CANCER DE L'ENDOMÈTRE

2025-2026

Dr. Imane EL IAHIAI

Dr. Mohammed EL JIAR , Pr. Jinane KHARMOUM, Pr. Mariame CHRAÏBI

Objectifs du cours

1. Identifier les facteurs de risque et les mécanismes de la carcinogenèse endométriale
2. Comprendre les principes du diagnostic morphologique et moléculaire
3. Décrire les deux grands types du cancer de l'endomètre
4. Reconnaître les lésions précancéreuses et leurs critères morphologiques
5. Évaluer les principaux facteurs pronostiques

ACPT Lab

Plan

1. Introduction
2. Épidémiologie
3. Facteurs de risque
4. Carcinogenèse et classification moléculaire
5. Moyens diagnostiques
6. Étude analytique anatomopathologique et facteurs pronostiques
7. Conclusion

ACPT Lab

Introduction

Le cancer de l'endomètre est une tumeur maligne dont l'incidence est en constante augmentation à l'échelle mondiale, principalement en raison de la pandémie d'obésité et de la prévalence croissante du syndrome métabolique.
Bien que le cancer du sein demeure le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, le cancer de l'endomètre constitue la première cause de décès par cancer gynécologique en lien avec le vieillissement de la population et la faible accessibilité au dépistage précoce.
La compréhension des facteurs de risque et des mécanismes impliqués dans la carcinogenèse endométriale est essentielle pour améliorer les stratégies de prévention, de dépistage et de prise en charge thérapeutique.

ACPT Lab

Épidémiologie

Le cancer de l'endomètre survient principalement après la ménopause avec un âge moyen d'environ 60 ans. Sa fréquence est plus élevée dans les pays à revenu élevé. En 2020, il représentait environ 2,2 % de tous les nouveaux cas de cancers diagnostiqués dans le monde. Il est diagnostiqué à des stades tardifs, le plus souvent révélés par des métrorragies post ménopausiques.

Facteurs de risque non modifiables

1. Âge
   - Le cancer de l'endomètre est plus fréquent chez les femmes postménopausées
   - L'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre 60 et 62 ans
2. Origine ethnique
   - Les femmes afro-américaines et hispaniques présentent un risque accru de développer des formes plus agressives de ce cancer, comparativement aux femmes caucasiennes.
3. Infertilité et troubles de l'ovulation
   - Les femmes présentant des troubles de l'ovulation (comme le syndrome des ovaires polykystiques) ont un risque plus élevé.
   - Certains traitements de l'infertilité peuvent également modifier l'environnement hormonal, favorisant le développement de ce cancer.

Épidémiologie

4. énarche précoce et ménopause tardive
   - Une exposition prolongée aux œstrogènes (début des règles très jeune + arrêt tardif) augmente le risque.

5. Syndrome de Lynch
   - Environ 2 à 5 % des cancers de l'endomètre sont liés à ce syndrome génétique, causé par des mutations des gènes de réparation de l'ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

ACPT Lab

Facteurs de risque modifiables favorisant le cancer de l'endomètre

1. Obésité
   - Le cancer de l'endomètre est le cancer le plus fortement associé à l'obésité.
   - Le risque est plus que doublé chez les femmes en surpoids et multiplié par plus de 3 chez les femmes obèses.
2. Tamoxifène
   - Hormonothérapie utilisée dans le traitement du cancer du sein.
3. Traitement hormonal substitutif à base d'œstrogènes seuls
   - Utilisé notamment après la ménopause.
   - Augmente le risque s'il est prescrit sans progestatif associé.
   - Une prise prolongée surtout chez les femmes postménopausées, augmente le risque d'endométriose.
4. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)
   - Ce trouble hormonal, souvent associé à l'infertilité et à l'obésité est un facteur de risque reconnu.
5. Utilisation de produits de lissage des cheveux
   - Certaines études ont montré un lien épidémiologique entre ces produits et le cancer de l'endomètre.
   - Ils contiennent des substances chimiques comme le formaldéhyde, l'hydroxyde de sodium ou de lithium, pouvant perturber le système hormonal.

Facteurs protecteurs modifiable protégeant contre le cancer de l’endomètre

1. **Grossesse et allaitement**
   - Réduisent les niveaux d’œstrogènes circulants sur de longues périodes.
   - Effet protecteur reconnu contre le cancer de l’endomètre.
2. C**ontraception orale combinée** (œstrogène + progestatif)
   - Réduit significativement le risque.
   - Effet protecteur durable jusqu’à 35 ans après l’arrêt.
3. **Activité physique régulière**
   - Aide à maintenir un poids sain et à réguler les hormones, contribuant à la prévention du cancer de l’endomètre.

ACPT Lab

Carcinogénèse

Rôle majeur de l'obésité

L'obésité, par le biais de la **lipotoxicité**, endommage les membranes cellulaires, ce qui induit un état d'inflammation chronique de bas grade. En conséquence, des macrophages pro-inflammatoires sont recrutés et libèrent des cytokines inflammatoires telles que :

- l'interleukine-6 (IL-6),
- le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α),
- l'interleukine-1β (IL-1β).

Cette cascade inflammatoire active la voie de signalisation du facteur nucléaire kappa B (NF-κB), qui joue un rôle clé dans la réponse immunitaire et inflammatoire.

L'activation persistante de cette voie entraîne une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (stress oxydatif), responsables de dommages de l'ADN. Ces altérations génétiques peuvent initier les premières étapes de la cancérogenèse.

