725

469. **Sun C, Chen G, Yang Z, et al.**
Sécurité de la préservation ovarienne chez les jeunes patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce: étude rétrospective et méta-analyse .
Fertil Steril . 2013;100 : 782- 787.

470. **WT Creasman, CP Morrow, BN Bundy, et al.**
Schémas de propagation pathologiques chirurgicaux du cancer de l'endomètre. Une étude de groupe gynécologique oncologie .
Cancer . 1987; 60 (suppl. 8): 2035-2041

471. **Amant F, Moerman P, Neven P, et al.**
Endometrial cancer.
Lancet. 2005; 366: 491- 505

472. **Bosse T, RA Nout, Stelloo E, et al.**
La molécule d'adhésion des cellules L1 est un puissant facteur de prédiction de la récurrence à distance et de la survie globale dans les cancers de l'endomètre à un stade précoce: résultats de l'étude PORTEC regroupés .
Eur J Cancer . 2014; 50 : 2602-2610.

473. **Podzielinski I, ME Randall, Breheny PJ et al.**
Radiothérapie primaire pour les patients médicalement inopérables atteints de cancer de l'endomètre de stade clinique I et II .
Gynecol Oncol . 2012; 124 : 36-41

474. **Gill BS, Kim H., Houser C, et al.**
Curiethérapie conformationnelle tridimensionnelle à base d'image pour le cancer de l'endomètre médicalement inopérable .
Curiethérapie . 2014; 13 : 542- 547

475. **Gonthier C 1 , Trefoux-Bourdet A 2 , Luton D 2 , Koskas M 2 .**
Traitement du cancer de l'endomètre et de l'hyperplasie atypique préservant la fertilité .
Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017 février; 45 (2): 112-118.

قسم الطبيب

أقْسِم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلا وسْعِي في انقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلا رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسَخِّرَه لِنَفْعِ الإنْسَان لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصْغرَني، وأكون أخاً لِكُلِّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطِّبِّيَة مُتعَاونِينَ عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي، نَقِيَّة مِمّا يُشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيدا

كليـــــــة الـطـب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2019 أطروحة رقم 027

علاج سرطان الرحم في المستشفى الجامعي- محمد السادس ما بين سنة 2009 و سنة 2017

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/02/13

من طرف

السيد: بالحداد الحبيب

المزداد في 19 أكتوبر 1993

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس مراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:-

سرطان الرحم - علاج – جراحة

اللجنة

السيد	ع.سماني أستاذ في طب أمراض النساء و التوليد	الرئيس
السيد	ح.أسموكي أستاذ في طب أمراض النساء و التوليد	المشرف
السيد	ع.العمراني أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة .	الحكام
السيد	ك.هارو أستاذ في طب أمراض النساء و التوليد .	