ACPT Lab

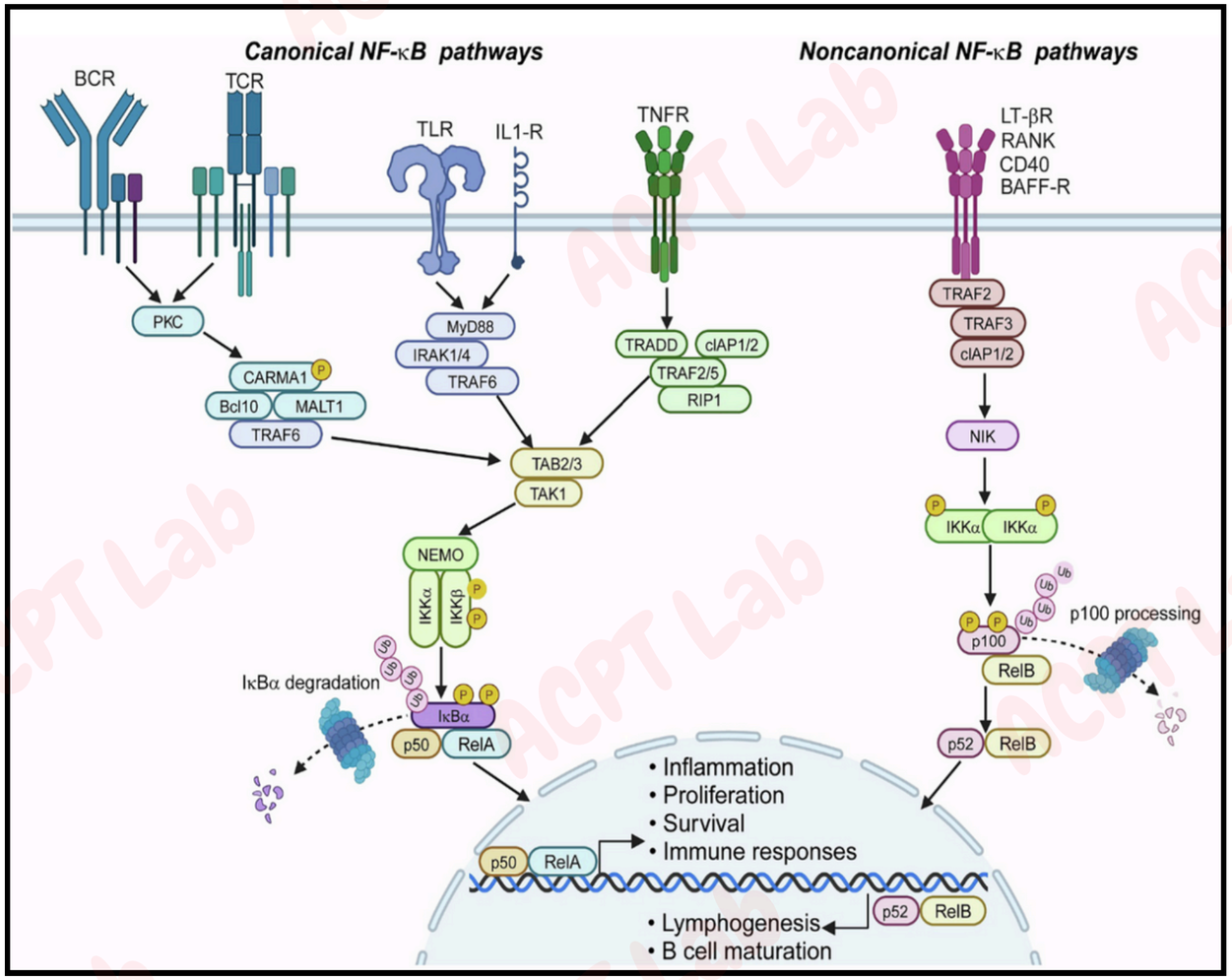


Figure 1: voie de signalisation NF-κB

https://www.nature.com/articles/s41423-025-01310-w?fromPaywallRec=false

La lipotoxicité induit une insulinorésistance, conduisant à une hyperinsulinémie persistante.
Cette hyperinsulinémie stimule la croissance de plusieurs tissus et organes, notamment par la surexpression du récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1).
Ce mécanisme favorise la prolifération cellulaire ainsi que l'angiogenèse, contribuant ainsi à un microenvironnement propice au développement tumoral.

L'obésité entraîne un dysfonctionnement de la lipolyse intrahépatique ainsi qu'une altération de l'exportation des triglycérides.

Ces anomalies conduisent à une réduction de la β-oxydation mitochondriale, ce qui favorise l'accumulation de lipides dans les cellules et la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), contribuant ainsi au stress oxydatif.

Les personnes obèses présentent un taux élevé de leptine, en raison d'une résistance à cette hormone. Cette hyperleptinémie peut activer les récepteurs des œstrogènes indépendamment de leur ligand, favorisant ainsi la prolifération cellulaire et créant un environnement propice au développement tumoral.

De plus, des niveaux élevés de leptine stimulent des voies de signalisation pro-tumorales et favorisent l'angiogenèse, renforçant ainsi la progression tumorale.

ACPT Lab

Chez les personnes obèses, les adipocytes hypertrophiés présentent une surexpression de l'aromatase, une enzyme clé de la biosynthèse des œstrogènes.
Cette activité accrue entraîne une conversion plus importante de l'androstènedione et de la testostérone en œstrone et en œstradiol. Ainsi, le tissu adipeux devient une source endocrine secondaire majeure d'œstrogènes.

L'obésité, en particulier l'obésité viscérale, est associée à l'hypoxie, principalement due à une altération de la membrane cellulaire liée au microenvironnement inflammatoire décrit précédemment. Cette hypoxie entraîne une activation accrue du facteur inductible par l'hypoxie 1α (HIF-1α). La surexpression de HIF-1α favorise la survie cellulaire et la prolifération, contribuant ainsi à la progression et au développement de tumeurs malignes.
En contexte d'obésité, ces œstrogènes peuvent être métabolisés en dérivés oxydés, qui sont impliqués dans la génération de stress oxydatif et de dommages à l'ADN, favorisant potentiellement l'initiation de processus cancéreux.

ACPT Lab

Carcinogenèse et classification moléculaire

Le cancer de l'endomètre est classiquement divisé en deux grands types : les carcinomes de type I (bas grade) et les carcinomes de type II (haut grade).

Carcinomes de type I : Bas grade

- Le **carcinome endométrioïde** est le plus fréquent.

Il peut survenir à tout âge et se développe généralement à partir de lésions d'hyperplasie endométriale selon la séquence :
hyperplasie → néoplasie → cancer.

- **Ce sont des tumeurs dépendantes des œstrogènes**
- Histologiquement, ce sont des tumeurs peu agressives, dites de bas grade (grades 1 et 2).
- Sur le plan moléculaire, ces tumeurs inactivent très tôt un gène suppresseur de tumeur appelé PTEN, avant même que des anomalies soient visibles au microscope.
- Sous l'influence de facteurs hormonaux (comme les œstrogènes), d'autres mutations peuvent s'accumuler dans les cellules anormales.
- Ces mutations sont parfois favorisées par un mécanisme appelé instabilité des microsatellites, qui rend l'ADN plus vulnérable aux erreurs de réplication.

ACPT Lab

Carcinogenèse et classification moléculaire

Carcinomes de type II : Haut grade

- Ces tumeurs apparaissent souvent après la ménopause, directement à partir d'un endomètre normal ou atrophié, sans passer par l'hyperplasie.
- Tumeur indépendante des œstrogènes
- Ce groupe inclut plusieurs formes histologiques agressives :
  - Carcinome endométrioïde de grade 3 (G3)
  - Carcinome séreux (SEC)
  - Carcinome à cellules claires (CCC)
  - Carcinome mucineux (MC)
  - Carcinome indifférencié/dédifférencié (UDC/DDC)
  - Carcinosarcome (CS)
- Ces tumeurs présentent souvent une mutation du gène p53, un gène clé dans la surveillance et la réparation de l'ADN.
- À noter : dans certains cas, un carcinome de type I peut évoluer vers un phénotype de type II s'il acquiert une mutation de p53, ce qui le rend plus agressif.

ACPT Lab

Classification moléculaire des cancers de l'endomètre

Les dernières recommandations intègrent la classification moléculaire dans la pratique clinique, grâce à des méthodes abordables et adaptées aux plateaux techniques de nombreux laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques.
Cette classification permet de mieux stratifier les risques et d'adapter la prise en charge des cancers de l'endomètre, en se basant sur quatre profils moléculaires principaux :

1. Mutation du gène POLE (ultramuté)

- Retrouvée dans environ **10 % des cancers de l'endomètre**.
- Détectée par séquençage ciblé du domaine exonucléase du gène **POLE**, recherchée par biologie moléculaire.

Ces tumeurs **sont de meilleur pronostic** par rapport aux autres sous-types.

ACPT Lab

Classification moléculaire des cancers de l'endomètre

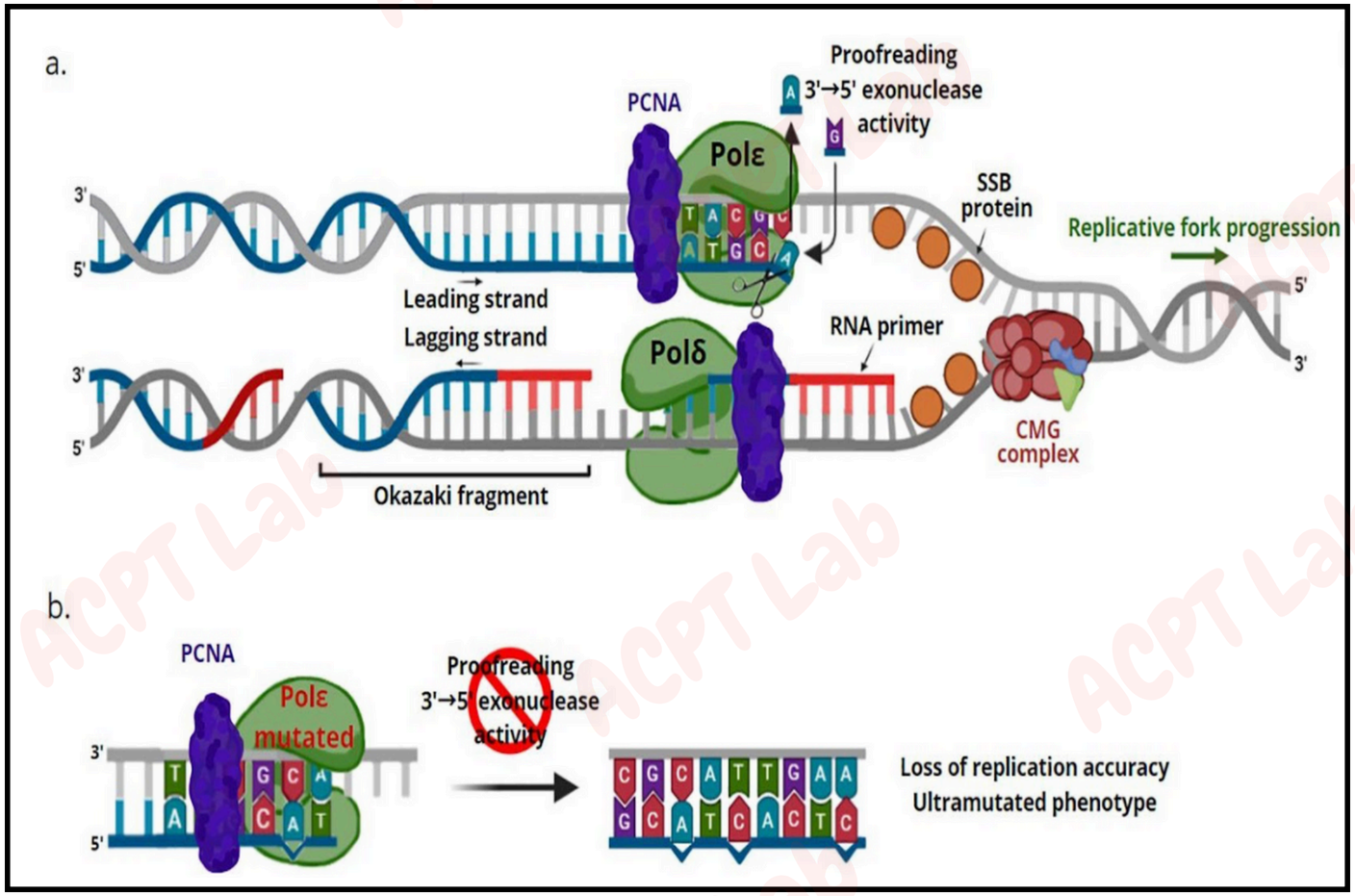


Figure 2 : Rôle de la mutation POLE dans l'émergence de nouvelles mutations et l'oncogenèse du cancer de l'endomètre.

https://www.nature.com/articles/s41423-025-01310-w?fromPaywallRec=false

Classification moléculaire des cancers de l'endomètre

2. Déficit du système MMR (instabilité des microsatellites / MSI)

- Ces tumeurs présentent un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN (Mismatch Repair - MMR).
- Le statut MMR est évalué par immunohistochimie, en testant l'expression des 4 protéines : MLH1 PMS2 MSH2 MSH6
- L'absence d'expression d'une ou de plusieurs protéines indique une instabilité des microsatellites (MSI).
- Ce sous-type est associé à un pronostic intermédiaire.
- Il peut aussi être un indice du syndrome de Lynch, notamment chez les patientes jeunes
- Définition des microsatellites : L'ADN contient des séquences répétées appelées microsatellites (ex : AAAAA ou CGCGCG...).
- Normalement, le système MMR (réparation des mésappariements MMR : Mismatch Repair) corrige les erreurs qui se produisent lors de la réplication de ces séquences.

ACPT Lab

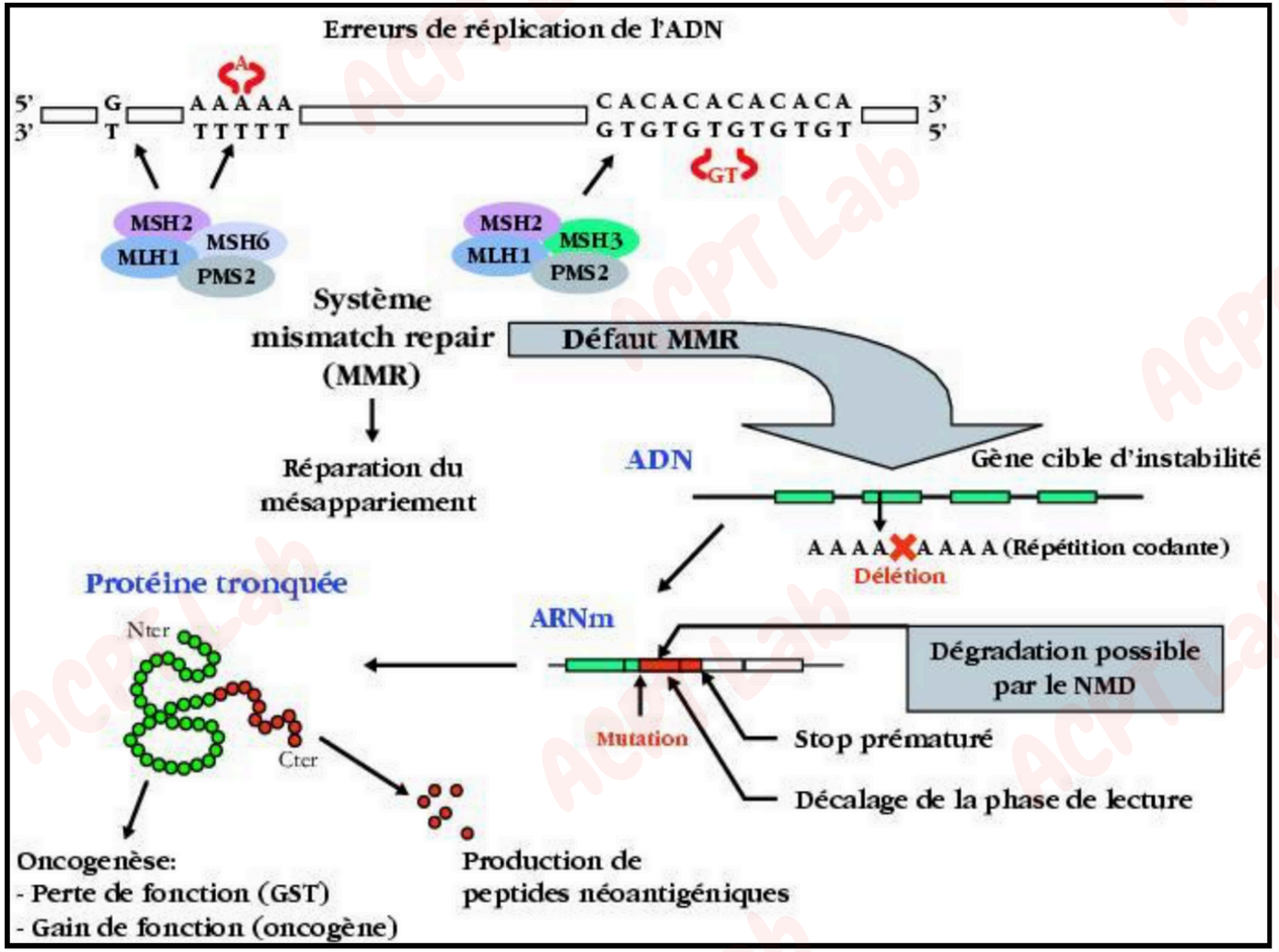


Figure 3 : mode de fonctionnement du système MMR (réparation des mésappariements)

DOI : 10.1684/bdc.2008.0571

Classification moléculaire des cancers de l'endomètre

3. Mutation du gène p53 (copy-number high)

- Identifiée par une expression anormale de la protéine p53 en immunohistochimie : soit surexpression forte et diffuse, soit au contraire une absence complète d'expression.
- Ce profil est souvent associé à des **tumeurs agressives** comme les carcinomes séreux.
- Il correspond à un **mauvais pronostic**.

4. Profil sans spécificité moléculaire (NSMP — No Specific Molecular Profile)

- Tumeurs ne présentant aucune des anomalies précédentes.
- Ce groupe est hétérogène, généralement associé à un pronostic intermédiaire à favorable, selon d'autres facteurs (grade, invasion myométriale...).

ACPT Lab

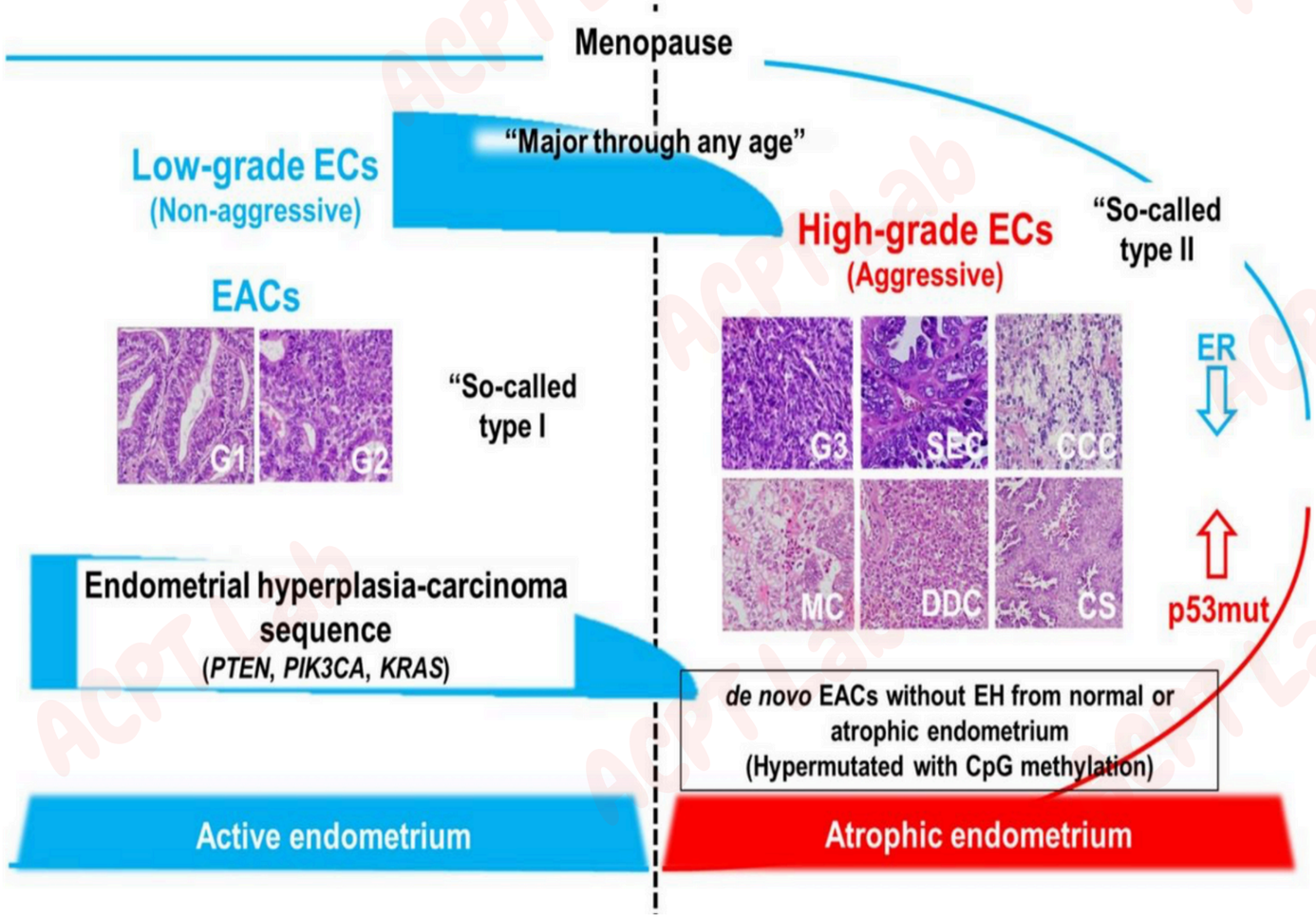


Figure 4 : différence morphologique et moléculaire entre les carcinomes de l'endomètre de type I et de type II

En résumé (important)

Le carcinome de l'endomètre de type I :

- Carcinome hormonodépendant avec une forte expression des récepteurs aux œstrogènes.
- Se développe selon une séquence hyperplasie- carcinome in situ- carcinome invsif.
- Sous type histologique le plus fréquent : carcinome endométrioïde de grade 1 et 2.
- Sur le plan moléculaire, il est souvent associé à une mutation POLE et à une instabilité des microsatellites (MSI).

Le carcinome endométrial de type II :

- Il survient de novo, à partir d'un endomètre normal ou atrophique.
- Il est non hormonodépendant : faible expression des récepteurs oestrogéniques voire absence d'expression.
- Sur le plan morphologique correspond le plus souvent au sous type séreux et plus rarement au carcinome endométrioïde de haut grade (G 3).
- Sur le plan moléculaire, il est caractérisé par une mutation du gène p53.

ACPT Lab

Moyens diagnostiques

- Échographie pelvienne transvaginale : première approche pour détecter l'épaississement endométrial.
- Hystéroscopie avec biopsie dirigée : confirmation histologique et localisation de la lésion.
- Biopsie endométriale ambulatoire : méthode peu invasive pour le diagnostic initial.
- Imagerie complémentaire : IRM pelvienne pour évaluer l'extension myométriale et régionale ; TDM ou PET-CT pour le bilan métastatique.
- Marqueurs biologiques : non spécifiques, parfois utilisés dans le suivi.

ACPT Lab

Étude analytique

- **Classification selon l'OMS 2020**

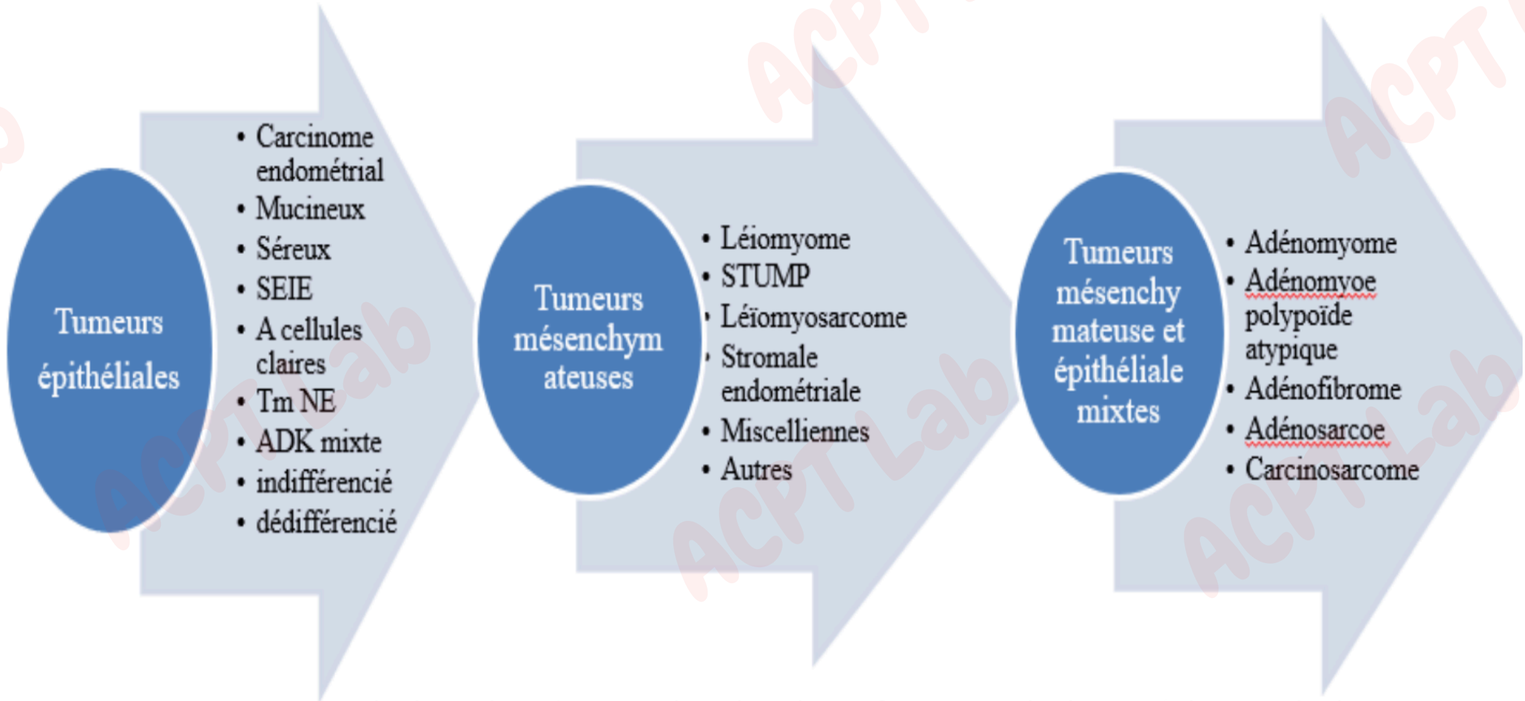


Figure 5 : Tumeurs de l'endomètre selon la classification de la 5e édition de l'OMS.

ACPT Lab

Lésions précancéreuses

- Hyperplasie endométriale sans atypie : glandes endométriales dilatées et kystisées avec un rapport glande/stroma supérieur à 1. Les atypies cytonucléaires sont modérées avec de rares figures de mitose.
- Hyperplasie endométriale avec atypie : glandes endométriales à architecture complexe et adossées, avec un rapport glande/stroma inférieur à 1. Les structures sont bordées par un épithélium pluristratifié et les cellules présentent des atypies cytonucléaires ainsi que des figures de mitose atypiques.

ACPT Lab

Lésions précancéreuses

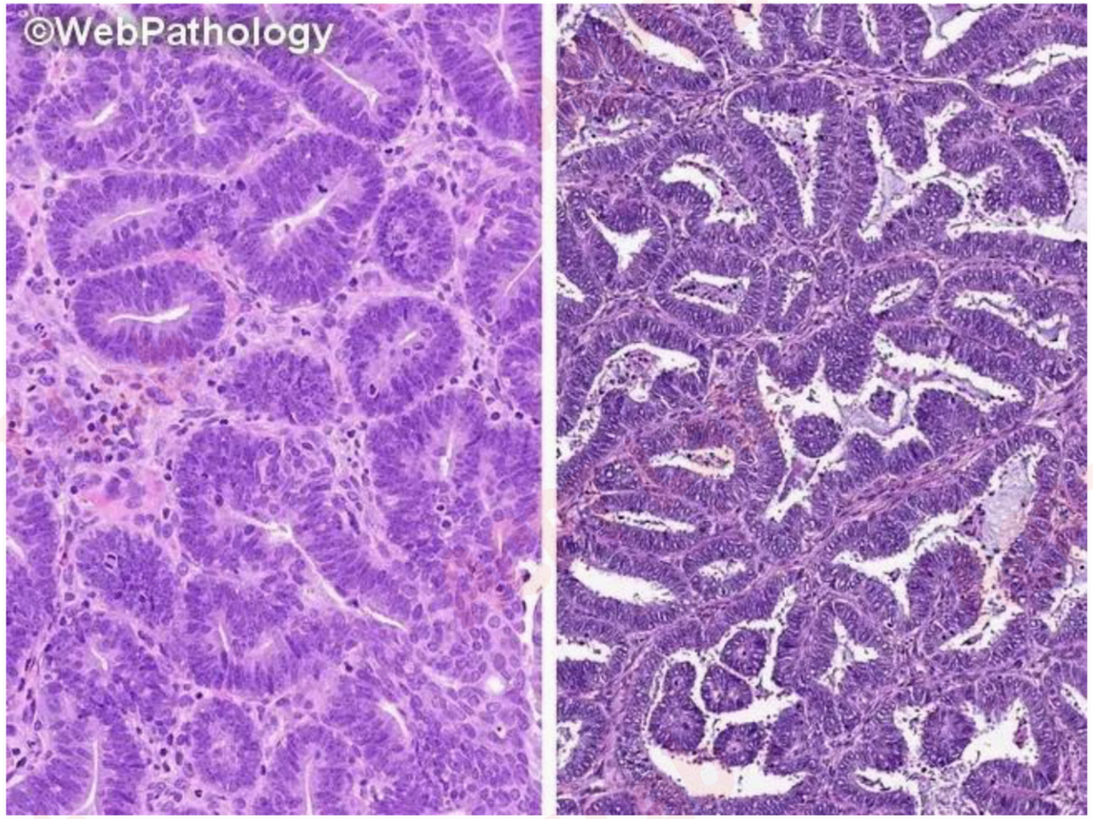


Figure 6 : hyperplasie endométriale avec atypie, glandes adossées, rapport glande/stroma inférieur à 1, associée à des atypies cytonucléaires.

https://www.webpathology.com/images/gynecologic/uterus/endometrial-hyperplasia

Éléments du compte rendu et facteurs pronostiques

- **Taille tumorale**
- **Type histologique** : Carcinome endométrioïde – prolifération carcinomateuse à architecture glandulaire infiltrante du chorion et du myomètre, présentant des atypies cytonucléaires de degré variable.
- **Grade histologique (OMS, 5e édition) :**
  - Grade 1 (G1) : >95 % de la tumeur en architecture glandulaire, différenciation élevée.
  - Grade 2 (G2) : 50–95 % de la tumeur en architecture glandulaire, différenciation modérée.
  - Grade 3 (G3) : <50 % de la tumeur en architecture glandulaire, architecture solide prédominante, différenciation faible.

Si la tumeur présente des atypies cytonucléaires marquées, le grade peut être augmenté d'une unité pour refléter le potentiel agressif réel.

- Degré d'invasion de l'endomètre : supérieur ou inférieur à 50 % de l'épaisseur endométriale.
- Expression des récepteurs hormonaux : présence ou absence.
- Classification moléculaire : mutation POLE, statut MSI, mutation p53.
- Nombre d'emboles vasculaires
- Envahissement des paramètres : présent ou absent.
- Envahissement des annexes : présent ou absent.

Limite chirurgicale : évaluation de la présence de cellules tumorales aux marges de résection.

Lésions précancéreuses

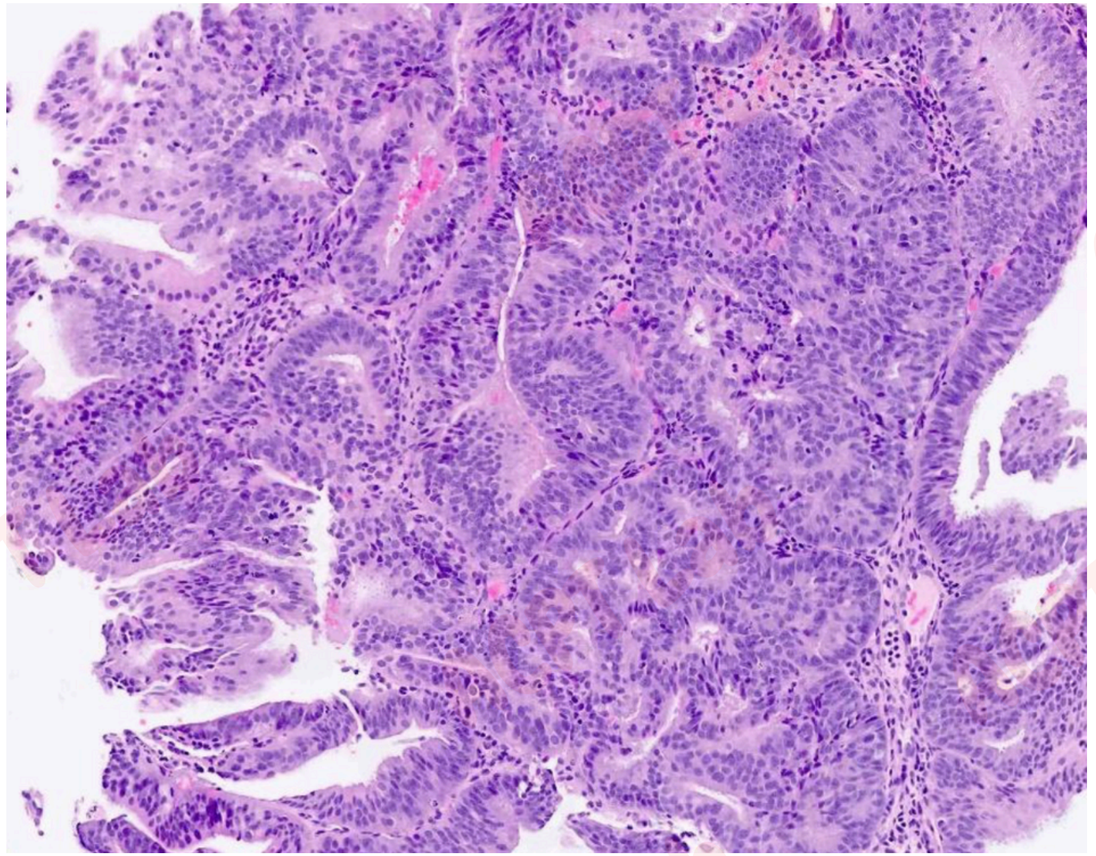


Figure 7 : Carcinome endométrioïde de grade 1 (G1) : architecture glandulaire tubulaire et cribriforme prédominante, sans atypies cytonucléaires sévères.

https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendometrialhyperplasiageneral.html

Conclusion

- Le cancer de l'endomètre survient surtout après la ménopause, plus fréquent dans les pays à revenu élevé.
- Le carcinome endométrioïde est le type histologique le plus fréquent.
- Le grade histologique, l'invasion myométriale et le nombre d'embole vasculaire sont des facteurs pronostiques majeurs.
- Les caractéristiques moléculaires (POLE muté, MSI, mutation p53) et l'expression des récepteurs hormonaux orientent la prise en charge thérapeutique.

ACPT Lab

Références

[1] M. Koskas et al., « Cancer of the corpus uteri: A 2025 update », Int. J. Gynecol. Obstet., vol. 171, no S1, p. 60-77, 2025, doi: 10.1002/ijgo.70326.
[2] M. Yasuda, « New clinicopathological concept of endometrial carcinoma with integration of histological features and molecular profiles », Pathol. Int., vol. 74, no 10, p. 557-573, oct. 2024, doi: 10.1111/pin.13471.
[3] M. Alfaraidi, J. Huvila, et C. B. Gilks, « Molecular pathology of endometrial cancer: recent advances in classification, prognostication, and management », Diagn. Histopathol., vol. 30, no 9, p. 499-510, sept. 2024, doi: 10.1016/j.mpdhp.2024.06.003.
[4] D. Fanale et al., « POLE-mutated endometrial cancer: new perspectives on the horizon? », Front. Oncol., vol. 15, août 2025, doi: 10.3389/fonc.2025.1633260.
[5] C.-J. Chang et al., « Use of Straighteners and Other Hair Products and Incident Uterine Cancer », J. Natl. Cancer Inst., vol. 114, no 12, p. 1636-1645, déc. 2022, doi: 10.1093/jnci/djac165.
[6] H. Salehiniya, L. Allahqoli, et Z. Momenimovahed, « Risk Factors for Endometrial Cancer in the World: A Narrative Review of the Recent Literature », Clin. Exp. Obstet. Gynecol., vol. 51, no 7, p. 169, juill. 2024, doi: 10.31083/j.ceog5107169.

Thank you very much!